

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 12

Sayı/No: 3

Eylül/September 2019

Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan
Prof. Dr. Osman Çiftçi

Editör

Dr. Selçuk Yüksel

Bölüm Editörleri

Dr. Güzin Fidan Yaylalı
Dr. Nida Kaçar
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir
Dr. Çağdaş Erdoğan
Dr. Süleyman Demir
Dr. S.Erkan Alataş
Dr. Gülfizar Varma
Dr. Ebru Nevin Çetin
Dr. Füsün Şahin
Dr. A.Esat Kiter
Dr.M.Bülent Özdemir
Dr. Tamer Edirne
Dr. Ali Ersin Zümrütbaş
Dr. Eylem Değirmenci
Dr. Murat Kutlu
Dr. Murat Özban

Yayın/ Danışma Kurulu

Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Nida Kaçar, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Güzin Fidan Yaylalı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Zeynep Birsin Özçakar, Ankara Üniversitesi, Ankara
Dr. Ali Ersin Zümrütbaş, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Yayın Koordinatörü

Dr. Nida Kaçar

Sekreter

Bil.İşl. Kutsel Onaç
Bil.İşl. Semra İncel

İngilizce Redaktör

Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, TÜRK MEDLINE, ve CrossRef tarafından indekslenmektedir.

Dergi Adı: Pamukkale Tıp Dergisi
Web Adresi: <http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>
Dergi Statüsü: Hakemli Süreli Yayın
Yayınlanma Süresi: Yılda 3 Sayı
ISSN: 1309-9833 e-ISSN: 1308-0865

Adres: Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.
E-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
Tel: +902582961619
Fax: +902582961765

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Editöre Mektup-Letter to the Editor

Hemodialysis for the treatment of isoniazid intoxication 367

İsoniyazid intoksikasyonunda hemodiyalizin yeri

Ömer Salt, Mustafa Burak Sayhan

Nadir görülen bir toraco-omfalopagus olgusu 369-370

A rare case of thoracoomphalophagus

Ayhan Atıgan, Ümit Çabuş

Araştırma Makaleleri - Research Articles

Hemşirelik öğrencilerinin stresle başetme durumları ve madde kullanım öykülerinin belirlenmesi 371-385

Identifying nursing students' methods to deal with stress and their substance use histories

Gülây Taşdemir Yiğitoğlu, Türkan Turan, Gülbahar Korkmaz Aslan, Asiye Kartal

Üniversite öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları 387-393

The status of college students about using complementary and alternative treatment methods

Tuğba Solmaz, Birsen Altay

Unnecessary free PSA test requests and assessment of the effectiveness of preventive activities 395-400

Gereksiz serbest PSA test istemleri ve önleyici faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi

Nergiz Zorbozan, İlker Akarken, Gökçe Filiz Atikeler

Visfatin concentration in patients with newly-diagnosed glucose metabolism disorders 401-406

Yeni tanı konulmuş glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda serum visfatin konsatrasyonunun değerlendirilmesi

Kamil Gönderen, İrem Bilgetekin, Aysun Gönderen, Mehmet Yıldız

Onkoloji hastalarında kemoterapi öncesi HBsAg, antiHBs ve izole antiHBc IgG pozitiflik oranları 407-410

The positivity ratios of HBsAg, anti-HBs and isolated anti-HBc IgG in patients with cancer before chemotherapy

Nagehan Didem Sarı, Rıza Umar Gürsu

Kabızlık şikayeti ile gelen her çocuk hastadan tetkik istenmeli mi? 411-414

Should examinations be performed in each child with constipation?

Burcu Güven

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda comet analizi ile değerlendirilen artmış DNA hasarı 415-421

Increased DNA damage with comet assay in patients with pulmonary hypertension

Emine Kılıç-Toprak, Yalın Tolga Yaylalı, Yasin Özdemir, Vural Küçükataay, Hande Şenol, Melek Bor-Küçükataay

The prevalence of metabolic syndrome and its components in benign and malignant nodular thyroid diseases 423-431

Benign nodüler ve malign tiroid hastalıklarında metabolik sendrom ve bileşenlerinin değerlendirilmesi

Sevinç Can, Cüneyd Anıl, Aslı Nar, Alptekin Gürsoy

The effects of primary tumour location on patients with all stages of colorectal cancer 433-443

Kolorektal kanserde evrelerine göre primer tümör lokasyonunun etkileri

Esin Oktay, Serkan Degirmencioglu

Differentiation of benign thyroid nodules from malignant ones using European thyroid imaging reporting and data system (EU-TIRADS) 445-455

Avrupa tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi (EU-TIRADS) kullanılarak benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımı

Ergin Sağtaş, Erkan Demirci

Knowledge and attitudes of primary health care workers about cervical cancer and HPV vaccine 457-466

Birinci basamak sağlık çalışanlarının serviks kanseri ve HPV aşısı konusundaki bilgi düzeyleri ve tutumları

Nazmiye Özbakır Acar, Aysun Özşahin, Tamer Edirne

Nöroloji Kliniği'nde yatan hastalarda nutrisyonel durumun polifarmasi ve hastane yatış süresi ile ilişkisi 467-473

Nutritional status of the patients in neurology clinic and its relation with polypharmacy and length of hospital stay

Nedim Ongun

Yarı kırsal alanda 6-14 yaş grubu çocuklarda obezite sıklığı ve ilişkili faktörler 475-484

Obesity prevalence and associated factors in children at 6-14 years of age in a semi-rural area

Ahmet Ergin, Nurhan Meydan Acımuş, Caner Özdemir, Betül Akbay, Yeşim Kınacı Çimen, Nurullah Uzuner, Umut Demireriden

Diyare ilişkili hemolitik üremik sendromlu çocuk hastalarımız; bölgesel sıklık artışı ve klinik sonuçları 485-495

The pediatric patients with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome; increase of regional frequency and clinical outcomes

İlknur Girişgen, Selçuk Yüksel

Enfektif hastalarda F-18 FDG ile lökosit işaretlemede insülinin ve glukagonun bağlanma etkinliği üzerindeki etkisi 497-501

The effect of insulin and glucagon on leukocyte labeling with F-18 FDG in patients diagnosed with infection

Tarık Şengöz, Özlem Uluyol, Aziz Gültekin, Olga Yaylalı, Doğangün Yüksel

İnsülin rezistansı bulunan bireylerde retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi 503-508

The evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in subjects with insulin resistance

Feyzahan Uzun, Hüseyin Fındık, Hatice Beyazal Polat

Gastrointestinal sistemin konjenital nadir görülen kistik lezyonların histopatolojik ve klinik değerlendirmesi 509-517

Histopathological and clinical evaluations of congenital rare cystic lesions of the gastrointestinal tract

Saadet Alan

Kızılay'ın kuruluş dönemi (1877-1878 Osmanlı-Rus Savaşı): Cerrahi girişimler ve çeşitli yaralanmalarda mortalite oranları 517-526

The Red Crescent establishment period (1877-1878 Ottoman-Russian War): Mortality rates in surgical interventions and various injuries

Eray Serdar Yurdakul

Cerrahi sonrası iyileşmeyen kronik anal fissürlü hastalarda Botoks uygulaması başarılı mıdır? 527-531

Is Botox application successful in patients with chronic anal fissures that do not heal after surgery?

Murat Akıcı, Murat Çilekar

Radikal sistektomi sonrası ileal konduit ile kontinan diversiyon uygulanan hastalardaki yaşam kalitesi değerlendirilmesi 535-543

Evaluation of quality of life of patients with urinary diversion and ileal conduit after radical cystectomy

Aykut Başer, Okan Alkış, Yusuf Özlülerden, Ali Ersin Zümrütbaş

Huzurevinde kalan yaşlılarda malnütrisyon, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi 545-553

Determination of the factors affecting malnutrition, depression and quality of life in the elderly residing in nursing homes

Dilek Karaman, Kenan Topal, Hüseyin Aksoy, Çiğdem Gereklioğlu

Ayak bileği kırıklarında Lauge-Hansen ve Danis-Weber sınıflamalarının ortopedistler arasındaki uyumu 555-559

The congruity of orthopedists with Lauge-Hansen and Danis-Weber classifications in ankle fractures

Ahmet Nadir Aydemir, Mehmet Yücens

Üniversite öğrencilerinde astenopik şikayetlerin ve internet bağımlılığının ilişkisinin değerlendirilmesi 561-567

Evaluation of the relationship between asthenopic complaints and internet addiction in university students

Hüseyin Kaya

Maternal faktörlerin prematür retinopatisindeki olası rolü 569-575

The probable role of maternal factors on retinopathy of prematurity

Ayşe İpek Akyüz Ünsal, Selda Demircan Sezer, Duygu Güler, İmran Kurt Ömürlü, Alparslan Ünsal, Buket Demirci

Olgu Sunumu - Case Report

Akathisia caused by traumatic brain injury in an adolescent 577-580

Bir ergende travmatik beyin hasarına bağlı akatizi

Sezai Üstün Aydın, Gülşen Ünlü, Serdar Avunduk

Pediyatrik hastada karaciğer kist hidatik hastalığı sonrası gelişen tübülointerstisyel nefrite ikincil akut böbrek hasarı 581-584

Acute kidney injury secondary to tubulointerstitial nephritis due to hepatic hydatid disease in a pediatric patient

Cengiz Candan, Pınar Canizci Erdemli, Pınar Turhan

MDS/MPN olgusunda klonal evölüsyon gösteren kompleks karyotip bulguları 585-590

Complex karyotype with clonal evolution in a MDS/MPN case

R. Dilhan Kuru, Ayşe Çırakoğlu, Şükriye Yılmaz, Seda Ekizoğlu, Yelda Tarkan Argüden, Şeniz Öngören

Lunate bone osteonecrosis in hemodialysis patient with rheumatoid arthritis 591-593

Hemodiyalize giren romatoid artritli hastada lunate kemik osteonekrozu

Eser Kalaoğlu, Mürselin Güler, Derya Buğdaycı, Nurdan Paker

Derleme - Review

Güncel polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanıdaki 'yeniler' ve 'yineler' 595-602

'Updated' and 'reiterated' views in diagnosis according to recently published guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome

Erkan Alataş, Derya Kılıç, Tolga Güler

YAZARLAR İÇİN BİLGİ

Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.

Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayımlar. Dergi yılda üç sayı olmak üzere dört ayda bir (Ocak, Mayıs, Eylül) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur. Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurulup, tüm yazarlara imzalatılarak),

2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

Araştırma makalesi
Derleme makalesi
Olgu sunumu
Editör'e mektup

2. Makalenin başlığı

a. Yazının başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'

b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 50 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir. Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı v.b.) Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

5. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin

özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and Methods, Results, Conclusion).

6. Anahtar sözcükler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

7. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

c. Diğer makaleler için;

Giriş

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

8. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

- Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)
- Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.
- Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.
- Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalı
- Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "... *Schistosoma haematobium*".
- İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.
- Başka durumlarda da ">""<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc"değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.
- Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.
- Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".
- Tartışma bölümünde araştırma makalenizdeki kısıtlılıklar, sınırlılıklar ya da eksikler belirtilmelidir.
- Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise . (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe Yazım), 12.17 (İngilizce Yazım).

Metin içerisinde kaynak kullanımı:

- Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
- Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.
- Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez içinde virgül ile ayrılarak ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].
- İkiden fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".
- Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmada bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".
- Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".
- Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..."

veya "Aybek et al. [7] stated that...".

h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onayının alındığı Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne

Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.
şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar

- Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
- Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.
- Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.
- Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,
- Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Basılı degilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

1.Doı olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107

2.Doı olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med. 2011;155:97-107. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

Basılmamış makaler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. Pediatr Dermatol 2018. <https://dx.doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JLL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. BMJ Case Rep 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>

2. Rambon Shamilov and Brian J. AneskievichJ. TNIP1 in Autoimmune Diseases: Regulation of Toll-like Receptor Signaling. Immunol Res 2018;2018:3491269. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/3491269>

3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 Expression Leads to Increased Proliferation of Human Keratinocytes and Severer Psoriasis-Like

Conditions in an Imiquimod-Induced Mouse Model of Dermatitis. PLoS ONE 2015; 10: e0127957. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üsten sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.
- e. Yayınlanma yılından sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.
- g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.
- i. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti “-” kullanılmalıdır.
- j. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: “166-171.”. Lütfen “166-9”. “166-69” yazmayınız.
- k. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
 2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.
- a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.
 - b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.
 - c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.
 - d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.
 - e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgül işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
 - f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti “-” kullanılmalıdır.
 - g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: “914-916.”
 - h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010. (Accessed September 14, 2010.).

Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions. Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting; 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

Tablolar

- a. Tüm tabloların yazının içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- b. Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- c. Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır ve Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- d. Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- e. Tabloların Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

Resimler ve şekiller

- a. Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılması olmalıdır.
 - b. Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
 - c. Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
 - d. Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
 - e. Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- kalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

NOT: Hakem tarafından istenen düzeltmelere 1(bir) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

İNTİHAL KONTROLÜ

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, editörler kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.

İletişim adresi

Prof. Dr. Selçuk Yüksel
Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunussemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli
Tel:0 258 296 1619
Fax: 0 258 296 1765
e-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
<http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>

Hemodialysis for the treatment of isoniazid intoxication

İzoniiazid intoksikasyonunda hemodiyalizin yeri

Ömer Salt, Mustafa Burak Sayhan

Gönderilme tarihi: 20.01.2019

Kabul tarihi:21.06.2019

To the Editor,

We recently read with great interest the manuscript entitled "Secondary shoulder dislocation and fracture due to acute isoniazid intoxication". The authors presented the treatment of a life-threatening condition, intractable seizures, metabolic acidosis with high anion gap related to Isoniazid (INH) intoxication [1].

High doses of INH are associated with metabolic acidosis, intractable convulsions, rhabdomyolysis, lactic acidosis, shock, decreased level of consciousness, coma, and even may cause death if not appropriately treated [1]. Thus, its early and proper treatment is very important [2]. In this case report, it was stated that the authors have performed a very successful treatment of isoniazid induced loss of consciousness and metabolic acidosis. It has been seen that the patient has ingested a dose of 1200 mg of INH before admission. It has been seen from the case that; the authors has treated the patient succesfully with midazolam and they have stopped the seizure in this way. It is well known that; pyridoxine is the one of the best treatment options in the treatment of INH intoxication. And this case is a perfect sample of this treatment method.

But, because of the little molecular weight and hydrophilic structure INH has a low distribution volume (0.6L/kg) [2]. And INH reduces the levels of NAD that has a role in the transformation of lactate to pyruvate. Lactate accumulates in the blood and acidosis and anion gap of the patient increases. Additionally INH decreases the activity of glutamic acid decarboxylase activity and due to the blockage of gamma amino butyric acid (GABA), convulsion can develop easily [2]. This situation may cause drug resistant convulsions and coma [1, 3]. It

could result with a life-threatening condition. Although in this patient, hemodialysis was not needed, hemodialysis is the alternative and effective treatment option in patients with refractory convulsions or in comatose state. Hemodialysis is not necessary in mild poisoning with INH but well effective in severe intoxication and it provides rapid clinical improvement in this situation. It removes INH which did not adhere to the activated charcoal and toxic metabolites of it from circulation [2, 4]. It should be kept in mind as an effective treatment option in severe INH intoxication by Emergency physicians.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Key Words: Emergency medicine, hemodialysis, intoxication, isoniazid.

Anahtar Kelimeler: Acil tıp, hemodiyaliz, izoniiazid, zehirlenme.

References

1. Erdoğan A, Beden S, Erdoğan MA, Değerli V, Parlak İ. Secondary shoulder dislocation and fracture due to acute isoniazid intoxication. Pam Tıp Derg 2018;11;361-364. <https://doi.org/10.31362/patd.451578>
2. Orak M, Üstündağ M, Güloğlu C, Sayhan MB, Altuncı YA. Urgent hemodialysis for the treatment of isoniazid overdose. Israeli Journal of Emergency Medicine 2008;8:39-43.
3. Özceker D, Haşlak F, Yetim A, Cıtak A, Baş F, Tamay Z. A bactericidal agent used with suicidal intent: Isoniazid. J Child 2014;14:78-80. <https://doi.org/10.5222/j.child.2014.078>
4. Skinner K, Saiao A, Mostafa A et al. Isoniazid poisoning: Pharmacokinetics and effect of hemodialysis in a massive ingestion. Hemodial Int. 2015;19:e37-40. <https://doi.org/10.1111/hdi.12293>

This case report was presented as poster presentation at The First Southeast European Congress of Emergency and Disaster Medicine. Belgrade/Serbia. 21-23 June 2018.

Ömer Salt, Assistant Professor, Trakya University Medical School, Department of Emergency Medicine, EDİRNE, e-mail: dromersalt@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5557-6627)

Mustafa Burak Sayhan, Associate Professor, Trakya University Medical School, Department of Emergency Medicine, EDİRNE, e-mail: mustafaburak@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-9335-9001) (Sorumlu yazar)

Nadir görülen bir toraco-omfalopagus olgusu

A rare case of thoracoomphalopagus

Ayhan Atıgan, Ümit Çabuş

Gönderilme tarihi: 25.05.2019

Kabul tarihi:02.07.2019

Sayın Editör;

İkinci gebeliğinden ilk canlı fetüs olarak gebeliğin ikinci ayında gittikleri özel hastane hekimince kalp sesleri duyulduğu ifade edilen gebe, vajinal kanama nedeniyle 10. gebelik haftasında kliniğimize getirildi. Yapılan ultrasonografik incelemesinde tek amniyon kesesi içerisinde yapışık iki fetüs saptandı (Resim 1 a, b, c).

Kraniyo-kaudal uzunluğu 10 hafta 5 gün ile uyumlu ve kalp atışı izlenmeyen olguda, beta HCG (Human Chorionic Gonadotropin) değeri 2283 mIU/mL olarak saptandı. Aile bilgilendirilip onamı alınarak, mizoprostol indüksiyonunu takiben bir gün sonra vajinal yolla tıbbi sonlandırma işlemi komplikasyonsuz olarak tamamlandı ve yapışık fetüsler doğurtuldu (Resim 2). Genetik ve ileri inceleme, aile kabul etmediği için yapılamadı.



1a

2a

3a

Resim 1 a-b-c.Toraco-omfalopagus ultrasonografi görünümü (Parlak yeşil noktalar iki fetal yapının kesişim bölgelerini göstermektedir).



Resim 2. Toraco-omfalopagus makroskopik görünümü.

Ayhan Atıgan, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: dratigan@hotmail.com (orcid.org/000-0002-7257-0593) (Sorumlu yazar)

Ümit Çabuş, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: ucabus@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-7257-0593)

Yapışık ikizler son derece nadir görülen ağır mortalite ve morbiditeyle seyreden anomalilerdir. Görülme sıklığı bölgesel farklılık göstermekle birlikte 28/1.000.000 ile 1/50.000 - 100.000 doğum arasında bildirilmektedir [1, 2]. Tüm ikiz gebeliklerin 1/600 kadarı yapışık ikiz şeklinde görülmekle birlikte, Fetüs-in-fetu ve sakrokoksigeal teratom gibi patolojik durumların da aslında anormal gelişimli yapışık ikizler olduğu ileri sürülmektedir [3].

Yapışık ikizler, bağlanma bölgelerine göre; torakal (torakopagus), abdominal (omphalopagus), sakral (pygopagus), pelvik (ischiopagus), kafatası (sefalopagus) ve sırt (rachipagus) olarak adlandırılır. Embriyonik diskin yönüne bağlı olarak, en sık görülen tipi torakopagustur (%19) [4]. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, zigotun fertilizasyonundan sonraki 13. ve 15. günler arasında tam olarak bölünmemesi nedeniyle geliştiği ileri sürülmektedir [5]. Etiyolojik açıklamaya yönelik iki teoriden klasik teori; fertilizasyondan sonraki 12. günde embriyonik kütlelerin düzgün ayrılamaması durumu, ikinci teori ise; birbirinden tamamen ayrılan döllenmiş yumurtanın benzer özellikteki kök hücreler tarafından tekrar birleşmesini içerir [5]. Genel olarak yapışık ikizler için hayatta kalma oranı yaklaşık %25'tir [6]. Literatürde şu ana kadar 10. gebelik haftasından önce bildirilmiş olgu bulunmamaktadır [7].

Günümüzde yapışık ikizleri ayırmaya yönelik tedavilerin başarı şansı; yapışıklığın durumuna, ortak kullanılan yaşamsal organlara ve eşlik eden diğer patolojilere bağlı olup ne yazık ki bu şans fazla yüksek değildir [6]. Doğuracağı ekonomik, sosyal ve etik sorunlar da göz önüne alındığında bu tür olgularda erken prenatal tanı ve sağlaltımın önemi açıktır. Bu yazıda 10. gebelik haftasında ultrasonografik muayene ile erken prenatal dönemde thoracoomphalopagus tanısı konulan ve sonlandırılan bir olgu sunulmuştur.

Sonuç olarak, yapışık ikizler yüksek perinatal mortalite ile ilişkili olup, erken ultrasonografik değerlendirme, prenatal takip, genetik danışmanlık ve aile bilgilendirilmesine dikkat çekilmek istenmiştir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Anahtar Kelimeler: Yapışık ikiz, toracoomphalopagus, ultrasonografi.

Key Words: Conjoined twin, thoracoomphalopagus, ultrasonography.

Kaynaklar

1. Tang Y, Zhu J, Zhou GX, Dai L, Wang YP, Liang J. An epidemiological study on conjoined twins in China, from 1996 to 2004. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2007;41:146-149.
2. Singh M, Singh KP, Shaligram P. Conjoined twins cephalopagus janiceps monosymmetros: A case report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:268-272. <https://doi.org/10.1002/bdra.10042>
3. Gilbert BE. Multiple pregnancies and conjoined twins. *Potter's pathology of the fetus, infant and child*. 2nd ed. New York: Mosby, 2007;381-388.
4. Schnaufer L. Conjoined twins. In: Raffensperger JG, ed. *Swenson's Pediatric Surgery*. 4th ed. New York: Appleton Century-Crofts, 1980;910-920.
5. Abossolo T, Dancoisne P, Tuailon J, Orvain E, Sommer JC, Riviere JP. Early prenatal diagnosis of asymmetric cephalothoracopagus twins. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1994;23:79-84.
6. Stone JL, Goodrich JT. The craniopagus malformation: Classification and implications for surgical separation. *Brain* 2006;129:1084-1095. <https://doi.org/10.1093/brain/awl065>
7. Hubinont C, Kollmann P, Malvaux V, Donnez J, Bernard P. First-trimester diagnosis of conjoined twins. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:185-187. <https://doi.org/10.1159/000264463>

Hemşirelik öğrencilerinin stresle baş etme durumları ve madde kullanım öykülerinin belirlenmesi

Identifying nursing students' methods to deal with stress and their substance use histories

Gülşay Taşdemir Yiğitoğlu, Türkan Turan, Gülbahar Korkmaz Aslan, Asiye Kartal

Gönderilme tarihi:03.12.2018

Kabul tarihi:10.07.2019

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı hemşirelik öğrencilerinin stresle baş etme durumları ve madde kullanım öykülerinin belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem: Tanımlayıcı olan bu araştırmanın evreni ve örneklemini bir sağlık bilimleri fakültesi hemşirelik bölümünde öğrenim gören araştırmaya katılmak isteyen 371 hemşirelik öğrencisi oluşturmuştur. Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu, Stresle Baş etme Tarzları Ölçeği ile toplanmıştır. Analiz için SPSS 18.0 istatistik programıyla Sayı, Yüzdeler, Student t Testi, Tek Yönlü Varyans analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmadakilerin yaş ortalaması 20,59±1,89'dur. Öğrencilerin %79,2'si kadın, %34,5'i 1. sınıf, %25,1'i 2. sınıf, %16,4'ü 3. sınıf, %24,0'ü 4. sınıftır. Katılımcıların büyük çoğunluğu aile ile (%82,7) ve çevre ile olan iletişimini (%83) iyi olarak belirtmişlerdir. Çalışmaya alınanların %42,3'ü okul ortamındaki stresin sınavlar, dersler ve ders işleme şekliyle kaynaklandığını bildirmişlerdir. Öğrencilerin çok büyük bir çoğunluğunun (%99,5) sigara ve alkol dışında herhangi bir bağımlılık yapıcı madde kullanmadıkları, %81,7'sinin şu anda sigara ve %83,0'ünün alkol kullanmadıkları belirlenmiştir. Öğrencilerin stresle baş etme tarzları ölçeği alt boyut puanları; kendine güvenli yaklaşım 12,61±4,01, iyimser yaklaşım 8,38±2,87, kendine güvensiz/çaresiz yaklaşım 11,95±4,55, boyun eğici yaklaşım 6,68±3,42 ve sosyal destek arama 7,02±1,90'dır.

Sonuç: Çalışmaya alınanların en fazla kendine güvenli yaklaşım, ardından kendine güvensiz/çaresiz yaklaşım ve en az olarak da boyun eğici yaklaşım alt boyutunu kullandıkları saptanmıştır. Bu sonuç öğrencilerin stresle başa çıkma konusunda etkili yöntemler kullandıklarını, stres yönetimi konusunda daha az sorun yaşadıklarını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik öğrencileri, madde kullanımı, stresle baş etme.

Taşdemir Yiğitoğlu G, Turan T, Korkmaz Aslan G, Kartal A. Hemşirelik öğrencilerinin stresle baş etme durumları ve madde kullanım öykülerinin belirlenmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:371-385.

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to identify nursing students' methods to deal with stress and the history of their substance use.

Materials and methods: The population and sample of this descriptive study consisted of 371 nursing students who wanted to participate in the study in the nursing department of a faculty of health sciences. Data was collected with questionnaire form, Methods to Deal with Stress Scale. For analyses, Number, Percentage, Student t Test, One Way Variance analysis were used with SPSS 18.0 statistics program.

Results: Mean of ages of participants in the study was found as 20.59±1.89. 79.2% of students were female and 34.5% of them were 1st grade, 25.1% were 2nd grade, 16.4% were 3rd grade and 24.0% were 4th grade. Majority of participants (82.7%) stated that in-family communication and their communication with environment (83%) were fine. 42.3% of participants stated that stress in school environment was stemmed from exams, courses and lecturing methods. It was determined that majority of students (99.5%) did not use any substance other than cigarette and alcohol, and 81.7% of them did not currently use cigarette and 83.0% of them did not currently use alcohol. Subscale score means of students' methods to deal with stress scale were found as follows; self-confidence approach was 12.61±4.01, optimistic approach was 8.38±2.87 unconfident/desperate approach was 11.95±4.55, submissive approach 6.68±3.42 and social support search was 7.02±1.90.

Conclusion: The participants were found to use the most self-confidence approach, followed by an unconfident/desperate approach and at least the submissive approach sub-scales. This result shows that the students use effective methods for coping with stress and have less problems in stress management.

Gülşay Taşdemir Yiğitoğlu, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: gyigitoglu@pau.edu.tr, (orcid.org/0000-0002-8075-7155) (Sorumlu yazar)

Türkan Turan, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: turkanturan@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8427-672X)

Gülbahar Korkmaz Aslan, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: gulbahark@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-0763-3671)

Asiye Kartal, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: akartal@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-7475-0013)

Key Words: Nursing students, degenerative arthritis, arthroplasty.

Taşdemir Yiğitoğlu G, Turan T, Korkmaz Aslan G, Kartal A. Identifying nursing students' methods to deal with stress and their substance use histories. Pam Med J 2019;12:371-385.

Giriş

Madde bağımlılığı günümüzde yaygınlığının giderek artması nedeniyle pek çok tıbbi, sosyal, ekonomik ve yasal sorunlara neden olan önemli bir sağlık ve sosyal sorun haline almıştır [1].

Bağımlılık, bireyin beden ve ruh sağlığını, aile, toplum ve iş uyumunu bozacak derecede sık ve fazla miktarda madde kullanma, madde alma isteğini durduramama olarak tanımlanmaktadır [2]. Birleşmiş Milletler Uluslararası Uyuşturucu Kontrol Programı'nın tahminlerine göre dünya genelinde madde kullanımı giderek artmaktadır. Tahminen 29 milyon insanın madde bağımlısı olduğu, 15-64 yaş arası nüfusun %5'lik kısmı olan 247 milyon kişinin ise en az bir kez madde kullandığı belirtilmiştir [3]. Erkeklerde kadınlara göre, 15-24 yaş grubunda, 25 yaş üstüne göre madde kullanım yaygınlığı daha yüksek olduğu belirtilmektedir [4]. 2013 verilerinde en çok madde kullanım yaş aralığının 25-29 olduğu ancak ilk kez madde kullanma ve bağımlı olma yaşının ise 15-24 olduğu ifade edilmektedir [5]. 2016 yılı 15-64 yaş grubundaki her 100 kişi için bağımlılık oranı %47,2'dir [6].

Üniversite yılları, ergenliğin karmaşasına ek olarak evden ve aileden ayrılma, yeni bir çevreye uyum, bir mesleğe aday olma ve iş bulmaya ilişkin belirsizlikler gibi birçok sorunların olduğu yıllardır. Sorunların yoğunluğu, gerçekçi olmayan beklentilerin çokluğu, sosyal desteklerin yetersizliği, gençlerin doğru değerlendirmeler yapmalarını engellemekte ve bir takım problemlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu sorunlara bağlı olarak gelişen stresin üniversite öğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanımını artırdığı ileri sürülmektedir [1, 7, 8].

Gençlerin sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımına zemin hazırlayan çok sayıda risk etkeni tanımlanmaktadır. Bu risk etkenlerinden bir veya birkaçını taşıyan gençlerin madde bağımlısı olma riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Alanyazındaki çalışmalarda madde kullanımının cinsiyet [9, 10], anne-baba tutumları [11] ailede sigara-alkol kullanımı [1], akran etkisi [12], dini inanç [13],

mükemmeliyetçilik [14], benlik imajı [15], kimlik gelişimi [16], akademik başarı [17], ebeveyn bağlanma [18], yaşam amaçları [19] ve stresle başetme yöntemleri gibi risk etkenleri olduğu belirtilmektedir.

Hemşirelik öğrencileri gerek eğitim ve uygulama sürecinde gerekse biyopsikososyal gelişim sürecinde karşılaştıkları travmatik ve stresli yaşantılardan dolayı engellenmişlik, incinme ve hayal kırıklıkları yaşayabilmektedir [20, 21]. Hemşirelik öğrencileri ayrıca eğitimlerinden ve hastane ortamından kaynaklanan bir takım stresörlerle karşılaşmaktadırlar. Bunlar genç yaşta sağlık problemi olan insanlarla yoğun ve teke tek iletişime girmeleri; acı çekme, ağrı, ümitsizlik gibi olumsuz duygularla sık sık karşılaşmaları; eğitimcilerine karşı hasta bakımından sorumlu gençler olmaları, yoğun ders programları ve buna bağlı sosyal aktivitenin düşük olması gibi stresörlerdir [20].

Bireyler stresörlerle karşı karşıya geldiklerinde mücadele etmeye çabalarlar. Bu durumda stresle başa çıkma kavramı ortaya çıkar. Stresle başa çıkma kişinin kaynaklarını aşan ya da zorlayan spesifik iç ve dış talepler arasındaki çatışmaları yönetmek için dinamik, bilişsel, duygusal ve davranışsal çabalar [22]. Bilim insanları stresle başa çıkmayı farklı şekillerde tanımlamışlardır. Folkman ve Lazarus [23] problem odaklı başa çıkma (problemi çözmek için doğrudan faaliyette bulunma ya da çözüm için gerekli bilgiyi elde etmedir) ve duygu odaklı başa çıkma (strese karşı olumsuz duyguları azaltma çabalarıdır) olarak iki gruba ayırırlar. Billings ve Moos [24] başa çıkmayı; problem odaklı başa çıkma olan aktif bilişsel, aktif davranışsal ve duygu odaklı başa çıkmanın bir şekli olan kaçma olarak üç faktör ile kavramsallaştırmıştır. Şahin ve Durak [25] ise bireyin stresle başa çıkmasında beş farklı yaklaşım olduğunu belirtmiştir. Bunlar; kendine güvenli yaklaşım, çaresiz yaklaşım, boyun eğici yaklaşım, iyimser yaklaşım ve sosyal desteğe başvurmadır.

Hemşirelerin öğrenci oldukları dönemde stresle başetme ve madde kullanımı ile ilgili

yeterli bilgi ve donanımına sahip olmaları gelecekte stresle başetme yöntemlerini ve madde kullanım durumlarını etkileyebilecektir. Eğitimleri süresince kendilerini doğru şekilde ifade edebilmelerini, streslerini yönetebilmelerini, öfke duygularını uygun şekilde ifade etmelerini, yaşanabilecek çatışmaları doğru şekilde çözmelerini, kendileri ile ilgili planlarını bağımsızca uygulayabilmelerini sağlayabilecektir. Buna ek olarak mesleklerini uygularken stresle başetme yöntemlerinden etkili olanları kullanmaları, sosyal ve mesleki yaşamda daha mutlu, kaliteli, kendilerini sürekli geliştiren insanlar olabilmelerini sağlayacaktır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda hemşirelik öğrencilerinde stresle başetme yöntemleri ve madde kullanım durumları ayrı ayrı araştırılmıştır. Burada öğrenci hemşirelerin hem stresle başetme hem de madde kullanım durumlarının birlikte ele alınmış olması açısından önemli bir çalışma olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı hemşirelik öğrencilerinin stresle başetme durumları ve madde kullanım öykülerini belirlemektir.

Araştırma Soruları:

1. Hemşirelik öğrencilerinin stresle başetme durumları nasıldır?
2. Hemşirelik öğrencilerinin madde kullanım öyküleri nasıldır?
3. Hemşirelik öğrencilerinin sosyodemografik özelliklerine göre stresle başetme durumları nasıldır?
4. Hemşirelik öğrencilerinin madde kullanım durumlarına göre stresle başetmeleri nasıldır?

Gereç ve yöntem

Araştırmanın evreni ve örnekleme

Tanımlayıcı türdeki araştırmanın verileri 2016-2017 Eğitim-Öğretim Bahar döneminde toplanmıştır. Araştırma merkezi Denizli’dir. Araştırmanın evrenini 2016-2017 Eğitim-Öğretim Bahar döneminde bir üniversitenin sağlık bilimleri fakültesi hemşirelik bölümünde 1., 2., 3., 4. sınıfta öğrenim gören toplam 700 öğrenci oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında evreni bilinen örneklem yöntemi uygulanmış ve örneklem aşağıda verilen formülle hesaplanmıştır [26]. Buna göre örneklem sayısı %95 güven aralığında

248 öğrenci olarak tespit edilmiştir. Kayıpların olabileceği düşünülerek 371 öğrenciye ulaşılmış fakat kayıp olmadığı ve veri toplama araçlarını eksiksiz dolduran 371 öğrenci araştırmanın örneklemini oluşturmuştur. Uygulamanın yapıldığı gün gelen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hemşirelik öğrencileri araştırmanın dahil olma kriteri olarak tespit edilmiştir.

$$n = \frac{Nt^2pq}{d^2(N-1)} + t^2pq$$

$$N = \text{Evren büyüklüğü (700)}$$

t=Belirli serbestlik derecesinde ve saptanan yanılma düzeyinde t tablosunda bulunan teorik değer ($\alpha=0,05$ serbestlik derecesindeki $t=1,96$).

p=İncelenecek olayın görülüş sıklığı (2016 yılı 15-64 yaş grubundaki her 100 kişi için bağımlılık oranı %47,2) [6].

q=İncelenecek olayın görülmeyiş sıklığı (1-p).

d=Olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen \pm sapma (0,05).

Veri toplama araçları

Veriler literatür bilgileri doğrultusunda araştırmacılar tarafından oluşturulan anket formu, Stresle Başetme Tarzları Ölçeği (SBTÖ) ile toplanmıştır.

Anket Formu: Araştırmacılar tarafından oluşturulan anket formu öğrencilerin sosyodemografik özelliklerine ait bilgileri içeren 30 soru, sigara, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımına ait bilgileri içeren 13 soru olmak üzere toplam 43 sorudan oluşmaktadır.

Stresle Baş Etme Tarzları Ölçeği (SBTÖ): Folkman ve Lazarus [23] tarafından geliştirilen SBTÖ’nün (Ways of Coping Inventory) ülkemiz için geçerlik güvenirlik çalışması Şahin ve Durak [25] tarafından yapılmıştır. Bu ölçek kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım, kendine güvensiz/çaresiz yaklaşım, boyun eğici yaklaşım ve sosyal destek arama olarak 5 alt boyutlardan oluşmaktadır. Toplam 30 maddeden oluşan, 0-3 arasında puanlanan bu ölçekte, sosyal desteğe başvurmanın hesaplanmasında 1. ve 9. maddeler ters puanlanarak hesaplanmaktadır. Her faktöre ait puanlar ayrı ayrı hesaplanmakta, toplam puan ise hesaplanmamaktadır. Ölçekte stresle etkili olarak başa çıkabilenlerin “Kendine güvenli”

ve "İyimser yaklaşımı", başa çıkamayanların ise "Boyun eğici" ve "Çaresiz yaklaşımı" daha fazla kullandıkları ifade edilmektedir. Puanların yüksekliği, kişinin o tarzı daha çok kullandığını göstermektedir.

Ölçeğin alt boyutlarının içerdiği maddeler ve cronbach alpha değerleri: Kendine güvenli yaklaşım (KGY) (8, 10, 14, 20, 23, 26), 68; iyimser yaklaşım (İY) (2, 4, 6, 12, 18), 57; kendine güvensiz/çaresiz yaklaşım (KGÇY) (3, 7, 11, 19, 22, 25, 27, 28), 76; boyun eğici yaklaşım (BEY) (5, 13, 15, 17, 21, 24), 76; sosyal destek arama (SDA) (1, 9, 29, 30), 58'dir. Bu çalışmanın Cronbach's Alpha değerleri ise KGY, 76; İY, 68; KGÇY, 75; BEY, 67; SDA, 57'dir.

Verilerin toplanması

Veri toplama araçları öğrencilerin uygun olduğu ders saatlerinde çalışmayı kabul eden öğrencilere uygulanmış ve formları kendileri doldurmuştur. Veri toplamadan önce katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır. Formların doldurulması yaklaşık 25 dakika sürmüştür.

İstatistiksel analizler

Verilerin analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Ölçeğin güvenilirliğini belirlemede Cronbach alfa katsayısı kullanılmıştır. Veriler normal dağılım gösterdiği için bağımsız iki grup arasındaki fark için Student t-testi, ikiden fazla grup olması durumunda gruplar arası karşılaştırmalarda Tek yönlü Varyans Analiz (ANOVA) testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık ise $p < 0,05$ ile tanımlanmıştır.

Araştırmanın etik yönü

Araştırma kapsamına alınanların sözel onamları alınmıştır. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.04.2017 tarihinde 60116787-020/26147 sayılı karar ile yazılı izin alınmıştır. Araştırmanın yapıldığı kurumdan da yazılı izin alınmıştır.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan öğrencilerin yaş ortalaması $20,59 \pm 1,89$ 'dur. Öğrencilerin %53,6'sı 18-20 yaş aralığında, çoğunluğu

(%79,2) kadın ve %34,5'i 1. sınıftır. Çalışmaya alınanların %35,6'sı devlet yurdunda kalmakta, büyük çoğunluğu (%90,3) çekirdek aile yapısında, %80,9'unun annesi ve %81,4'ünün babası çalışmaktadır. Öğrencilerin %37,2'si anne tutumunu ve %39,9'u baba tutumunu demokratik-katılımcı olarak belirtmiştir. Öğrenciler aile içi iletişimlerini ve çevre ile olan iletişimlerini büyük oranda (sırasıyla %82,7, %83,0) iyi olarak değerlendirmektedir. Yarısından fazlası (%63,3) kendini pozitif (iyimser, kendini seven, umutlu) birey olarak ifade etmesine rağmen, %87,6'sı yaşamını olumsuz değerlendirmiştir. Öğrencilerin %52,9'u okul ortamının stresli olduğunu belirtirken, %47,1'i okul ortamının stresli olmadığını belirtmiştir. Öğrencilerin %27,0'si okul ortamındaki stresin sınavlar, dersler, ders işleme şekliyle kaynaklandığını belirtirken, %15,4'ü stajlar, olumsuz hoca yaklaşımdan kaynaklandığını ifade etmiştir (Tablo 1).

Katılımcıların %64,7'si hayatlarında hiç sigara kullanmadıklarını, %81,7'si şu an sigara kullanmadıklarını ve %18,3'ü ise şu an sigara kullandıklarını ifade etmiştir. İlk sigara kullananların (%35,3) %22,7'si 15-18 yaş arasında ve merak ettikleri için (%24,5) sigaraya başladıklarını ifade etmişlerdir. Öğrencilerin %66,6'sı hayatlarında hiç alkol almadıklarını belirtmiştir. Hayatlarında en az bir kez alkol kullananların (%33,4) ilk alkol kullanma yaşı 15-18 yaş arasında (%22,5) olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınanlar ilk alkolü kuzen/arkadaş ile (%27,0) birlikte ve merak-heves (%27,8) nedeniyle aldıklarını ifade etmiştir. Öğrencilerin %83,0'ü şu anda alkol kullanmadıklarını ifade ederken, %17,0'si şu anda alkol kullandığını belirtmiştir. Öğrencilerin tamamına yakını (%99,5) sigara ve alkol dışında herhangi bir bağımlılık yapıcı madde kullanmadıklarını belirtmiştir (Tablo 2). Bu bulgulara göre hemşirelik öğrencilerinin madde kullanımının yüksek olmadığı belirlenmiştir.

Öğrencilerin stresle başetme tarzları ölçeği puan ortalamalarının dağılımı Tablo 3'te ayrıntılı olarak görülmektedir. Bu çalışmada öğrenciler stresle başa çıkmada en fazla sorunlar karşısında etkili olan KGY, ardından etkisiz olan KGÇY kullandıkları ve en az olarak da etkisiz olan BEY'i kullandıkları saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda çalışmada hemşirelik öğrencilerinin stresle başetme durumlarının etkili olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1. Öğrencilerin ta tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı (n=371).

Tanımlayıcı özellikler	n	%
Yaş		
18-20	199	53,6
21 ve üzeri	172	46,4
Cinsiyet		
Kadın	294	79,2
Erkek	77	20,8
Sınıflar		
1. sınıf	128	34,5
2. sınıf	93	25,1
3. sınıf	61	16,4
4. sınıf	89	24,0
Şu an yaşadığı yer		
Ailesiyle	113	30,5
Devlet yurdu	132	35,6
Özel yurt	26	7,0
Akrabalarıyla	80	21,6
Arkadaşlarıyla	20	5,4
Aile yapısı		
Çekirdek aile	335	90,3
Geniş aile	19	5,1
Parçalanmış aile	17	4,6
Anne tutumu		
Katı-kuralcı	16	4,3
Aşırı koruyucu	111	29,9
Soğuk ilgisiz	24	7,1
Başkalarıyla karşılaştırmacı	31	8,4
Denetleyici	49	13,2
Demokratik katılımcı	138	37,2
Baba tutumu		
Katı-kuralcı	46	12,4
Aşırı koruyucu	54	14,6
Soğuk ilgisiz	29	7,8
Başkalarıyla karşılaştırmacı	39	10,5
Denetleyici	55	14,8
Demokratik katılımcı	148	39,9
Aile ile iletişim		
İyi	307	82,7
Kötü	64	17,3
Çevre ile iletişim		
İyi	308	83,0
Kötü	63	16,9
Kendini tanımlama durumu		
İyimser, kendini seven pozitif, umutlu, yardımsever	235	63,3
Ne olumlu ne olumsuz	35	9,4
Hırslı, mükemmelliyetçi	53	14,3
Sessiz, içine kapanık	8	2,2
Olumsuz, karamsar ve sabırsız	40	10,8
Okul Ortamındaki Stres Nedenleri		
Stres belirtmeyenler	175	47,2
Sınavlar, dersler, ders işleme şekli	100	27,0
Sınıfların kalabalıklılığı ve havasızlığı	19	5,1
İnsanların birbirini ötekileştirmesi	20	5,4
Stajlar, hoca yaklaşımının olumsuz olması	57	15,4

Yaşamı Değerlendirme		
Olumlu	46	12,4
Olumsuz	325	87,6

Tablo 2. Öğrencilerin sigara-alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımına ilişkin bulguları (n=371).

Sigara-alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımına ilişkin özellikler	n	%
Hayatlarında sigara kullanma durumları		
Hiç sigara kullanmadım	240	64,7
Sigara kullandım	131	35,3
İlk sigarayı kullanma yaşları		
Sigara kullanmadım	240	64,7
15 yaş altı	20	4,2
15-18 yaş	80	22,7
19-22 yaş	31	8,4
Şu anda sigara kullanma durumları		
Kullanmıyorum	303	81,7
Kullanıyorum	68	18,3
Hayatlarında alkol kullanma durumları		
Hiç alkol kullanmadım	247	66,6
Alkol kullandım	124	33,4
İlk alkolü kullanma yaşları		
Hiç alkol kullanmadım	247	66,6
15 yaş altı	17	3,1
15-18 yaş	78	22,5
19-22 yaş	29	7,8
Şu anda alkol kullanma durumları		
Kullanmıyorum	308	83,0
Kullanıyorum	63	17,0
Sigara ve alkol dışında herhangi bir bağımlılık yapıcı madde kullanma durumları		
Kullanmadım	369	99,5
Kullandım	2	0,5

Tablo 3. Öğrencilerin stresle başetme tarzları ölçeği puan ortalamalarının dağılımı (n=371).

Alt Ölçek Puan Ortalamaları	X±SS	Min-Max
Kendine Güvenli Yaklaşım (KGY)	12,61±4,01	2-27
Kendine Güvensiz/Çaresiz Yaklaşım (KGÇY)	11,95±4,55	0-24
Boyun Eğici Yaklaşım (BEY)	6,68±3,42	0-18
İyimser Yaklaşım (İY)	8,38±2,87	0-21
Sosyal Destek Arama (SDA)	7,02±1,90	2-16

KGY: Kendine güvenli yaklaşım; İY: İyimser yaklaşım; KGÇY: Kendine güvensiz/çaresiz yaklaşım; BEY: Boyun eğici yaklaşım; SDA: Sosyal destek arama

Öğrencilerin bazı değişkenlere göre stresle başetme tarzları alt ölçek puan ortalamaları incelendiğinde; yaşa ve aile yapısına göre etkisiz olan KGÇY ve BEY, cinsiyete göre etkili olan İY, sınıflara göre etkisiz olan BEY, kaldığı yere göre SDA alt ölçek puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4a). Bu bulgularla yaşı büyük olan ve aile yapısı geniş olan öğrencilerin, 3. sınıfların, aile dışında başka yerde kalan öğrencilerin stresle başetme tarzlarının etkisiz olduğu görülmektedir.

Annenin çalışma durumuna göre etkisiz olan BEY ve SDA; anne tutumuna göre etkisiz olan BEY; öğrencilerin aile içi iletişimine ve çevre ile iletişimine göre etkili olan KGY ve İY, etkisiz olan KGÇY; kendisini tanımlama durumuna göre etkili olan KGY ve İY, etkisiz olan KGÇY ve BEY alt ölçek puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4b). Bu verilerle annesi çalışmayanların, aşırı koruyucu, soğuk, ilgisiz ve denetleyici anne tutumları olanların, aile içi ve çevre ile iletişimlerini kötü olarak belirtenlerin, kendini sessiz içine kapanık, olumsuz, karamsar, sabırsız değerlendirenlerin stresle başetmelerinin etkisiz olduğu belirlenmiştir. Aile içi ve çevre ile olan iletişimini çok iyi değerlendirenlerin, kendini olumlu tanımlayanların stresle başetmelerinin etkili olduğu saptanmıştır.

Çalışma kapsamına alınanların ruh sağlığı probleminin varlığına, inanç ve yaşamını değerlendirme durumuna göre etkisiz olan KGÇY, sigara içme durumlarına göre etkisiz olan KGÇY, BEY ve SDA alt ölçek puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4c). Bu bulgularla ruh sağlığı problemi olduğunu belirtenlerin, İnançsız olduğunu bildirenlerin, yaşamını olumsuz değerlendirenlerin ve sigara kullananların stresle başetmelerinin etkisiz olduğu belirlenmiştir. Bu doğrultuda hemşirelik öğrencilerinin sosyodemografik özelliklerine ve özellikle sigara kullanmalarına göre stresle başetme durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Tartışma

Stres, eğitim sürecinde akademik performansı ve öğrenci refahını etkileyebilecek önemli bir psikososyal faktördür. Hemşirelik öğrencileri teorik derslerde ve klinik uygulamada

hastalarla çalışırken birçok stresörle karşı karşıya kalmaktadır. Hemşirelik öğrencilerinin stresle başetme durumları ve madde kullanım öykülerini belirlemeyi amaçlayan bu çalışmada katılımcıların yaş ortalaması 20,59'dur. Bu yaş döneminde yaşanabilecek stresler eğer iyi yönetilemezse madde kullanımı gibi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir.

Araştırma kapsamına giren öğrencilerin çoğunluğu kadın ve aileleri çekirdek aile yapısındadır. Çevre ve aile ile olan iletişimlerini büyük oranda iyi olarak değerlendirmişlerdir. Yarısından fazlası kendisini pozitif birey ve yaşamının olumlu olduğunu ifade etmiştir.

Çocuk dünyaya geldiği anda ilk etkileşimde bulunduğu kişiler aile bireyleri ve özellikle anne-babasıdır. Bu etkileşim çocuğun tüm yaşamı boyunca devam eder. Çocuğun kişilik yapısının oluşmasında anne-baba etkisinin önemli bir yeri ve değeri vardır. Uyumlu ve özgür bir ailede, tutarlı ve sağlıklı ilişkiler içinde yetişen çocuk, özerk bir birey olarak yetişkin yaşamına ulaşabilir [27]. Çocuk, kültürel değerlerini, temel alışkanlıklarını gelişim görevlerine karşı yaklaşımlarını aile ortamında kazanır. Çocuğun olumlu bir benlik tasarımı oluşturmasında yeterlilik duygusu kazanmasında anne-babası ile etkileşiminde aldığı geri bildirimler çok önemli rol oynar [28]. Bu çalışmada anne baba tutumu demokratik-katılımcı olarak belirlenmiştir. Bu tutum aile üyelerinin gereksinimlerine odaklı, bireylerin kendini ifade etmesine teşvik eden ve yaşının gerektirdiği şekilde karar verme sorumluluğu olan önemli bir tutumdur. Bu çalışmada öğrencilerin stresle başetmesinde en çok etkili yöntem olan KGY kullanmalarında aile tutumunun oldukça etkili olabileceği düşünülmektedir.

Öğrencilerin %27,0'si okul ortamındaki stresin sınavlar, dersler, ders işleme şekliinden kaynaklandığını belirtirken, ardından %15,4'ü stajlar, olumsuz hoca yaklaşımdan kaynaklandığını belirtmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda bu bulguyu destekler niteliktedir [29, 30].

Yapılan bu çalışmada öğrencilerin %18,3'ü şu an sigara kullandıklarını belirtmişlerdir. Mavili'nin [31] çalışmasında 18,8, Çapık ve Cingil'in [32] yaptığı çalışmada oran %12,9, Çapık ve Özbıçakcı'nın [33] bulgusunda %17,5'dir. Erkeklerde kadınlara göre, madde kullanım

Tablo 4a. Öğrencilerin bazı tanımlayıcı özelliklerine göre stresle başetme tarzları ölçeği puan ortalamalarının dağılımı.

Tanımlayıcı özellikler	Ölçek alt boyutları				
	KGY $\bar{x} \pm SS$	İY $\bar{x} \pm SS$	KGÇY $\bar{x} \pm SS$	BEY $\bar{x} \pm SS$	SDA $\bar{x} \pm SS$
Yaş					
18-20 yaş (n=199)	12,33±4,11	8,21±2,83	11,42±4,57	6,21±3,45	6,98±1,78
21 yaş ve üzeri (n=172)	12,94±3,87	8,57±2,91	12,55±4,47	7,22±3,30	7,06±2,02
	t=-1,462	t=-1,218	t=-2,399	t=-2,880	t=-,403
	p=0,143	p=0,224	p=0,017	p=0,004	p=0,690
Cinsiyet					
Kadın (n=294)	12,43±4,06	8,17±2,90	12,07±4,58	6,64±3,43	6,96±1,83
Erkek (n=77)	13,31±3,77	9,18±2,63	11,48±4,47	6,83±3,38	7,25±2,14
	t=-1,716	t=-2,772	t=1,019	t=-0,430	t=-1,208
	p=0,087	p=0,006	p=0,309	p=0,668	p=0,228
Sınıflar					
1. sınıf (n=128)	12,17±4,04	8,29±2,91	11,19±4,41	6,12±3,48	6,95±1,66
2. sınıf (n=93)	12,74±4,41	8,12±2,92	12,37±4,96	6,27±3,22	7,19±2,02
3. sınıf (n=61)	13,14±3,14	9,14±2,43	12,70±4,00	8,57±3,62	7,34±1,87
4. sınıf (n=89)	12,74±4,06	8,23±2,99	12,07±4,60	6,60±2,95	6,74±2,08
	F=0,920	F=1,805	F=2,039	F= 8,254	F=1,544
	p=0,431	p=0,146	p=0,108	p=0,001	p=0,203
Şu Anda Kaldığı Yer					
Aile yanında (n=113)	11,76±4,13	8,00±3,10	11,92±4,76	6,35±3,49	6,93±1,93
Devlet yurdu (n=132)	12,80±4,05	8,34±2,76	12,09±4,54	6,43±3,22	7,00±1,64
Özel yurt (n=26)	13,15±3,52	8,88±2,00	12,53±4,66	6,96±3,09	7,80±1,41
Akraba yanında (n=80)	13,26±3,54	8,71±2,87	11,76±4,10	7,47±3,64	7,17±2,24
Arkadaş yanında (n=20)	12,90±4,94	8,75±3,20	11,15±5,29	6,60±3,51	6,10±2,04
	F=2,036	F=1,027	F=0,326	F=1,557	F=2,514
	p=0,089	p=0,393	p=0,861	p=0,185	p=0,041
Aile Yapısı					
Çekirdek aile (n=335)	12,71±4,04	8,42±2,91	11,74±4,46	6,56±3,38	7,01±1,89
Geniş aile (n=20)	11,47±2,69	8,47±2,22	14,68±4,00	8,26±2,90	7,47±1,67
Parçalanmış aile (n=16)	11,87±4,70	7,56±2,68	13,06±6,03	7,68±4,07	6,81±2,40
	F=0,762	F=0,687	F=2,919	F=2,918	F=0,517
	p=0,516	p=0,561	p=0,034	p=0,034	p=0,671

\bar{x} :Ortalama; SS: Standart sapma; t: T Testi; F: One-Way Anova; KGY: Kendine güvenli yaklaşım; İY: İyimser yaklaşım; KGÇY: Kendine güvensiz/çaresiz yaklaşım; BEY: Boyun eğici yaklaşım; SDA: Sosyal destek arama

Tablo 4b. Öğrencilerin bazı tanımlayıcı özelliklere göre stresle başetme tarzları ölçeği puan ortalamalarının dağılımı.

Tanımlayıcı özellikler	Ölçek alt boyutları				
	KGY $\bar{x} \pm SS$	İY $\bar{x} \pm SS$	KGÇY $\bar{x} \pm SS$	BEY $\bar{x} \pm SS$	SDA $\bar{x} \pm SS$
Annenin çalışma durumu					
Çalışmıyor (n=300)	12,50±3,94	8,53±2,86	12,04±4,50	6,85±3,46	7,13±1,88
Çalışıyor (n=71)	13,08±4,27	7,73±2,85	11,54±4,78	5,95±3,16	6,56±1,89
	t=-0,598	t=2,402	t=0,717	t=2,499	t=2,186
	p=0,550	p=0,017	p=0,474	p=0,013	p=0,030
Anne tutumu					
Katı-Kuralcı (n=19)	13,37±3,86	7,43±2,73	12,31±4,78	5,56±3,82	6,93±1,80
Aşırı koruyucu (n=114)	12,26±3,89	7,97±2,64	12,43±4,46	7,31±3,40	7,07±1,76
Soğuk, ilgisiz (n=11)	11,87±4,61	7,25±3,65	14,62±5,55	7,25±3,88	6,75±0,88
Karşılaştırmacı (n=34)	13,22±4,43	8,54±3,97	11,80±4,51	5,70±1,95	6,54±2,26
Denetleyici (n=52)	12,18±3,95	8,22±2,71	12,20±4,80	7,12±3,89	7,53±2,29
Demokratik (n=141)	12,92±4,06	8,89±2,81	11,23±4,38	6,16±3,35	7,01±1,75
	F=0,657	F=1,649	F=1,345	F=2,500	F=1,180
	p=0,685	p=0,133	p=0,236	p=0,022	p=0,316
Aile içi iletişim					
Çok iyi (n=95)	13,32±4,27	9,38±3,05	11,17±4,91	6,76±3,57	7,07±2,02
İyi (n=212)	12,60±3,84	8,26±2,57	11,79±4,12	6,52±3,30	7,06±1,86
Ne iyi ne kötü (n=56)	11,96±3,84	7,75±2,90	13,14±4,73	6,98±3,66	6,87±1,83
Kötü (n=8)	9,00±4,44	3,87±2,23	17,00±5,87	7,62±3,11	6,62±2,13
	F=3,729	F=12,521	F=5,756	F=0,507	F=0,279
	p=0,012	p=0,001	p=0,001	p=0,67	p=0,841
Öğrencinin çevre ile iletişimi					
Çok iyi (n=75)	13,45±3,72	9,16±3,17	11,04±4,40	6,80±3,24	7,06±1,88
İyi (n=233)	12,79±4,01	8,51±2,63	11,92±4,51	6,49±3,45	6,98±1,91
Ne iyi ne kötü (n=58)	11,10±3,95	7,03±2,97	12,94±4,40	7,18±3,26	7,12±1,83
Kötü (n=5)	9,20±3,76	5,80±1,78	15,20±7,91	7,60±6,02	6,80±2,86
	F=5,377	F=8,024	F=2,814	F=0,800	0,188
	p=0,001	p=0,001	p=0,039	p=0,495	p=0,904
Kendini tanımlama durumu					
İyimser, kendini seven pozitif, umutlu, yardımsever (n=235)	13,04±3,85	8,85±2,67	11,38±4,30	6,59±3,52	7,11±1,88
Ne olumlu, ne olumsuz (n=35)	12,48±5,19	8,20±2,86	13,00±5,10	7,54±3,31	6,62±2,00
Hırslı, mükemmeliyetçi (n=53)	13,15±3,61	8,30±3,09	11,62±4,67	5,71±3,06	6,98±1,59
Sessiz, içine kapanık (n=8)	10,62±3,37	7,75±2,65	13,37±4,83	9,62±3,85	6,62±2,44
Olumsuz, karamsar, sabırsız (n=40)	9,90±3,30	5,95±2,58	14,50±4,45	7,15±2,75	7,00±2,17
	F=6,322	F=9,753	F=4,957	F=3,404	F=0,606
	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,658

\bar{x} : Ortalama; SS: Standart sapma; t: T Testi; F: One-Way Anova; KGY: Kendine güvenli yaklaşım; İY: İyimser yaklaşım; KGÇY: Kendine güvensiz/çaresiz yaklaşım; BEY: Boyun eğici yaklaşım; SDA: Sosyal destek arama

Tablo 4c. Öğrencilerin bazı tanımlayıcı özelliklere göre stresle başetme tarzları ölçeği puan ortalamalarının dağılımı.

Tanımlayıcı özellikler	KGy $\bar{x} \pm SS$	İY $\bar{x} \pm SS$	KGÇY $\bar{x} \pm SS$	BEY $\bar{x} \pm SS$	SDA $\bar{x} \pm SS$
Ruh sağlığı problemi					
Yok (n=359)	12,62±4,01	8,40±2,84	11,79±4,43	6,67±3,43	6,99±1,90
Var (n=12)	12,25±4,20	7,75±3,86	16,75±5,81	7,00±2,98	8,08±1,31
	t=0,319	t=0,771	t=-3,773	t=-0,327	t=-1,964
	p=0,750	p=0,441	p=0,001	p=0,744	p=0,050
İnanç durumu					
İnançsız (n=12)	10,83±3,27	7,25±3,19	15,00±5,46	8,50±3,11	7,08±2,27
İnançlı (n=359)	12,67±4,02	8,41±2,86	11,84±4,49	6,62±3,41	7,02±1,89
	t=-1,566	t=-1,385	t=2,370	t=1,878	t=0,104
	p=0,118	p=0,167	p=0,018	p=0,061	p=0,917
Yaşamını değerlendirmesi					
Olumsuz (n=46)	12,04±4,00	8,08±3,15	14,19±4,76	7,34±3,74	7,06±2,16
Olumlu (n=325)	12,69±4,01	8,42±2,83	11,63±4,44	6,58±3,36	7,02±1,86
	t=-1,031	t=-0,738	t=3,626	t=1,413	t=0,146
	p=0,303	p=0,461	p=0,001	p=0,159	p=0,884
Sigara kullanma durumları					
Kullanmıyor (n=303)	12,59 ±3,95	8,39±2,82	11,68±4,44	6,47±7,61	6,91±1,83
Kullanıyor (n=68)	12,69±4,28	8,29±3,11	13,13±4,87	7,61±3,19	7,52±2,13
	t=-0,174	t=0,272	t=-2,379	t=-2,514	t=-2,427
	p=0,862	p=0,786	p=0,018	p=0,012	p=0,016

\bar{x} :Ortalama; SS: Standart sapma; t: T Testi; F: One-Way Anova; KGy: Kendine güvenli yaklaşım; İY: İyimser yaklaşım; KGÇY: Kendine güvensiz/ çaresiz yaklaşım; BEY: Boyun eğici yaklaşım; SDA: Sosyal destek arama

yaygınlığı daha yüksek olduğu belirtilmektedir [4]. Bu çalışmada da değerin yüksek olması erkek hemşirelerin %20,8 oranında olmasından ve sigara kullanımının cinsiyet açısından erkeklerde daha yaygın görülmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmaya alınanların hayatlarında en az bir kez alkol alma oranları %33,4'tür. Öğrenciler ilk alkol kullanma yaşının 15-18 yaş (%22,5) arasında olduğunu, arkadaşları ile birlikte ve merak-heves nedeni ile aldıklarını ifade etmişlerdir. Şu anda alkol kullananların oranı ise %17,0'dir. Mavili [31], Koca ve ark. [34] hemşirelik öğrencileri ile ilgili yapmış oldukları çalışma bulguları bu çalışma bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada ilk sigara ve alkol kullanmanın 15-22 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bu bulguya paralel olarak TÜBİM 2014 Raporu'na göre ilk kez madde kullanma ve bağımlı olma yaşı 15-24'tür. Bu rapora göre ilk maddeye başlama nedeni olarak merak, arkadaş etkisi ve aile sorunları nedeniyle başladıkları rapor edilmiştir [5]. Bu çalışmada da öğrenciler ilk sigara ve alkole başlama nedeni olarak (sigara

%24,5, alkol %27,8) merak-hevesten dolayı başladıklarını belirtmiştir.

Öğrencilerin tamamına yakını (%99,5) sigara ve alkol dışında herhangi bir bağımlılık yapıcı madde kullanmadıklarını ifade etmiştir. Bu bulgunun aksine bağımlılık yapıcı madde kullanım oranları Koca ve ark. [34] yaptığı çalışmada %2,2, Turhan ve ark. [1] çalışmasında en az bir kez uyuşturucu madde kullanımı %9,6'dır. Bu çalışmada oranın düşük olmasının nedeni olarak çalışmaya alınan grubun anne-baba tutumunun pozitif bir tutum olan demokratik-katılımcı olması, onların daha sağlıklı ve etkili başetme davranışı içerisinde olmalarına sebep olmuş olabilir. Ayrıca bu grubun sağlık okulunda okumuş olmaları, bağımlılık yapıcı madde ile ilgili farkındalıklarının ve bilgilerinin olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç doğrultusunda bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin madde kullanım oranlarının yüksek olmadığı söylenebilir.

SBTÖ ölçeğinin alt boyutları değerlendirilirken; kendine güvenli ve iyimser alt boyutlarından alınan puanlar arttıkça stresle baş etmenin etkili olduğu; çaresiz yaklaşım ve

boyun eğici yaklaşım alt boyutlarından alınan puanlar arttıkça ise stresle baş etmede etkisiz yöntemlerin kullanıldığı belirtilmektedir [25]. Bu çalışmada öğrencilerin stresle başa çıkmada en fazla etkili olan KGY kullandıkları belirlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda bu bulguya paralel sonuçlar çıkmıştır [29, 35, 36]. Çalışmanın araştırma sorularından biri hemşirelik öğrencilerinin stresle başetme durumları nasıldır sorusuydu. Bu bulgu doğrultusunda öğrencilerin en fazla kendine güvenli yaklaşımı, en az olarak da boyun eğici yaklaşımları kullanıyor olmaları stresle başa çıkma konusunda etkili yöntemler kullandıklarını, stres yönetimi konusunda daha az sorun yaşadıklarını göstermektedir.

Öğrencilerin yaşa göre KGÇY ve BEY alt ölçek puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu, 21 ve üzeri yaş grubunun belirtilen bu puan ortalamalarında artma olduğu saptanmıştır. Razi ve ark'nın [37] yaptığı çalışmada da bizim elde ettiğimiz bulguyu destekler niteliktedir. Yaş arttıkça hemşirelik öğrencilerinin kaçınan/çaresiz ve boyun eğici yaklaşımlarını sık kullanmalarının nedeni, daha önceki çabalarına rağmen yaşamlarındaki stresörleri azaltamamalarından, bu yaştakilerin sorumluluklarının daha farkında olmalarından, mezun olma ve atanma kaygılarından dolayı kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada cinsiyete göre İY alt ölçek puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ve erkeklerin puan ortalamalarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda da bu bulguyu destekler sonuçlar bulunmaktadır. Literatürde başa çıkma tutumlarının cinsiyete bağlı olarak değişebildiği bildirilmektedir [38, 39]. Soderstrom ve ark. [40] kadınların duygu odaklı, erkeklerin ise problem odaklı yöntemleri daha sık kullandıklarını belirtmiştir. Otrar ve ark. [41] yaptığı bir çalışmada stresle başetmede kendine güvenli yaklaşım ve iyimser yaklaşım stratejilerini erkek öğrencilerin kadın öğrencilerden daha fazla kullandıkları belirtilmektedir.

Çalışmada sınıflara göre BEY alt ölçek puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir. 3. sınıf öğrencilerinin BEY puanlarının yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni yoğun ders ve staj uygulamalarının öğrenci üzerinde oluşturduğu stres nedeniyle başetmeye çalışan öğrencinin 3.

sınıfa geldiğinde değişim görememesine bağlı olarak etkisiz yöntem olan boyun eğici yaklaşımı daha sık kullandıkları tahmin edilmektedir. Benzer şekilde Güler ve Çınar'ın [29] hemşirelik öğrencileri ile yaptığı çalışmada sınıflara göre boyun eğici yaklaşım ve sosyal destek arama puanlarında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Şu anda kaldığı yere göre öğrencilerin SDA alt ölçek puan ortalamalarında istatistiksel anlamlılık olduğu, özel yurt ve akraba yanında kalanların SDA puan ortalamalarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu da sosyal desteğin stresle başetmede önemli olduğunu göstermesi açısından önemli bir bulgudur. Sosyal desteği yeteri kadar alamayan öğrencilerde sosyal destek arama puanları daha yüksektir. Elde edilen bu sonuç aile ve arkadaş desteğinin stresle başetmede etkili olduğunu belirten bazı çalışmalarla aynı doğrultuda olduğu görülmektedir [30,42].

Katılımcıların bu çalışmada aile yapısına göre KGÇY ve BEY alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. Geniş aile yapısına sahip bireylerin stresle başetme durumlarında etkisiz yöntemlerden KGÇY ve BEY puanlarının daha yüksek olduğu ve dolayısıyla bu yöntemleri daha çok kullandıkları görülmektedir. Türksoy'un [43] hemşirelik öğrencileri ile yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuç çıkmıştır. Öğrencilerin daha kaçınan ve boyun eğici yaklaşımda bulunmalarının nedeni olarak, geniş ailede yaşayan bireylerin bireysel olarak söz sahibi olamamalarından, kendilerini rahat ifade edememelerinden ve daha çok büyüklerin söz sahibi olmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Öğrencilerin annenin tutumuna göre BEY alt ölçek puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ve annesinin tutumunu aşırı koruyucu olarak değerlendirenlerin puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aşırı koruyucu ebeveyn tutumunda, ailenin çocuğa gerektiğinden fazla kontrol ve özen göstermesi söz konusudur. Bu tutumla yetiştirilen çocuklar, kendine güveni olmayan, sosyal ilişkilerde pasif, diğer kimselere bağımlı, çekingen, duygusal kırıklıkları olan çocuklar olmaktadır. Yetişkinliğinde ise stresle baş etme konusunda zorluk yaşayan ve başetmede etkisiz yöntemler kullanan bireyler olacaktır [44].

Gençlerin aile içi ve çevre ile olan iletişiminin kötü olması onları stresle başetmede etkili olmayan sigara, alkol ve madde kullanımı gibi davranışlara yönelmektedir [45]. Çalışmada aile içi iletişim ve çevre ile olan iletişim durumuna göre KGY, İY ve KGÇY puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu saptanmıştır. İletişimini çok iyi ve iyi olarak değerlendirenlerin KGY ve İY puanlarının yüksek olduğu, kötü olarak değerlendirenlerin ise KGÇY puanlarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Türksoy'un [43] yaptığı çalışmada hemşirelik öğrencilerinin aile içi iletişim durumlarının stresle başetmede değişiklik oluşturabileceğini belirtmiş ve bu çalışmaya paralel bulgular saptamıştır. Bu bulgu stres yönetimi aile yaklaşımının ve çevre ile olan iletişimin oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Kişinin sorunlara karşı bakışını ve başetmesini ailedeki yaklaşımlar ve onların model alınması doğrultusunda çocuk hayata karşı duruşunu belirlemektedir. Bu nedenle stresle başetmede aile ve çevrenin güçlendirilmesi açısından önemli bir bulgudur.

Bu çalışmada kendisini tanımlama durumuna göre KGY, İY, KGÇY ve BEY alt ölçek puanlarında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Kendisini iyimser, kendini seven pozitif, umutlu, yardımsever olarak tanımlayanların stres yönetimi etkili olan KGY ve İY puanlarının yüksek olduğu; olumsuz, karamsar, sabırsız olarak tanımlayanların ise stres yönetimi etkisiz olan KGÇY ve BEY puanlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Strese neden olan etkenler ve stres yönetimi kişilik özelliğinin ve kişinin kendisini algılamasının etkili olduğu belirtilmektedir. Olumlu ve pozitif kişiliklerin stres yönetimi etkili yöntemler kullandıkları, olumsuz bakış açısına sahip olanların ise stres yönetimi etkisiz olan yöntemler uyguladıkları belirtilmektedir [22, 46, 47]. Bu çalışmadan elde edilen veri literatür bilgisi ile uyumaktadır.

Stresle başa çıkma tarzları da, ruh sağlığı açısından koruyucu rol oynamaktadır. Bazı tarzlar, bireyi stresli yaşam olaylarından uzak tutmakta, bazıları ise ruhsal bozukluklara karşı bireyin duyarlılığını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda daha önce ruh sağlığı problemi olanların stres yönetimi sorun yaşayabileceği belirtilmektedir [48-51]. Yapılan bu çalışmada öğrencilerin ruh sağlığı probleminin varlığına göre KGÇY ölçek puan ortalamalarında

istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ve ruh sağlığı problemi olduğunu belirtenlerin KGÇY puanlarının daha yüksek olması literatür bilgisi ile uyumaktadır.

Çalışmada inanç durumuna göre etkisiz yöntem olan KGÇY alt ölçek puanında istatistiksel anlamlılık olduğu ve kendini inançsız değerlendirenlerin puan ortalamalarının yüksek olduğu saptanmıştır. İncanın ve dua etmenin stresle başetme yöntemi olarak kullanıldığı ve bireyin üzerinde olumlu etkisi olduğu belirtilmektedir [52, 53].

Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre stresle başetme tarzlarında etkisiz olan KGÇY, BEY ve SDA alt ölçek puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ve sigara içenlerin içmeyenlere göre puanlarının daha yüksek olduğu bulgulanmıştır. Bizim bulgumuz doğrultusunda literatürde madde kullanan kişilerin, uygun alternatif başa çıkma yollarını kullanmadıkları, kaçınan ve etkili olmayan başa çıkma mekanizmaları kullandıkları belirtilmektedir [54, 55].

Sonuç olarak;

Öğrencilerin büyük çoğunluğunun şu an sigara kullanmadığı, yarısından fazlasının hiç alkol almadığı ve büyük çoğunluğunun sigara-alkol dışında herhangi bir bağımlılık yapıcı madde kullanmadıkları saptanmıştır.

Çalışmaya alınan öğrencilerin yaşa, cinsiyete, sınıflara, şu an yaşadığı yere, aile yapısına, annenin çalışmasına, anne tutumuna, aile içi iletişime, kendilerinin çevre ile olan iletişimine, kendini tanımlama durumuna, ruh sağlığı probleminin varlığına, inançlarına, yaşamlarını değerlendirmelerine, şu anda sigara içme durumuna göre stresle başetme tarzları alt ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

Öğrencilerin medeni ve çalışma durumuna, aylık kişisel ve ailenin gelirlerine, kardeş sayısına, sağlık güvencesine, en uzun yaşanan yere, annenin eğitimine, babanın çalışma durumuna ve tutumuna, okulda yaşanan stres durumuna alkol kullanmalarına ve sigara-alkol dışında herhangi bir bağımlılık yapıcı madde kullanmalarına göre stresle baş etme tarzları alt ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulgulanmıştır.

Çalışmaya alınanların stresle başa çıkmada en fazla etkili olan KGY, ardından etkisiz olan KGÇY kullandıkları ve en az olarak da etkisiz olan BEY'i kullandıkları saptanmıştır.

Araştırma soruları doğrultusunda hemşirelik öğrencilerinin stresle başetme durumlarının etkili olduğu, madde kullanımlarının yüksek olmadığı, sosyodemografik özelliklerine ve özellikle sigara kullanmalarına göre stresle başetme durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Bu sonuçların doğrultusunda;

Hemşirelik öğrencilerinin yaş arttıkça stresle başetmelerinin etkisiz olduğu sonucuna bağlı olarak hemşirelik öğrencileri için her eğitim-öğretim başlangıcında o yaş dönemine ve o ders dönemine özgü stres etkenlerini ve bunların yönetimi konusunda eğitimlerin programlanması,

Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin stresle başetmelerinin etkili olmasına rağmen ayrıca sigara kullananların da olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle stres yönetiminin daha geniş bir gruba yayılabilmesi için stres yönetiminde etkili olan kendini tanıma, olumlu benlik saygısı geliştirebilme, atılgan olma, çatışma, öfke ve stres yönetimi gibi iletişim becerilerinin 4 yıllık müfredata planlanması ve uygulanması,

Ruhsal olarak probleminin olduğunu belirten öğrencilerin stresle başetmelerinin etkisiz olduğu sonucundan yola çıkarak öğrencilerin ruhsal ve fiziksel sorunlarının araştırılıp yardıma ihtiyacı olan öğrencilerin saptanması ve bunların ilgili yerlere yönlendirilmesi önerilmektedir.

Sınırlılıklar

Yapılan çalışma sadece uygulama yapılan gruba genellenebilir. Çalışmada kullanılan ölçekler öz bildirim dayalı olduğu için öğrenci kendini rahat ifade edememiş olabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Turhan E, İnandı T, Özer C, Akoğlu, S. Üniversite öğrencilerinde madde kullanımı, şiddet ve bazı psikolojik özellikler. Turk J Public Health 2011;9:33-44.
2. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 2015.

3. World Drug Report. Available at: https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf. Erişim tarihi 14 Kasım 2018 (Accessed November 14, 2018).
4. Ögel K. Madde kullanım epidemiyolojisi. J Int Med Sci 2005;1:61-65.
5. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) Ulusal Raporu. Available at: <http://www.narkotik.pol.tr/TUBIM/Documents/TURKIYE%20UYUSTURUCU%20R P RU%202014.pdf>. [2013 verileri]. Erişim tarihi 20 Ekim 2018 (Accessed October 20, 2018).
6. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni (TÜİK). Sayı 24645. Available at: <http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=27620>. Erişim tarihi 21 Nisan 2017 (Accessed April 21, 2017).
7. Lanier CA, Nicholson T, Duncan D. Drug use and mental well being among a sample of undergraduate and graduate college students. J Drug Educ 2001;31:239-248. <https://dx.doi.org/10.2190/R7T3-T266-JN9E-UX3W>
8. Rassol GH, Villar Luis M, Carraro TE, Lopes G. Undergraduate nursing students perceptions of substance use and misuse: a Brazilian position. J Psychiatr Ment Health Nurs 2006;13:85-89. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2850.2006.00917.x>
9. Güler N, Güler G, Ulusoy H, Bekar M. Lise öğrencileri arasında sigara, alkol kullanımı ve intihar düşüncesi sıklığı. Cumhuriyet Tıp Derg 2009;31:340-345.
10. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Küresel yetişkin tütün araştırması. Available at: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?tb_id=6&ust_id=1. 2008. Erişim tarihi 1 Ekim 2018. (Accessed October 1, 2018.)
11. Patock-Peckham JA, Morgan-Lopez AA. College drinking behaviors: meditational links between parenting styles, impulse control, and alcohol-related outcomes. Psychol Addict Behav 2006;20:117-125. <https://dx.doi.org/10.1037/0893-164X.20.2.117>
12. Caldwell LL, Darling N. Leisure context, parental control, and resistance to peer pressure as predictors of adolescent partying and substance use: an ecological perspective. J Leisure Res 1999;31:57-77. <https://dx.doi.org/10.1080/00222216.1999.11949851>
13. Türe M, Kurt İ, Aktürk Z. Tıp öğrencilerinin sigara ve alkol kullanımının frontal lob kişilik ölçeği ile ilişkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2006;23:19-27.
14. Uz Baş A, Siyez DM. Lise öğrencilerinde, sigara, alkol ve esrar kullanımını yordayıcı bir değişken olarak mükemmeliyetçilik. Yeni Symposium 2010;48:256-263.
15. Friedman AS, Terras A, Zhu W, McCallum J. Depression, negative self-image, and suicidal attempts as effects of substance use and substance dependence. J Addict Dis 2004;23:55-71. https://dx.doi.org/10.1300/J069v23n04_05

16. Atak, H. Yetişkinliğe geçiş yıllarında sigara içme davranışlarının psikososyal belirleyicileri ve sigara içmenin yaşam doyumu ve öznel iyi oluşla ilişkisi. *Klinik Psikiyatri Derg* 2011;14:29-43.
17. Weiss LH, Schwarz JC. The relationship between parenting types and older adolescents' personality, academic achievement, adjustment, and substance use. *Child Dev* 1996;67:2101-2114. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01846.x>
18. Görgün S, Tiryaki A, Topbaş M. Üniversite öğrencilerinde madde kullanma ve anne babaya bağlanma biçimleri. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2010;11:305-312.
19. Palfai TP, Ralston TE, Wright LL. Understanding university student drinking in the context of life goal pursuits: the meditational role of enhancement motives. *Pers Individ Differ* 2011;50:169-174. <https://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2010.09.020>
20. Altıok HÖ, Üstün B. Hemşirelik öğrencilerinin stres kaynakları. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri* 2013;13:747-766.
21. Pulido-Martos M, Augusto-Landa JM, Lopez-Zafra E. Sources of stress in nursing students: a systematic review of quantitative studies. *International Nursing Review* 2012;59:15-25. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1466-7657.2011.00939.x>
22. Baltaş A, Baltaş Z. Stres ve başa çıkma yolları. İstanbul: Remzi Kitabevi, 2004.
23. Folkman S, Lazarus RS. An analysis of coping in a middle-age community sample. *J Health Soc Behav* 1980;21:219-239. <https://dx.doi.org/10.2307/2136617>
24. Folkman S, Moskowitz JT. Coping: pitfalls and promise. *Annu Rev Psychol* 2004;55:745-777. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141456>
25. Şahin NH, Durak A. Stresle başa çıkma tarzları ölçeği: üniversite öğrencileri için uyarlanması. *Türk Psikoloji Derg* 1995;10:56-73.
26. Esin MN. Örneklem. Erdoğan S, Nahcivan N, Esin MN, ed. *Hemşirelikte Araştırma süreci, uygulama ve kritik*. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2014; 167-192.
27. Yavuzer H. Ana-baba ve çocuk. 20. bs. İstanbul: Remzi Kitabevi, 2009.
28. Akkaya S. Ortaöğretim (lise) öğrencilerinde rekabetçi tutum ile ana-baba tutumları arasındaki ilişki düzeyi. Yüksek Lisans Tezi. Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sakarya, 2008.
29. Güler Ö, Çınar S. Hemşirelik öğrencilerinin algıladıkları stresörler ve kullandıkları başatma yöntemlerinin belirlenmesi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Derg* 2010;Sempozium Özel Sayısı:253-261.
30. Wolf L, Stidham AW, Ross R. Predictors of stress and coping strategies of US accelerated vs. generic baccalaureate nursing students: an embedded mixed methods study. *Nurse Educ Today* 2015;35:201-205. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2014.07.005>
31. Mavili S. Pamukkale Üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerinin bağımlılık yapıcı madde kullanım durumları. Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, 2017.
32. Çapık C, Cingil D. Hemşirelik öğrencilerinde sigara kullanımı, nikotin bağımlılık düzeyi ve ilişkili etmenler. *Kafkas J Med Sci* 2013;3:55-61. <https://dx.doi.org/10.5505/kjms.2013.91885>
33. Çapık C, Özbıçakcı Ş. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu öğrencilerinin sigara bağımlılık düzeyleri ve etkileyen etmenler. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2007;4:1-12.
34. Koca B, Oğuzöncül AF. İnönü Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu öğrencilerinin sigara, alkol, madde kullanımı, madde kullanımına etki eden etmenler ve aileden aldıkları sosyal desteğin etkisi. *Kocaeli Med J* 2015;4:4-13.
35. Temel E, Bahar A, Çuhadar D. Öğrenci hemşirelerin stresle baş etme tarzları ve depresyon düzeylerinin belirlenmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007;2:107-118.
36. Eraslan M. Spor bölümlerinde öğrenim gören üniversite öğrencilerinin kişilik özelliklerinin ve stresle başa çıkma stillerinin çeşitli değişkenlere göre incelenmesi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2015;7:65-82.
37. Razi GS, Kuzu A, Yıldız AN, Ocağcı AF, Çamkuşu Arifoğlu B. Çalışan gençlerde benlik saygısı, iletişim becerileri ve stresle baş etme. *Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2009;4:17-26.
38. Folkman S. Personal control and stress and coping processes: a theoretical analysis. *J Pers Soc Psychol* 1984;46:839-852. <https://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.46.4.839>
39. Holahan C, Moos RH. Personal and contextual determinants of coping strategies. *J Pers Soc Psychol* 1987;52:946-955. <https://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.52.5.946>
40. Soderstrom M, Dolbier C, Leiferman J, Steinhardt M. The relationship of hardiness, coping strategies, and perceived stress to symptoms of illness. *J Behav Med* 2000;23:311-328.
41. Otrar M, Ekşi H, Dilmaç B, Şirin A. Türkiye'de öğrenim gören Türk ve akraba topluluk öğrencilerinin stres kaynakları, başa çıkma tarzları ile ruh sağlığı arasındaki ilişki üzerine bir araştırma. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri Dergisi* 2002;2:477-499.
42. Gibbons GC, Dempster M, Moutray M. Stress, coping and satisfaction in nursing students. *J Adv Nurs* 2010;67:621-632. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05495.x>

43. Türksoy FB. Hemşirelik fakültesi öğrencilerinde benlik saygısı ve stresle baş etme yöntemleri (Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi örneği). Yüksek Lisans Tezi. Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Yönetimi Anabilim Dalı Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi Bilim Dalı, İstanbul, 2014.
44. Kuzgun Y. Ana baba tutumlarının bireyin kendini gerçekleştirme düzeyine etkisi. Ankara: Aile Araştırma Kurumu Yayınları, 1991.
45. Akkuş D, Karaca A, Konuk Şener D, Ankaralı H. Lise öğrencileri arasında sigara ve alkol kullanma sıklığı ve etkileyen faktörler. *Anadolu Klin* 2017;22:36-45. <https://dx.doi.org/10.21673/anadoluklin.245632>
46. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989;56:267-283. <https://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.56.2.267>
47. Vingerhoets AJJM, Van Heck GL. Gender, coping, and psychosomatic symptoms. *Psychol Med* 1990;20:125-135. <https://dx.doi.org/10.1017/S0033291700013301>
48. Gates PJ, Albertella L. The cannabis information helpline: assessing interest in the medicinal use of cannabis in Australia. *Subst Use Misuse* 2017;52:1634-1638. <https://dx.doi.org/10.1080/10826084.2017.1298616>
49. Williams SC, Davey-Rothwell MA, Tobin KE, Latkin C. People who inject drugs and have mood disorders-a brief assessment of health risk behaviors. *Subst Use Misuse* 2017;52:1181-1190. <https://dx.doi.org/10.1080/10826084.2017.1302954>
50. Yalçın M, Eşsizolu A, Akkoç H, Yaşan A, Gürgen F. Dicle üniversitesi öğrencilerinde madde kullanımını belirleyen risk faktörleri. *Klinik Psikiyatri* 2009;12:125-133.
51. Zachrisson L, Ruchkin V, Stickley A, Kuposov R. Inhalant use and mental health problems in Russian juvenile delinquents. *Subst Use Misuse* 2017;52:1616-1623. <https://dx.doi.org/10.1080/10826084.2017.1293106>
52. Ano GG, Vasconcelles EB. Religious coping and psychological adjustment to stress: a meta-analysis. *J Clin Psychol* 2005;61:461-480. <https://dx.doi.org/10.1002/jclp.20049>
53. Tarhan N. Mutluluk psikolojisi. İstanbul: Timaş Yayınları, 2013.
54. Robertson AA, Xu X, Stripling A. Adverse events and substance use among female adolescent offenders: effects of coping and family support. *Subst Use Misuse* 2010;45:451-472. <https://dx.doi.org/10.3109/10826080903452512>
55. Terzi CK. Ergenlerde saldırganlığın madde bağımlılığı ve diğer değişkenlerle ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2009.

Teşekkür: Çalışmaya katılanlara teşekkür ederiz. Bu çalışma, II. Uluslararası Gençlik Araştırmaları Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur, 25-29 Ekim 2017 Muğla.

Üniversite öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları

The status of college students about using complementary and alternative treatment methods

Tuğba Solmaz, Birsen Altay

Gönderilme tarihi:13.02.2019

Kabul tarihi:21.06.2019

Özet

Amaç: Araştırma Sağlık Yönetimi Bölümü öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemlerini kullanma durumlarını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Tanımlayıcı araştırma ilkelerine uygun olarak yapılan çalışma 25 Mayıs-15 Haziran 2017 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini 216 birey oluşturmaktadır ve gönüllü 190 öğrenci araştırma kapsamına alınmıştır. Araştırmanın verileri "Bilgi Toplama Formu" kullanılarak yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzdelik ve ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin %43,7'si 18-20 yaş grubunda, %72,6'sı kadın olup, %89,5'i TAT yöntemi kullanmaktadır. Öğrencilerin %42,5'inin beden ve zihin tedavilerini, %34,5'inin vücut terapilerini, %12,4'ünün alternatif ve medikal sistemlerini ve %10,4'ünün enerji ve manipülatif tedavilerini kullandıkları tespit edilmiştir. Bu yöntemleri %55,9'unun internet, %33,5'inin arkadaş ve %12,4'ünün ise akraba/komşu aracılığıyla öğrendikleri belirlenmiştir. Çalışmamızda öğrencilerin %94,7'sinin TAT konusunda daha önce hiç eğitim almadığı ve %81,8'inin TAT hakkında bilgi almak istediği belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışma sonuçları öğrencilerin yarısından fazlasının TAT kullanmasına rağmen konuyla ilgili sağlık çalışanlarından yeterli bilgi almadıklarını göstermektedir. Son yıllarda TAT kullanımını giderek daha popüler olmaktadır. TAT yöntemlerini kullanmada internet ya da televizyon yönlendirmesi ön plana çıktığından, öğrencilere yönelik eğitimlerin fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca, bu çalışma konusyla ilgili olarak daha geniş örneklemelerin değerlendirileceği çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tamamlayıcı ve alternatif tedavi, öğrenci.

Tuğba Solmaz, Birsen Altay. Üniversite öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları. Pam Tıp Derg 2019;12:387-393.

Abstract

Purpose: This study has been conducted to assess health management department students' status about using complementary and alternative treatment methods (CAM).

Materials and methods: The study was conducted in compliance with descriptive research methods between 25 May 2017 and 15 June 2017. The target population of the study consisted of 216 individuals and 190 volunteer students have been taken into scope of the research. Data of the research has been collected by face-to-face interview method by using a "Data Collection Form". Assessment of the data was done by number, percentage, and chi-square tests.

Results: In total, 43.7% of the students are in the age group of 18-20, 72.6% of them are female, and 89.5% of them use CAM. It has been detected that 42.5% of the students use physical and mental treatments, 34.5% of them use physical therapies, 12.4% use alternative and medical systems, and 10.4% of them use energy and manipulative treatments. It has been determined that 55.9% of them have learnt about these methods from the internet, 33.5% of them from a friend, and 12.4% of them from a relative/ neighbor. Also, 94.7% of the students have never been trained in CAM and 81.8% of them have expressed that they want to be trained.

Conclusion: The research outcomes indicate that more than half of the students implement CAM. However, they do not seek enough information on this issue from healthcare professionals. In recent years, use of CAM is becoming increasingly popular. Since guidance of internet or television stands out in use of CAM methods, it is considered that trainings for students shall benefit. Also, with regard to this study, it is recommended that larger samples be undertaken to evaluate.

Key Words: Complementary and alternative treatment, student.

Tuğba Solmaz, Birsen Altay. The status of college students about using complementary and alternative treatment methods. Pam Med J 2019;12:387-393.

Tuğba Solmaz, Öğr. Gör. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi İlk ve Acil Yardım Bölümü, TOKAT, e-posta: tugbasolmaz.gou@gmail.com, (orcid.org/0000-0003-0574-0035) (Sorumlu yazar)

Birsen Altay, Doç. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, SAMSUN, e-posta: baltay@omu.edu.tr, (orcid.org/0000-0001-5828-1117)

Giriş

Bilimsel tedavilerin dışında kalan birçok tedavi TAT olarak tanımlanmaktadır [1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TAT'ı modern tıp dışındaki uygulamalar olarak tanımlamış olsa da; iki kavramı birbirinden ayırmak daha doğrudur [2]. Tamamlayıcı tedavi, destek amaçlı bilimsel tıpla birlikte kullanılan ve bilimsel tıbbın etkisini azaltmayan tedavi olarak tanımlanmaktadır. Oysa alternatif tedavi, tıp dışı uygulamalar olarak kullanılan ve bilimsel olarak etkisi kanıtlanmamış tedavi şekli olarak ifade edilmektedir [3].

Literatürde TAT yöntemlerinin 1990'lı yıllardan sonra yaygın kullanılmaya başlandığı görülmektedir [4]. Dünya genelinde kullanımda olan TAT yöntemleri beş grup olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar; biyolojik temelli, zihin-beden etkileşimi, enerji, manipülatif ve vücut bazlı terapilerdir [5]. Alternatif tedavilerin etkinliğine yönelik sınırlı sayıda kanıt olmasına rağmen dünya genelinde kullanımının arttığı görülmektedir. Türkiye'de de, tıp dışı alternatif tedavi kullanımı önemli ölçüde yaygındır [6].

Tamamlayıcı ve alternatif tıbbi tedaviler, yetişkinler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada, TAT kullanımı %33,8 iken, bu oran 1997'de %42,1'e yükselmiştir [7]. Yapılan başka bir çalışmada ise; yetişkinlerde TAT kullanım sıklığının arttığı ve %9 ile %65 arasında değiştiği ifade edilmiştir [8]. Literatür kronik hastalığı olan kişilerin hastalık tanılama sürecinde, modern tedavi yöntemleriyle birlikte ya da tek başına TAT yöntemlerine başvurduğunu belirtmektedir [9].

Bireyler ilaçların yan etkilerini azaltmak, bağışıklıksistemini güçlendirmek, umutsuzluktan kurtulmak, sağlıklı davranışlar kazanmak, gerginlik ve kontrol kaybindan kaçınmak için TAT kullandıklarını ifade etmektedir. Ayrıca insanların sağlık ve diğer konulardaki değerleri ve inançları onların TAT kullanımını etkileyen önemli faktörler olarak görülmektedir [10, 11]. Türkiye'de bireyler arasında çok çeşitli yöntemler kullanılmakla beraber bu yöntemlerin ne olduğu, ne sıklıkta kullanıldığı ve öğrencilerin bu konudaki yaklaşımına yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır [12].

Bu araştırma, Sağlık yönetimi bölümü öğrencilerinin TAT hakkındaki bilgi, tutum

ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem

Tanımlayıcı kesitsel türde olan araştırma 25 Mayıs-15 Haziran 2017 tarihleri arasında bir devlet üniversitesinin Sağlık Yönetimi bölümünde okuyan öğrencilerle yapılmıştır. Evrenin tamamına ulaşılmaya çalışılmıştır. Anket formu araştırmanın uygulanacağı günlerde okula gelen 210 öğrenciye dağıtılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen (12 öğrenci) ve eksik bırakılan anketler (8 öğrenci) çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma, gönüllü olarak anket formunu doldurmayı kabul eden 190 öğrenciyle tamamlanmıştır. Verilerin toplanması için araştırmacılar tarafından literatüre dayalı hazırlanan 25 soruluk anket formu kullanılmıştır. Anket formu iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde öğrencilerin sosyodemografik özelliklerini içeren sekiz soru, ikinci bölümde ise öğrencilerin TAT olarak kullandıkları yöntemleri ve bu yöntemlere ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarını içeren 17 soru yer almaktadır. Veriler araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Anket formunun doldurulması yaklaşık 15-20 dakika sürmüştür.

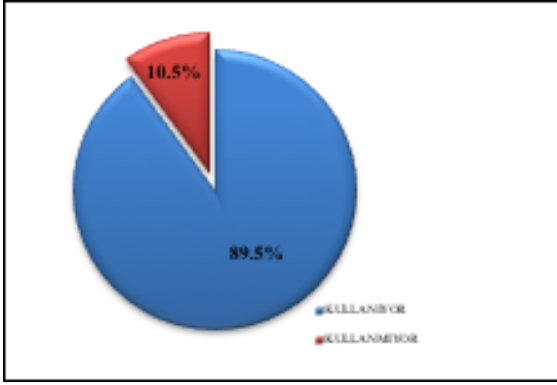
Araştırmanın yürütülebilmesi için 25 Mayıs 2017 tarihinde 45428382-050/50712 sayılı etik kurul onayı ve ilgili üniversite müdürlüğünden yazılı izin alınmıştır. Öğrencilere bilgilerin gizli kalacağı konusunda açıklama yapılmış ve 'bilgilendirilmiş onam formu' koşulu etik ilke olarak yerine getirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 20,0 istatistik programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sayı, yüzde, ki-kare testi kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin %72,6'sı kadın, %27,4'ü erkektir. Öğrenciler 18-28 aralığında olup, $20,54 \pm 1,75$ yaş ortalamasına sahiptirler. TAT yöntemlerini kullanma durumları değerlendirildiğinde ise, çoğunluğunun (%89,5) TAT yöntemlerini kullandığı görülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Sağlık Yönetimi Bölümü öğrencilerinin TAT Kullanma Durumu, 2017.

Çalışmamızda öğrencilerin %94,7'sinin TAT konusunda daha önce hiç eğitim almadığı ve %81,8'inin TAT hakkında bilgi almak istediği belirlenmiştir. Öğrencilerin %71,0'i TAT kullanımını tıbbi tedavi kadar etkili olarak düşünmekte, %67,6'sı kullandığı yöntemi yararlı bulmakta ve %86,5'i ise TAT kullanımını başkalarına tavsiye etmektedir.

Öğrencilerin tercih ettikleri TAT yöntemleri

arasından %42,5'inin beden ve zihin tedavilerini, %34,5'inin vücut bazlı terapileri, %12,4'ünün biyolojik temelli ve %10,4'ünün de enerji ve manipülatif tedavileri kullandıkları tespit edilmiştir. Öğrencilerin bu yöntemleri kullanma nedenleri değerlendirildiğinde, %52,9'u stresi azaltmak, %25,2'si yaşam kalitesini artırmak ve %23,5'i de sağlık problemleri için kullandığını ifade etmiştir. Çalışmamızda öğrencilerin TAT yöntemleri konusundaki bilgiyi internet (%55,9), arkadaş (%33,5), sağlık personeli (%18,2) ve akraba/komşu (%12,4) aracılığıyla öğrendikleri tespit edilmiştir (Tablo 1).

Öğrencilerin cinsiyet, ikamet edilen yer, gelir durumu, sosyal güvence ve kronik hastalık durumu ile TAT kullanımını arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Öğrencilerde yaş ve öğrenim görülen sınıf düzeyi ile TAT kullanımını arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise yaş ve sınıf düzeyi arttıkça, TAT kullanımının da arttığı görülmektedir ve aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Sağlık Yönetimi Bölümü öğrencilerinin TAT kullanım özellikleri, (n=190), 2017.

Özellikler	Sayı	%*
Kullanılan TAT yöntemi (n=170)		
Beden ve zihin tedavileri	72	42,5
Vücut terapileri	59	34,5
Alternatif ve medikal sistemler	21	12,4
Enerji tedavileri	18	10,4
TAT yöntemi ile ilgili bilgi alma durumu		
Evet	9	5,3
Hayır	161	94,7
TAT yöntemi ile ilgili bilgi kaynağı *(n=170)		
İnternet	95	55,9
Arkadaş	57	33,5
Sağlık personeli	31	18,2
Akraba/komşu	21	12,4
TV/radyo	19	11,2
Gazete/dergi	15	8,8
TAT yöntemi ile ilgili eğitim alma isteği		
Evet	139	81,8
Hayır	31	18,2
TAT yöntemi uygulama nedenleri (n=170)		
Stresi azaltmak	90	52,9
Yaşam kalitesini artırmak	43	25,2
Sağlık problemlerine çözüm bulmak için	40	23,5
Kullanılan TAT yönteminin etkisine inanma (n=170)		
Evet	126	74,1
Hayır	44	25,9

TAT: Tamamlayıcı ve alternatif tedavi.

*Birden fazla cevap seçeneği işaretlenmiştir. Yüzdeler "h" üzerinden alınmıştır.

Tablo 2. Sağlık Yönetimi Bölümü öğrencilerinin TAT kullanma durumlarına ilişkin bazı özelliklerinin dağılımı, (n=190), 2017.

Özellikler	Evet		Hayır		p*
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Yaş Grubu					
≤19	46	74,2	16	25,8	0,000*
20-24	120	96,8	4	3,2	
25-29	4	100	0	0	
Cinsiyet					
Kadın	122	88,4	16	11,6	0,435
Erkek	48	92,3	4	7,7	
Öğrenim Görülen Sınıf					
1.sınıf	58	100	0	4	0,000*
2.sınıf	55	75,3	18	24,7	
3.sınıf	16	100	0	0	
4.sınıf	41	95,3	2	4,7	
Kiminle Yaşadığı					
Yalnız	2	100	0	0,0	0,144
Ailesiyle birlikte	34	82,9	7	17,1	
Arkadaşlarıyla birlikte	28	100	0	0,0	
Yurtta	106	89,1	13	10,9	
Düzenli Aylık Gelir Durumu					
Var	21	91,4	1	4,5	0,212
Yok	149	85,5	19	11,3	
Kronik Hastalık Durumu					
Var	21	95,5	1	4,5	0,331
Yok	149	88,7	19	11,3	
Sağlık Güvencesi					
Var	133	88,1	18	11,9	0,218
Yok	37	94,9	2	5,1	

TAT: Tamamlayıcı ve alternatif tedavi.

*Ki-kare testi kullanılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tartışma

Son yıllarda sağlık sorunlarının çözümüne yönelik tıp dışı alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı artmaya devam etmektedir. Çalışmamızda öğrencilerin çoğunluğu (%89,5) tamamlayıcı ve alternatif tedavileri kullanmaktadır. Sönmez ve ark.'nın (2018) çalışmasında öğrencilerde TAT kullanımını %50,0 olarak bulunmuştur [13]. Araz ve ark.'nın (2012) çalışmasında TAT kullanım sıklığı %61,2 olarak bulunmuştur [14]. Tan ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada ise 18 yaş ve üzeri erişkinlerin TAT kullanım oranı %70,0 olarak bulunmuştur [15]. Malezya'da yapılan bir çalışmada da öğrencilerin yarısından fazlasının TAT kullandığı bildirilmektedir [16]. TAT uygulamalarının en yaygın kullanılması

gereğesi olarak doğal olması ve sağlığa zarar vermeyeceği algısı bireylerde TAT kullanımını artırmaktadır [17]. Çalışmamızda öğrencilerin %67,6'sı kullandığı yöntemi yararlı bulmaktadır. Yıldırım ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada sağlık bölümü öğrencilerinin çoğunluğunun tıp dışı tedavileri yararlı bulduğu görülmektedir [18]. Araz ve ark.'nın (2012) çalışma bulgusu da bizim çalışma bulgumuzla benzer yöndedir [14].

Çalışma kapsamındaki öğrencilerin %42,5'inin beden ve zihin tedavilerini, %34,5'inin ise vücut terapilerini yaygın olarak kullandıkları belirlenmiştir. Doğanay ve ark.'nın (2018) yaptığı çalışmada beden ve zihin tedavilerinden dini yöntemler/ dua (%32,3), masaj (%27,5), vitamin kullanımı (%24,0) ve bitkisel tedavi

(%21,4) olduğu bulunmuştur [19]. Yapılan başka çalışmalarda da öğrenciler arasında en çok dua ve masaj kullanımı rapor edilmiştir [18-20].

Katılımcı öğrencilerin %52,9'u stresi azaltmak amacıyla bu yöntemleri kullandıklarını ifade etmiştir. Doğanay ve ark.'nın (2018) yaptığı çalışmada ise TAT yöntemlerini kullanma sebeplerinin daha çok "rahatlama amaçlı" (%35,0) olduğu bulunmuştur ve çalışma bulgumuzu destekler niteliktedir [19]. Literatürde de çeşitli ülkelerde hastalıkları önlemek veya tedavi etmek, fiziksel olarak rahatlamak ve psikolojik olarak daha iyi hissetmek için TAT yöntemlerinin kullanıldığı bildirilmektedir [21-24].

Çalışmamızda öğrenciler TAT yöntemleri konusundaki bilgiyi daha çok internet (%55,9) aracılığıyla öğrendiklerini ifade etmişlerdir. Doğanay ve ark.'nın (2018) çalışmasında öğrencilerin %52,4'ünün, Açıkgoz ve ark.'nın (2016) çalışmasında ise öğrencilerin %56,4'ünün TAT yöntemleri hakkındaki bilgiye internetten ulaştıkları görülmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda da TAT yöntemleri hakkında bilgi edinmede aynı kaynakların kullanıldığı belirtilmektedir [19, 25, 26]. Çalışmamızda internet aracılığıyla bu yöntemleri öğrenme oranının diğer bilgi edinme kaynaklarına göre daha yüksek oluşu üniversite öğrencileri arasında internet kullanımının fazla olmasına bağlanabilir.

Çalışmaya katılan öğrencilerin %94,7'si daha önce TAT konusunda hiç eğitim almadığını ifade etmektedir. Yapılan başka bir çalışmada da öğrencilerin TAT kullanımı hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı bildirilmektedir [19]. TAT kullanımının yüksek olduğu çalışmamızda, öğrencilerin çoğunluğunun TAT yöntemleri hakkında eğitim almamış olması ve %81,8'inin de bu konuda eğitim almak istediğini ifade etmesi, öğrencilerin bu konuda olumlu görüşe sahip olduklarını göstermektedir.

Öğrencilerde yaş ve öğrenim görülen sınıf düzeyi ile TAT kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise yaş ve sınıf düzeyi arttıkça, TAT kullanımının da arttığı görülmektedir. Bishop ve Lewith (2010) literatür taraması yoluyla TAT alanında yapılmış 161 çalışmanın 98 tanesinde (%61) yaşın TAT kullanımının anlamlı bir yordayıcısı olduğunu ortaya koymuştur [27]. Oldendick

ve ark. (2000) da yaptıkları çalışmada yaşın TAT uygulamalarından yararlanma ile ilişkisi olduğunu ortaya koymaktadır [28]. Genç yaş grubunda yer alan 18 yaş ve üzeri öğrencilerle yapılan çalışmamızda, yaş düzeyi arttıkça TAT kullanımı da artmaktadır ve öğrenciler bu tedavileri daha çok stresle mücadele etmek amaçlı kullandıklarını ifade etmektedir. Çalışmamızda 2. sınıf öğrencilerinin daha çok TAT kullanımına başvurmaları ise; öğrencilerin çoğunluğunun bu sınıfta yer almaları, TAT kullanımı konusunda internet kullanımlarının fazla olması ve yöntemlerin kullanımı konusunda birbirinden etkilenmeleri ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; en yaygın TAT kullanıcılarının yaş aralığının 39-65 olduğu öne sürülmektedir [29]. Buldukları 2014 yılında yaptığı çalışmada TAT'a başvuran kişilerin %48,8'inin 40-60 yaş arasında olduğunu belirtmiştir [30]. Yaşlı bireylerin TAT yöntemlerini fiziksel olarak kendilerini rahatlattığına inandıkları için kullandıkları saptanmıştır [31]. Gençlere oranla yaşlı bireylerde TAT kullanımının artması, yaşla birlikte kronik hastalıkların ve çoklu ilaç kullanımının artmasına bağlı modern tıbbi uygulamalardan yarar görmeyen yaşlı bireylerin çözümü daha çok TAT kullanımında aramaları ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda eğitim görülen sınıf düzeyi arttıkça TAT kullanımının da arttığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda da eğitim düzeyi yükseldikçe kişilerin TAT kullanımının olumlu yönde arttığı belirlenmiştir [32, 33]. Literatür bulguları çalışmamızı destekler niteliktedir.

Sonuç olarak çalışmamızda sağlık yönetimi bölümü öğrencilerinin önemli bir kısmının TAT yöntemlerini kullandıkları belirlenmiştir. Son yıllarda sağlık sorunlarına yönelik çözüm konusunda TAT yöntemlerinin yaygın ve popüler olduğu görülmektedir. Bu nedenle öğrencilerin TAT yöntemlerinin etkisi ve riskleri konusunda bilgilendirilmeleri önerilmektedir. Çalışma bulguları ışığında TAT yöntemlerini kullanmada internet yönlendirmesi ön planda olduğundan televizyon ya da internet gibi ortamların denetimlerinin yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız tek bir bölümde öğrenim gören sınırlı sayıda öğrenci ile yürütülmüştür. Bu nedenle, üniversite öğrencilerinin TAT kullanımı

hakkındaki tutumlarını genelleme yapabilecek şekilde belirleyebilmek için daha geniş çaplı araştırmaların yapılması önerilmektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Khorshid L, Yapucu Ü. Tamamlayıcı tedavilerde hemşirenin rolü. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2005;8:124-130.
2. National center for complementary and alternative medicine (NCCAM). Complementary, alternative or integrative health: what's in a name. Available at: <http://nccam.nih.gov/health/whatiscom/>. Erişim tarihi 13 Ocak 2019. (Accessed January 13, 2019).
3. Kav S, Hanoğlu Z, Algier, L. Türkiye'de kanserli hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı: literatür taraması. Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi 2008;18:32-38.
4. Erdoğan Z, Çınar S. Reiki: Eski bir iyileştirme sanatı-modern hemşirelik uygulaması. Kafkas J Med Sci 2011;1:86-91. <https://doi.org/10.5505/kjms.2011.70288>
5. Demirci GT, Altunay İ, Küçükunal A, ve ark. Deri hastalıklarında tamamlayıcı ve alternatif tıbbi yöntem kullanımı ve hastalar üzerindeki olumlu ve olumsuz etkileri. Turk J Dermatol 2012;6:150-154. <https://doi.org/10.5152/tdd.2012.32>
6. Çetin OB. Eskişehir'de tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı. Sosyoekonomi 2007;2:89-106.
7. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the united states, 1990-1997: results of a follow-up national survey. JAMA 1998;280:1569-1575.
8. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. Cancer 1998;83:777-782.
9. Dikici A, Ulaşlı AM, Çevik H, Eroğlu S, Solak Ö, Dünder Ü. Dejeneratif osteoartrit tanılı hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı. Euras J Fam Med 2015;4:126-130.
10. Tokem Y. Astımlı hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006;54:189-196.
11. Özçelik H, Fadiloğlu Ç. Kanser hastalarının tamamlayıcı ve alternatif kullanım nedenleri. Türk Onkoloji Dergisi 2009;24:48-52.
12. Çevik K, Bolsoy N, Beler M. Hemşirelerin tamamlayıcı ve alternatif tedaviye ilişkin bilgi ve görüşleri. Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi 2016;6:1-15.
13. Sönmez CI, Başer Ayhan D, Küçükdağ HN, Kayar O, Acar İ, Güner Döner P. Tıp Fakültesi öğrencilerinin geleneksel ve tamamlayıcı tıp ile ilgili bilgi durumlarının ve davranışlarının değerlendirilmesi. Konuralp Tıp Dergisi 2018;10:276-281. <https://doi.org/10.18521/ktd.455208>
14. Araz Çöl N, Taşdemir HS, Kılıç Parlar S. Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin tıp dışı alternatif ve geleneksel uygulamalar konusundaki görüşlerinin değerlendirilmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012;1:239-251.
15. Tan M, Uzun Ö, Akçay F. Trends in complementary and alternative medicine in eastern Turkey. J Altern Complement Med 2004;10:861-865.
16. Hasan SS, Yong CS, Babar MG, et al. Understanding, perceptions and self-use of complementary and alternative medicine (CAM) among Malaysian pharmacy students. BMC Complement Altern Med 2011;11:95. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-95>
17. Udo IA, Bassey OI, Bassey US, Akpan IV. Clinical and socio demographic profiles of complementary and alternative medicine users among outpatient clinic attendees in UYO, South-South Nigeria, Fam Med Med Sci Res 2014;3:1-5. <https://doi.org/10.4172/2327-4972.1000117>
18. Yıldırım Y, Parlar S, Eyigor S. ve ark. An analysis of nursing and medical students' attitudes towards and knowledge of complementary and alternative Medicine (CAM). J Clin Nurs 2017;19:1157-1166. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.03188.x>
19. Doğanay S, Güzel D, Öztürk D, Tanyeli A. Tamamlayıcı ve alternatif tıp: Türk Sağlık Bilimleri ve Tıp öğrencileri arasında bilgi, tutum ve kullanma durumları. J Contemp Med 2018;8:48-54. <https://doi.org/10.16899/gopctd.414746>
20. Açıkgöz A, Kaya Y, Özkaraman A, Balcı Alparlan G, Babadağ B, Çolak E. Sağlık Yüksekokulu öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tıbbi bilme ve kullanma durumu. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2016;5:12-21.
21. Astin JA, Marie A, Pelletier KR, Hansen E, Haskell WL. A review of the incorporation of complementary and alternative medicine by mainstream physicians. Arch Intern Med 1998;158:2303-2310.
22. Özkan A. Çocukluk çağı kanserlerinde tamamlayıcı ve alternatif tıp. Klinik Gelişim 20007;20:179-180.
23. Sirois FM. Provider-based complementary and alternative medicine use among three chronic illness groups: associations with psychosocial factors and concurrent use of conventional health-care services. Complement Ther Med 2008;16:73-80. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2007.03.006>
24. Uğurluer G, Karahan A, Edirne T, Şahin HA. Ayaktan kemoterapi ünitesinde tedavi alan hastaların tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına başvurma sıklığı ve nedenleri. Van Med J 2007;1:68-73.

25. Owen DJ, Fang MLE. Information-seeking behavior in complementary and alternative medicine (CAM): An online survey of faculty at a health sciences campus. *J Med Libr Assoc* 2003;91:311-321.
26. Algier L, Hanoğlu Z, Özden G, Kara F. The use of complementary and alternative (non-conventional) medicine in cancer patients in Turkey. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:138-146. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2005.03.010>
27. Bishop FL, Lewith GT. Who Uses CAM? A Narrative review of demographic characteristics and health factors associated with CAM use. *eCAM* 2010;7:11-28.
28. Oldendick R, Coker AL, Wieland D, et al. Population-based survey of complementary and alternative medicine usage, patient satisfaction, and physician involvement. *South Med J* 2000;93:375-381.
29. Weizman V, Ahn E, Thanabalan R, et al. Characterisation of complementary and alternative medicine use and its impact on medication adherence in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:342-349. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04956.x>
30. Bulduklu Y. The motives of the patients in preferring complementary and alternative treatments within the communication context. *The International Journal of Communication and Health* 2014;4:59-68.
31. Bulduklu Y. Hedef kitle bağlamında tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Türkiyat Araştırmaları Dergisi* 2015;607-627. <https://doi.org/10.21563/sutad.187051>
32. Buda L, Lampek K, Tahin T. Correlations of alternative medicine, health status and health care in Hungary. *Orvosi Hetilap* 2002;143:891-896. <https://doi.org/10.18521/td.455208>
33. Liu EH, Turner LM, Lin SX, et al. Use of alternative medicine by patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:335-341.

*Bu çalışma, Uluslararası Karadeniz Hemşirelik Eğitimi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Unnecessary free PSA test requests and assessment of the effectiveness of preventive activities

Gereksiz serbest PSA test istemleri ve önleyici faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi

Nergiz Zorbozan, İlker Akarken, Gökçe Filiz Atikeler

Gönderilme tarihi:04.03.2019

Kabul tarihi:15.08.2019

Abstract

Purpose: The aim of our work is to determine unnecessary fPSA test requests according to the European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology guideline (EAPS-ESTRO-SIOG) and to assess the effectiveness of preventive actions we have made due to unnecessary test order.

Materials and methods: The use of fPSA/tPSA ratio in patients with a serum tPSA level above than 10 ng/mL or below than 4 ng/mL is considered clinically insignificant according to guidelines. Measurement uncertainty for tPSA was calculated as $\pm 15.49\%$. The limit values (4 and 10 ng/mL) were expanded according to uncertainty value. fPSA ordered in patients with tPSA levels above than 11.54 ng/mL or below than 3.38 ng/mL were considered unnecessary. In addition, if the patient did not have a tPSA test previously performed in another laboratory, the requested fPSA tests in patients without tPSA in our laboratory was evaluated as unnecessary. An informational message has been added to the hospital information system regarding the guideline recommendation. Unnecessary fPSA tests in six months period before and after adding the information message were evaluated.

Results: The number of unnecessary fPSA test significantly decreased in the six-month term after the addition of information note ($p < 0.05$). The fPSA test was not requested without the tPSA test in 6 month period after the addition of the information note.

Conclusion: It is important to use the rules and algorithms mentioned in the guidelines when ordering the test. The results of our study suggest that the addition of an informative message according to the guideline recommendation to the hospital information system can reduce the unnecessary test order.

Anahtar Kelimeler: Unnecessary test, free PSA, laboratory costs, pre-analytical phase.

Zorbozan N, Akarken İ, Atikeler GF. Unnecessary free PSA test requests and assessment of the effectiveness of preventive activities. Pam Med J 2019;12:395-400.

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı, Prostat Kanseri Avrupa Üroloji Derneği - Avrupa Terapotik Radyoloji ve Onkoloji Derneği - Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği kılavuzuna (EAPS-ESTRO-SIOG) kılavuzuna göre gereksiz istenen fPSA testlerini belirlemek ve gereksiz test istemleri için yaptığımız önleyici faaliyetlerin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Serum tPSA düzeyi 10 ng/mL'den büyük ya da 4 ng/mL'ten küçük olan hastalarda fPSA/tPSA oranının kullanımı kılavuzlara göre klinik olarak önemsiz kabul edilmektedir. tPSA için ölçüm belirsizliği $\pm 15,49$ olarak hesaplandı. Belirsizlik değerine göre sınır değerler (4 ve 10 ng/mL) genişletildi. tPSA düzeyi 3,38'den küçük ya da 11,54 ng/mL'den büyük olan hastalarda yapılan fPSA istemleri gereksiz istem kabul edildi. Daha önce başka bir laboratuvarında tPSA testi çalışılmamış hastalarda tPSA testi olmadan yapılan fPSA test istemleri gereksiz olarak değerlendirildi. Hastane bilgi sistemine rehber önerilerini içeren bilgilendirme mesajı eklendi. Bilgi mesajı eklenmeden önceki ve sonraki 6 aylık dönemde istenen gereksiz fPSA testleri değerlendirildi.

Bulgular: Bilgi mesajı eklendikten sonraki 6 aylık dönemde gereksiz istenen fPSA test sayısı anlamlı olarak azaldı ($p < 0,05$). Bilgilendirme mesajının eklenmesinden sonraki 6 aylık dönemde tPSA test istemi olmadan fPSA test istemi yapılmadı.

Sonuç: Test istemleri yapılırken kılavuzda belirtilen kuralların ve algoritmaların kullanılması oldukça önemlidir. Çalışmamızın sonuçları hastane bilgi sistemine kılavuz önerilerine göre bilgilendirme mesajı eklenmesinin gereksiz test istemlerini azaltabileceğini göstermektedir.

Key Words: Gereksiz testler, serbest PSA, laboratuvar maliyetleri, preanalitik faz.

Nergiz Zorbozan, Dr. İzmir Kemalpaşa State Hospital, Medical Biochemistry, İZMİR, e-mail: nergiz_girgin@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-7298-1897) (Sorumlu yazar)

İlker Akarken, Dr. Muğla Sıtkı Koçman University, Department of Urology, MUĞLA, e-mail: ilkerakarken@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2863-3112)

Gökçe Filiz Atikeler, Dr. SU Hospital, Medical Biochemistry, İZMİR, e-mail: gokcefil@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-5496-1689)

Zorbozan N, Akarken İ, Atikeler GF. Gereksiz serbest PSA test istemleri ve önleyici faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:395-400.

Introduction

Laboratory tests, which have become an important tool in diagnosis are an integral part of modern medicine and constitute a significant part of hospital expenditure. In recent years, the use of laboratory tests has been increasing worldwide. One of the most important contributors to this increase is unnecessary tests [1-6]. Unnecessarily requested tests were reported as 2.1% to 41% for commonly requested biochemical tests in the literature [2, 7]. Unnecessary tests trigger an unnecessary test request cascade and patient care is negatively affected. In addition, it causes total cost and labour increase in laboratories. For these reasons, the reduction of unnecessary laboratory tests has become even more important in recent years [8-11].

Prostate cancer is the second most common type of cancer diagnosed in men. It is estimated that approximately 1.1 million people will be diagnosed with prostate cancer worldwide in a year [12]. However, the cost-effectiveness of prostate cancer screening is still controversial [13]. Prostate specific antigen (PSA) is an organ-specific marker and increases in prostate hypertrophy, prostatitis and other non-malignant conditions. Free PSA (fPSA)/total PSA (tPSA) ratio is used to distinguish benign prostatic hypertrophy from prostate cancer. Prostate cancer was detected in 56% of patients with fPSA/tPSA <0.10 while in 8% of patients with fPSA/tPSA >0.25 [14, 15]. According to the guidelines of the European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy&Oncology (ESTRO) and International Society of Geriatric Oncology (SIOG), the use of fPSA/tPSA ratio is considered clinically insignificant in patients with a tPSA level >10 ng/mL or <4 ng/mL or patients followed up with prostate cancer diagnosis [16].

In this study, we aimed to determine the unnecessary fPSA test requests according to EAU-ESTRO-SIOG guidelines and to evaluate the effectiveness of the information message we added to the hospital information system for unnecessary test requests.

Materials and methods

There is no restriction on fPSA test order in our hospital. For the physicians who ordered the fPSA test, an information note was added to test order page in the hospital information system in 31 June 2017 according to the guidelines and to order fPSA test it has been mandatory to confirm that the information note is read. fPSA and tPSA test results were obtained retrospectively from laboratory information system. Free PSA and tPSA requested in outpatient clinics and inpatient clinics were included in the study. Prostate cancer was accepted as the exclusion criteria. fPSA tests which was requested unnecessarily were evaluated during six-month period before (January 1-June 30, 2017) and after (July 1-December 31, 2017) adding the information message. Uncertainty of tPSA value was calculated according to Nordtest technical report 537 guideline. Uncertainty was calculated using external quality control data obtained from the external quality assurance services (EQAS) program that we are involved in and internal quality control data (PreciControl Tumor Marker 1 and PreciControl Tumor Marker 2).

Standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) values were calculated for internal quality controls ($CV\% = (\text{standard deviation} \times 100) / \text{laboratory mean (internal quality control)}$). Intra-laboratory reproducibility (uRW) was calculated using the formula “ $uRW = \sqrt{[CV1 (\text{internal quality control level 1})^2 + CV2 (\text{internal quality control level 2})^2] / 2}$ ”. External quality control bias results were used for calculation of root mean squares of biases (RMSbias). RMSbias was calculated by the formula “ $RMSbias = \sqrt{\sum \text{bias (external quality control)}^2 / \text{Number of external quality control}}$ ”. The uncertainty of nominal values (uCref) was calculated ($uCref = \text{Reproducibility between laboratories (sR)} / \sqrt{\text{Average number of laboratories using the same method and analyser}}$). Standard uncertainty (ubias) was calculated ($ubias = \sqrt{RMSbias^2 + uCref^2}$). Uncertainty was expressed as an extended uncertainty value expressed at a confidence level of about 95% using the coverage factor $k=1.96$. Combined standard uncertainty value (uc) was calculated by the formula “ $uc = \sqrt{uRW^2 + ubias^2}$ ” and the expanded uncertainty value (U) was

calculated by the formula “ $U=1.96 \cdot u$ ” [17]. fPSA tests which was requested unnecessarily were evaluated in the six months period before and after adding the information note. tPSA test uncertainty was calculated according to Eurachem/CITAC guideline [17]. Uncertainty was calculated using internal and external quality control data (Level 1 and Level 2). The internal quality control uncertainty value of tPSA tests was 4.25% and external quality control uncertainty value was 6.47%. Measurement uncertainty (95% confidence interval) for tPSA was calculated as $\pm 15.49\%$ in our laboratory.

The fPSA tests should be requested in patients with tPSA levels >4 and <10 ng/mL according to EAPS-ESTRO-SIOG guideline [16]. fPSA tests ordered unnecessarily was evaluated by taking into account the uncertainty value. The limit values (4 and 10 ng/mL) were expanded according to the calculated uncertainty. Therefore, the fPSA tests ordered in patients with tPSA levels <3.38 and >11.54 ng/mL were considered unnecessary. In addition, anamnesis notes of patients with fPSA test requested without tPSA were retrospectively evaluated in hospital information system. According to the anamnesis notes, if the patient did not have a tPSA test previously performed in another laboratory, the requested fPSA tests in patients without tPSA test in our laboratory was evaluated as unnecessary.

Descriptive statistics and chi-square analysis were done using SPSS 17.0 (SPSS

Inc., Chicago, IL, USA). The obtained data were expressed as number and percentage. The p value below 0.05 was considered significant.

Results

The internal and external quality control uncertainty values of tPSA test were calculated as 4.25% and 6.47% respectively. Measurement uncertainty (95% confidence interval) for tPSA was calculated as $\pm 15.49\%$ in our laboratory.

The median (min - max) age of the patients included in the study was 51 (37-58) years. The total number of tPSA test in the six-month period before and after adding the information note were 510 and 426, respectively. Unnecessary fPSA tests of six months before and after the addition of information note are shown in Table 1.

fPSA tests which were ordered unnecessarily decreased in the six-month period after the addition of information note significantly ($p < 0.05$). With the addition of an information note, the rate of unnecessary fPSA test decreased from 27.6% to 7.35%. The departments that ordered tPSA and fPSA tests in this period were urology outpatient, internal medicine outpatient, cardiology outpatient, general surgery outpatient. The number and percentages of unnecessary fPSA test and the unnecessary fPSA/all fPSA test were shown according to departments in the six-month period before and after the addition of information note to hospital information system (Table 2).

Table 1. The percentage and numbers of unnecessary fPSA tests which was requested in periods before and after informational note.

	Addition of an informational note about fPSA			
	Before (6 month period)		After (6 month period)	
Unnecessary fPSA Test Requests	n	(%)	n	(%)
The number of fPSA test requests in patients with tPSA level <4 ng/mL	82	(84.5)	12	(40)
The number of fPSA test requests in patients with tPSA level >10 ng/mL	8	(8.25)	18	(60)
The number of fPSA test requested without tPSA	7	(7.22)	0	(0)
TOTAL	97	(100)	30	(100)

Table 2. The percentage and numbers of unnecessary fPSA tests and unnecessary fPSA/all fPSA test rates according to clinics in periods before and after informational note.

	Addition of an informational message about fPSA									
	Before (6 month period)					After (6 month period)				
	All fPSA		Unnecessary fPSA		Unneces- sary fPSA/ All fPSA	All fPSA		Unnecessary fPSA		Unnecessary fPSA/ All fPSA
CLINICS	n	%	n	%	%	n	%	n	%	(%)
Urology outpatient	316	89.8	65	67.0	20.6	348	85.3	18	60	5.17
Internal medicine outpatient	23	6.53	21	21.7	91.3	30	7.35	7	23.3	23.3
Cardiology outpatient	9	2.56	7	7.22	77.8	30	7.35	5	16.7	16.7
General surgery outpatient	4	1.14	4	4.12	100	0	0	0	0	0
TOTAL	352	100	97	100		408	100	30	(100)	

Discussion

In this study, we determined unnecessarily ordered fPSA tests according to the EAU-ESTRO-SIOG guideline and evaluated the effectiveness of preventive intervention. Our results indicate that, 27.6% of the fPSA tests performed in our laboratory in the six-month period before adding the information note were unnecessary. The number of fPSA tests requests was the most in the urology outpatient clinic and the least in general surgery outpatient clinic. The ratio of unnecessary fPSA test requests to all of the requested fPSA tests was the least in the urology clinic. In the six-month period before the addition of information note, all of the fPSA tests ordered in general surgery outpatient clinics were unnecessary.

Unnecessary test requests are a significant part of the increasing laboratory workload in recent years. Oliveira et al. [2] reported that the unnecessary test rate was 41%. Bridges at al. [10] found that 7.7% of tests were ordered unnecessarily in the hospitalized patients. Test requesting behaviours of clinicians are affected by many factors such as experience, perceived medical and legal risks, patient-related factors such as anxiety, hospital processes and cultural beliefs. Defensive habits, inexperience, inadequate implementation of protocols and guidelines, lack of awareness about the cost of health care and health spending that support more testing further increase the number of

unnecessary test requests [18-20]. According to Australian data, 25% to 75% of the tests are requested without evidence and expert opinion and most of the reasons for requesting a test do not meet the guideline recommendations [21, 22]. The use of algorithms and guidelines plays an important role in correction of the overuse/inappropriate of tests [23]. In the study of Sinitsky et al., implementing blood test request form was increased the awareness in the process of requesting test and the number of inappropriate liver function tests decreased in the paediatric intensive care [24]. In another study, after the audit and feedback intervention, the unnecessary test request rate decreased [18]. We have also added an informational note to the hospital information system, which contains guidance on fPSA testing as a preventive intervention against unnecessary fPSA test requesting. The number of unnecessary fPSA tests in the next six months after information note decreased significantly compared to the previous six-month period. The fPSA test was not ordered without the tPSA test in six-month period after the information note. The fPSA tests were ordered only from cardiology, internal medicine and urology outpatient clinics. Moreover, the number of fPSA tests which were ordered unnecessarily decreased significantly in these clinics. Measurement uncertainty represents expected variability in a laboratory result. We have taken into account the uncertainty values for the cut-off values that

we use to determine unnecessary fPSA tests. Therefore, the cut-off values were expanded according to the calculated uncertainty value.

The data of our study showed that most of the fPSA tests performed in our hospital were unnecessary. The unnecessary fPSA test requests significantly decreased with the addition of a simple information note to the test request screen in the hospital information system. The results of our study show that it is useful to remind guide suggestions and protocols with simple information messages when ordering tests to reduce unnecessary labor and costs.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

- Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The landscape of inappropriate laboratory testing: A 15-year meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e78962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078962>
- Oliveira AM, Oliveira MV, Souza CL. Prevalence of unnecessary laboratory tests and related avoidable costs in intensive care unit. *J Bras Patol E Med Lab* 2014;50:410-416. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20140049>
- Doll H, Shine B, Kay J, James T, Glasziou P. The rise of cholesterol testing: How much is unnecessary? *Br J Gen Pract* 2011;61:e81-e88. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X556245>
- Wu AH. Reducing the inappropriate utilization of clinical laboratory tests. *Conn Med* 1997;61:15-21
- Tabriz MS, Riederer K, Baran J Jr, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay : Practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:624-627. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00893.x>
- Zaat J, Eijk J Van. General practitioners' uncertainty, risk preference, and use of laboratory tests. *Med care* 1992;30:846-854. <https://doi.org/10.1097/00005650-199209000-00008>
- Hawkins RC. Potentially inappropriate repeat laboratory testing in inpatients. *Clin Chem* 2006;52:784-785. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.064139>
- Kwok J, Jones B. Unnecessary repeat requesting of tests: An audit in a government hospital immunology laboratory. *J Clin Pathol* 2005;58:457-462. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.021691>
- Flamm M, Fritsch G, Seer J, Panisch S, Sönnichsen AC. Non-adherence to guidelines for preoperative testing in a secondary care hospital in Austria: The economic impact of unnecessary and double testing. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:867-873. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32834c582b>
- Bridges SA, Papa L, Norris AE, Chase SK. Duplicated laboratory tests: A hospital audit. *Clin Chem* 2012;58:1371-1372. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.185264>
- Iliadi V, Kastanioti C, Maropoulos G, Niakas D. Inappropriately repeated lipid tests in a tertiary hospital in Greece: The magnitude and cost of the phenomenon. *Hippokratia* 2012;16:261-266.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98. <https://doi.org/10.3322/caac.20066>
- Romero Otero J, Garcia Gomez B, Campos Juanatey F, Touijer KA. Prostate cancer biomarkers: An update. *Urol Oncol* 2014;32:252-260. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.09.017>
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71:618-629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
- Magnusson B, Naykki T, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories, NordTest Report TR 537. NORDTEST, Finland, 2004.
- Miyakis S, Karamanof G, Lontos M, Mountokalakis TD. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy. *Postgrad Med J* 2006;82:823-829. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.049551>
- Gardiner FW. Audit and feedback to reduce inappropriate full blood count pathology testing. *Journal of Hospital Administration* 2016;5:42-46. <https://doi.org/10.5430/jha.v5n2p42>
- Kuo NW, Lin HC, Lee HC. Physician clinical experience and inappropriate prostate specific antigen screening: Evidence from an asian country. *J Urol* 2008;180:1954-1958.

21. Morgan S, van Driel M, Coleman J, Magin P. Rational test ordering in family medicine. *Can Fam Physician* 2015;61:535-537.
22. Morgan S, Morgan A, Kerr R, Tapley A, Magin P. Test ordering by GP trainees: Effects of an educational intervention on attitudes and intended practice. *Can Fam Physician* 2016;62:733-741.
23. Ferraro S, Panteghini M. The role of laboratory in ensuring appropriate test requests. *Clin Biochem* 2017;50:555-561. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.03.002>
24. Sinitsky L, Brierley J. Reducing the number of unnecessary liver function tests requested on the paediatric intensive care unit. *BMJ Quality Improvement Reports* 2017;6:u214071. <https://doi.org/10.1136/bmjquality.u214071.w5561>

Article was presented as oral poster in International Laboratory Medicine and XIX. National Clinical Biochemistry Congress.

Visfatin concentration in patients with newly-diagnosed glucose metabolism disorders

Yeni tanı konulmuş glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda serum visfatin konsantrasyonunun değerlendirilmesi

Kamil Gönderen, İrem Bilgetekin, Aysun Gönderen, Mehmet Yıldız

Gönderilme tarihi:16.03.2019

Kabul tarihi:30.07.2019

Abstract

Purpose: Visfatin, protein secreted by visceral adipose tissue, visfatin is an intracellular enzyme that has insulinmimetic effects and lowers plasma glucose levels. Data about the role of visfatin in newly diagnosed glucose metabolism abnormalities are limited. The aim of the work was to assess serum concentration of visfatin in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance.

Materials and Methods: With diagnosis of abnormal glucose metabolism 57 patients were divided into the subgroups according to the oral glucose tolerance test results as impaired fasting glucose (n=39) and impaired fasting glucose+impaired glucose tolerance (n=18). The control group consisted of 44 healthy controls with normal glucose tolerance and without any metabolic disorders. Serum lipids, high sensitive C-reactive protein(hsCRP), uric acid, glycated haemoglobin (HbA1c) and serum visfatin levels were measured in all participants.

Results: The mean visfatin level of impaired fasting glucose group was 93.92±12.95 ng/mL, impaired fasting glucose+impaired glucose tolerance group was 37.79±29.36 ng/mL and control group was 43.96±38.57 ng/mL. There was statistically significant difference between serum visfatin levels of the groups ($p<0.001$). Mean visfatin level of impaired fasting glucose group was statistically higher than impaired fasting glucose+impaired glucose tolerance and control groups ($p<0.001$ and $p<0.001$ respectively). Mean visfatin level of impaired fasting glucose+impaired glucose tolerance group was lower than the control group however, the difference was not statistically significant ($p=0.785$). Visfatin levels were negatively correlated with total cholesterol, HDL, LDL, hsCRP and HbA1c levels, positively correlated with triglycerides, HOMA-IR and body mass index values, however these relationships were not statistically significant.

Conclusion: The results of this study revealed that prediabetes status was associated with an elevated level of circulating plasma visfatin, and these results were supported by a significant association between visfatin and insulin resistance.

Key Words: Visfatin, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance.

Gönderen K, Bilgetekin I, Gönderen A, Yıldız M. Visfatin concentration in patients with newly-diagnosed glucose metabolism disorders. Pam Med J 2019;12:401-406.

Özet

Amaç: Visfatin, visceral adipoz doku tarafından salgılanan, insülinmimetik etkileri olan ve plazma glukoz seviyelerini düşüren hücre içi bir enzimdir. Yeni tanı konulan glukoz metabolizma bozukluklarında visfatinin rolü ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda visfatin serum konsantrasyonunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Anormal glukoz metabolizması tanısı alan 57 hasta, oral glukoz tolerans testi sonuçlarına göre bozulmuş açlık glukozu (BAG) (n=39) ve BAG+ bozulmuş glukoz toleransı (BGT) (n=18) olarak alt gruplara ayrıldı. Kontrol grubu, normal glukoz toleransı olan ve herhangi bir metabolik bozukluğu olmayan 44 sağlıklı bireyden oluşuyordu. Tüm katılımcıların serum lipid, yüksek duyarlı C-reaktif protein(hsCRP), ürik asit, glikozile hemoglobin (HbA1c) ve serum visfatin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: BAG grubunun visfatin düzeyi 93,92±12,95 ng/mL, BAG+BGT grubunun 37,79±29,36 ng/mL kontrol grubunun 43,96±38,57 ng/mL idi. Grupların serum visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). BAG grubunun ortalama visfatin düzeyi, BAG+BGT ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). BAG+BGT grubunun visfatin düzeyi kontrol grubunkinden düşüktü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,785$). Visfatin düzeyleri toplam kolesterol, HDL, LDL, hsCRP ve HbA1c düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi, trigliserit, HOMA-IR ve vücut kütle indeksi ile pozitif korelasyon gösterdi, ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kamil Gönderen, MD, Kütahya Health Science University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, KÜTAHYA, e-mail: kamilefe26@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-5152-6430) (Sorumlu yazar)

İrem Bilgetekin, MD, Doctor Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology, ANKARA, e-mail: irembilgetekin@gmail.com (orcid.org/0000-0003-1154-5850)

Aysun Gönderen, Assistant Professor, Kütahya Health Science University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, KÜTAHYA, e-mail: dr.aysunbaz@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6203-1748)

Mehmet Yıldız, Professor, Dişkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, ANKARA, e-mail: mehmetyildiz@gmail.com (orcid.org/0000-0003-1031-6941)

Sonuç: Bu çalışmanın sonucu, prediyabetin yüksek plazma visfatin seviyesi ile ilişkili olduğunu ve bu sonuçların visfatin ve insülin direnci arasındaki anlamlı ilişki tarafından desteklendiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Visfatin, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı.

Gönderen K, Bilgetekin İ, Gönderen A, Yıldız M. Yeni tanı konulmuş glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda serum visfatin konsantrasyonunun değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:401-406.

Introduction

Prediabetes is defined as the stage with impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) [1]. The oral glucose tolerance test (OGTT) is used to determine a person's ability to handle a glucose load. Prediabetes is defined by the American Diabetes Association as fasting plasma glucose between 100 and 125 mg/dL and/or by a two-hour plasma glucose during OGTT of 140-199 mg/dL [2]. Prediabetes is of importance as subjects with prediabetes have an increased risk of developing overt type 2 diabetes mellitus (DM). Recent studies suggest that visfatin may also act as a proinflammatory cytokine and in this way may indirectly participate in the development of insulin resistance and type 2 diabetes [3]. Inflammation markers were studied to exclude inflammation and the other chronic diseases such as anemia and hyperlipidemia.

Visfatin is a protein secreted by visceral adipose tissue, Visfatin is an intracellular enzyme, known as nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) and pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF-1) [4]. It has insulin-mimetic effects and lowers plasma glucose levels. Visfatin concentration increases in patients with longer-standing type 2 DM with progressive β -cell dysfunction [5]. However, there are limited data about the role of visfatin in newly diagnosed glucose metabolism abnormalities.

The aim of this study was to assess the serum concentration of visfatin in patients with prediabetic disorders as impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance.

Material and methods

Patients and recruitment

We have excluded the patients, if there is a possibility that might change oral glucose tolerance test (OGTT), serum ferritin, high

sensitive C-reactive protein and other laboratory test results: hemoglobin levels below 12 mg/dL, acute and chronic infections, chronic diseases, acute coronary syndromes, autoimmune diseases, endocrine diseases, inflammatory diseases, cancer and also regular drug usage: oral contraceptive, glucocorticoids, diuretics, thyroxine, beta-blockers. All clinical investigations were conducted in accordance with the Guidelines in the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Committee. All subjects were carefully instructed about the aims of the study and written informed consent was obtained from each participant. Ethics committee approval was taken from Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital.

This study was performed on a group of 57 patients diagnosed with abnormal glucose metabolism, comprising 35 females and 22 males, aged 42.3 ± 7.5 years. OGTT was performed in all patients with a diagnosis of abnormal glucose metabolism. Before three days the preceding test, patients were given a diet containing at least 200 grams of carbohydrates. The test was applied after the patient had completed a minimum 8-hour fasting period. A fasting blood sample was taken to establish a baseline glucose level, then the patient drank 75 grams of glucose. Samples were taken at 120 minutes post consumption of the glucose. The patients with abnormal glucose metabolism were divided into subgroups according to the OGTT results as IFG (n=39) and IFG+IGT (n=18). Clinical evaluation of the 75-g OGTT was performed according to the current TEMD guidelines: fasting plasma glucose 100-125 mg/dL for impaired fasting glucose and 2-hour plasma glucose 140-199 mg/dL during the OGTT for impaired glucose tolerance [2]. A control group was formed of 44 healthy, lean individuals, comprising 32 females and 12 males, aged 41.3 ± 8.1 years, with normal glucose tolerance and with no metabolic syndrome. Serum lipids, highly sensitive C-reactive protein (CRP),

glycated haemoglobin (HbA1c) and serum visfatin levels were measured in all participants. In the examined and control subjects, body weight, height, and waist circumference were measured, then body mass index (BMI) were calculated. BMI is a person's weight in kilograms divided by his or her height in meters squared.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using the Statistical Package for Social Science (IBM SPSS) version 16 software. Conformity of the data with normal distribution was assessed with the Kolmogorov Smirnov test. Continuous variables were compared using the Mann Whitney U test for data with normal distribution and the Kruskal Wallis test for data not showing normal distribution. The Mann Whitney U test was applied to test the significance of pairwise differences using the Tukey test to adjust for multiple comparisons. The relationship between two variables was assessed with the Spearman linear correlation coefficient (r). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Laboratory analysis

Approximately 5 mL venous blood was withdrawn from each patient after overnight fasting (8-12 hrs.). Plasma glucose (Olympus AU-2700, Mishima, Japan) and insulin (Roche E-170, Hitachi Corp, Osaka, Japan) levels were measured. HbA1c was measured using HPLC (high performance liquid chromatography) methods. Then the serum was divided into aliquots and stored at -80°C until assay for serum visfatin. Visfatin C-terminal was measured using enzyme immunoassay (Phoenix Pharmaceuticals Inc, Belmont, CA, USA) and "The minimum detectable concentration (sensitivity) was 1 ng/mL with a detection range of 0.1-1000 ng/mL. and its intra- and inter-assay coefficients of variation (CVs) were 3.59% and 9.25%, respectively. Lipid parameters and hsCRP were studied by Roche E-170 Modular Analyzer Clinical Chemistry instrument or Olympus AU-2700, Mishima, Japan Analyzer. The fasting glucose and insulin measurements were used to derive estimates of β -cell function and insulin sensitivity using the Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) algorithm [6]. The HOMA-IR was used instead of the hyperinsulinaemic-euglycaemic

clamp test in the measurement of IR because of ease-of-use and low cost. HOMA-IR index was estimated by the following formula: $\text{HOMA-IR} = (\text{fasting glucose}[\text{mmol/L}] \times \text{baseline insulin}[\mu\text{U/ml}]) / 22.5$ [7]. In the present study, a HOMA-IR value greater than 2.5, which was the median value of the study population, was accepted as the cut-off point for insulin resistance.

Results

There was a statistically significant difference between the groups in respect of BMI scores. There was no significant difference between the groups according to the waist circumference measurements (Table 1).

The mean visfatin level was 93.92 ± 12.95 in the IFG group, 37.79 ± 29.36 ng/mL in the IFG+IGT group and 43.96 ± 38.57 ng/mL in the control group. The difference between the groups was statistically significant ($p < 0.001$). The mean visfatin level of the IFG group was statistically significantly higher than that of the IFG+IGT and control groups ($p < 0.001$ and $p < 0.001$ respectively). The mean visfatin level of the IFG+IGT group was lower than that of the control but not at a statistically significant level ($p = 0.785$). The levels of insulin and HOMA-IR of the prediabetic patients were higher than those of the control group, but there was no statistically significant difference between the groups (Table 2). There was a statistically significant difference between the groups in respect of the levels of HbA1c, cholesterol and triglycerides. The comparisons between the groups of the mean levels of the examined parameters are shown in Table 2.

The visfatin level was not significantly correlated with HOMA-IR, BMI, TG, HDL, LDL, hsCRP, HbA1c or total cholesterol levels (Table 3).

Discussion

The results of this study showed that visfatin levels were higher in the IFG group than in the control group. In isolated IFG, hepatic IR and insufficiently suppressed endogenous glucose production have been reported to be the main pathophysiological phenomena. Using an intravenous glucose tolerance test, Lopez et al. [8] showed that visfatin is increased in normal subjects with deteriorated insulin secretion to

Table 1. Daemographic features.

	IFG(n)	IFG+IGT(n)	Control group(n)	p*
Age(years)	42.7±8.2 (24-58)	41.5±5.9 (26-54)	41.3±8.1 (28-60)	0.712
Gender(female/male)	27(69.2%)/12(30.8%)	8(44.4%) 10(55.6%)	32(72.7%)/ 12(27.3%)	0.689
Body mass index(kg/m²)	26.9±2.5	27.2±2.1	24.5±3.3	0.955
Waist circumference measurements(cm)	91.3±11.4	95.1±8.4	81.2±13.4	0.438

IFG: Impaired fasting glucose, IGT: Impaired glucose tolerance

* Mann Whitney U Test

Table 2. The relation ship of variables between groups.

	IFG (mean with ± SD)	IFG+IGT(mean with ± SD)	Control group(mean with ± SD)	p*
HDL (mg/dL)	44.8±12.3	47.8±20.7	46.5±11.5	0.830
LDL (mg/dL)	116.1±32.5	121.1±19.4	104.3±27.7	0.071
hsCRP (mg/L)	2.5±2.6	4.2±19.4	2.3±3.0	0.067
HbA1c (%)	5.7±0.9	6.2±0.5	5.3±0.4	<0.001
HOMA-IR	3.3±3.1	3.8±3.2	2.4±1.5	0.157
Visfatin(ng/mL)	93.9±13.0	37.8±29.4	44.0±38.6	<0.001

IFG: Impaired fasting glucose, IGT: Impaired glucose tolerance, HDL: High density lipoprotein, LDL: Light density lipoprotein, hsCRP: High sensitive C reactive protein, HbA1c: Glycated haemoglobin, HOMA-IR: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance

* Kruskal Wallis Test

Table 3. Correlation coefficient r values for visfatin with other variables.

	r	p*
HOMA-IR	0.076	0.252
hsCRP(mg/L)	-0.115	0.126
HbA1c(%)	-0.054	0.297
Total cholesterol(mg/dL)	-0.013	0.450
LDL cholesterol(mg/dL)	-0.022	0.413
HDL cholesterol (mg/dL)	-0.018	0.428
TG cholesterol (mg/dL)	0.079	0.216
Body mass index(kg/m²)	0.074	0.232

HOMA-IR: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance, hsCRP:High sensitive C reactive protein, HbA1c: glycated haemoglobin
LDL:Light density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, TG:Triglycerides

* Spearman correlation analysis

glucose. This evidence suggests that visfatin can be stimulated under a hyperglycaemic environment. The current study results may support the idea that elevated plasma visfatin in patients with IFG is a consequence of the hyperglycaemia condition. Brown et al. [9]

demonstrated that incubation with visfatin in clonal mouse pancreatic β cells increased insulin upregulation 9-fold, and they also showed that visfatin caused a significant 46% increase in insulin secretion compared with a low glucose environment. This evidence suggests that the

elevated visfatin concentration in type 2 DM may be a physiological protective response to a hyperglycaemic environment. Showing an increased visfatin concentration in type 2 DM may also support the hypothesis that visfatin is associated with IFG.

Visfatin has insulin mimicking effects through activation of an insulin receptor [10]. To date, the pathophysiological roles of visfatin in glucose homeostasis and chronic inflammatory disease have been studied. No associations were observed between visfatin and BMI, other metabolic data (HDL, total cholesterol, TG, and LDL). hsCRP, a parameter of inflammation, were found higher in IFG+IGT group than controls and IFG group but that was not statistically significant ($p=0.067$). In Ridker et al. study they suggest that the measurement of CRP adds clinically important prognostic information to the metabolic syndrome.

Elevated plasma visfatin levels have been reported in insulin-resistant states, such as overweight/obesity, type 2 DM, gestational diabetes mellitus (GDM), IR and metabolic syndrome [10, 11]. Prediabetes is a state indicating an increased relatively high risk for future development of DM and IR in prediabetic patients. Yet there are still controversies regarding the role of visfatin in the pathogenesis of these diseases. Many of the studies on the effects of visfatin have produced conflicting results [5, 12]. Several articles have confirmed that circulating plasma visfatin levels are increased in patients with type 2 DM, while other studies do not support this result [5]. Toruner et al. [13] reported low visfatin levels which correlated negatively with both glycemic control and disease duration in type 1 diabetics. This result might have been due to freeze-thaw cycles and different sample additives, which have a considerable influence on the measurement of visfatin concentrations [14]. In Oki et al. study the insulin resistance and HOMA-IR was found not correlated with visfatin levels [15]. Körner et al. [16] also demonstrated that there was a difference between some commercially available immunoassays in terms of specificity and sensitivity of visfatin detection in human serum and plasma.

In the current study, BMI, insulin level and IR were determined to be higher in the IFG+IGT group than in the control group and the IFG

group, whereas the visfatin level of the IFG+IGT patients was lower than that of the control group. This result could be attributed to the small study cohort.

As expected, the IR of the prediabetic patients was higher than that of the control group. Therefore, the circulating visfatin level was found to be positively associated with insulin resistance but in this study the HOMA-IR results were not correlated with serum visfatin levels.

Although the prediabetic group had significantly higher TG, total cholesterol and HbA1c levels, there were no statistical differences between the groups in respect of HDL, LDL and hsCRP levels between the groups.

Chen et al. [10] reported that plasma visfatin did not correlate with BMI and other biochemical markers. Most previous studies have suggested that elevated visfatin levels were not related with adiposity parameters such as BMI, waist-hip ratio and percentage of body fat [17, 18]. In the current study, the serum visfatin levels were positively correlated with TG, BMI and IR in both the prediabetic and control groups but not to a statistically significant level. These findings suggest that adiposity is related with circulating visfatin, but only if there are remarkable differences for adiposity among the study subjects. Studies on the relationship of circulating visfatin to adiposity have yielded variable results. Davutoglu et al. [19] found elevated plasma visfatin levels in obese children and reported that these levels were positively correlated with BMI. In another study by Berndt et al. [20], plasma visfatin concentrations were also determined to be positively correlated with BMI. Pagano et al. [21] reported reduced plasma visfatin levels in obese adults.

Limitation of this study was significant heterogeneity resulting from a combination of factors, such as age, gender, medication history, etc which may have reduced the reliability of the results. Owing to the lack of prospective studies, all the visfatin concentrations were compared cross-sectionally. Therefore, it was difficult to clarify the cause-effect relationship between visfatin and HbA1c, IR, BMI. In conclusion, the results of this study revealed that prediabetes status was associated with an elevated level

of circulating plasma visfatin, and these results were supported by a significant association between visfatin and IR.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3160>
2. Diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu- Güncellenmiş 12. baskı 2019;15-22.
3. McGee KC, Harte AL, daSilva NF, et al. Visfatin is regulated by rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus and influenced by NF κ B and JNK in Human Abdominal Subcutaneous Adipocytes. *PLoS one* 2011;6:20287.
4. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant-Greenwood GD. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol* 2001;26:107-117.
5. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: A meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:515-527. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1201>
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
7. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487-1495.
8. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006;55:2871-2875 <https://doi.org/10.2337/db06-0259>
9. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol* 2010;44:171-178. <https://doi.org/10.1677/JME-09-0071>
10. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:295-299. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1475>
11. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:605-609. <https://doi.org/10.1042/CS20050363>
12. Stephens JM, Vidal-Puig AJ. An update on visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor, a ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:128-131. <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000217893.77746.4b>
13. Toruner F, Altinova AE, Bukan N, et al. Plasma visfatin concentrations in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2009;72:33-37. <https://doi.org/10.1159/000224338>
14. Nüsken KD, Nüsken E, Petrasch M, et al. Preanalytical influences on the measurement of visfatin by enzyme immuno assay. *Clin Chim Acta* 2007;382:154-156. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.04.004>
15. Oki K, Yamane K, Kamei N, et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2007;67:796-800.
16. Körner A, Garten A, Blüher M, et al. Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4783-4791. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1304>
17. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007;56:1131-1134. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.04.007>
18. Kamińska A, Kopczyńska E, Bronisz A, et al. An evaluation of visfatin levels in obese subjects. *Endokrynol Pol* 2010;61:169-173.
19. Davutoglu M, Ozkaya M, Guler E, et al. Plasma visfatin concentrations in childhood obesity: relationships to insulin resistance and anthropometric indices. *Swiss Med Wkly* 2009;139:22-27. <https://doi.org/smw-12400>
20. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;54:2911-2916.
21. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre B-cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3165-3170. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0361>

Ethics committee approval was taken from Ankara Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital. 27.02.2012, 01/13.

Onkoloji hastalarında kemoterapi öncesi HBsAg, antiHBs ve izole antiHBc IgG pozitiflik oranları

The positivity ratios of HBsAg, anti-HBs and isolated anti-HBc IgG before chemotherapy

Nagehan Didem Sarı, Rıza Umar Gürsu

Gönderilme tarihi:11.04.2019

Kabul tarihi:09.07.2019

Özet

Amaç: Onkoloji hastalarında uygulanan kemoterapi HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedir. Bu çalışmada amacımız hastanemiz Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen ve kemoterapi alması planlanan hastalarda kemoterapi öncesinde HBV enfeksiyonu açısından yapılan tarama sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne başvuran ve kemoterapi alması planlanan, HBV serolojileri taranmış, 544 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların yaş, onkolojik tanıları, HBV enfeksiyonu açısından HBsAg, antiHBs ve antiHc IgG sonuçları geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Hastaların tamamından HBsAg istenmiş olduğu belirlenmiş olup, 16'sında (16/544) %2,94 HBsAg pozitifliği görüldü. AntiHBs istenen hasta sayısının 158 olduğu ve bu hastalardan 51'nin pozitif %32,27 (51/158) olduğu, izole antiHBc IgG pozitiflik oranının ise 4/50 (%8) olduğu belirlendi. HBsAg pozitif 16 hastanın malignite dağılımlarına bakıldığında en sık akciğer ve gastrointestinal kanser olduğu görüldü.

Sonuç: Kemoterapi planlanan hastalarda HBV reaktivasyonu ve bunun sonucu olarak gelişen karaciğer yetmezliği, başlanan tedaviye ara verme gibi istenmeyen bir tabloya yol açabilir. Bu durum göz önüne alınarak hastaların HBV enfeksiyonu açısından taranması ve immünsüpresif tedavi uygulayan hekimlerin bu konuda farkındalığının artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Onkoloji, kemoterapi, HBV.

Sarı ND, Gürsu RU. Onkoloji hastalarında kemoterapi öncesi HBsAg, AntiHBs ve izole AntiHBc pozitiflik oranları. Pam Tıp Derg 2019;12:407-410.

Abstract

Purpose: Chemotherapy may cause HBV reactivation in oncology patients. This study was aimed to evaluate screening results for HBV infection before chemotherapy in patients who are being followed-up and planned to receive chemotherapy in the oncology clinic.

Materials and methods: This study included 544 patients who are admitted to the Health Sciences University İstanbul Training and Research Hospital Medical Oncology Outpatient Clinic between January 2014 and December 2018, planned to receive chemotherapy. Age, diagnoses, HBsAg, anti-HBs and anti-HBc IgG results were screened retrospectively for HBV infection.

Result: When a total of 544 patients who were planned to receive chemotherapy were analyzed with regard to cancer type, lung and gastrointestinal cancers were found to be most common. It was determined that HBsAg was screened in all. HBsAg positivity ratio of our patients was 2,94 % (16/544), anti-HBs positivity was found as 32,27% (51/158), the rate of isolated anti-HBc IgG was 4/50 (8%).

Conclusion: Results of this study considering the risk factors such as reactivation, hepatic failure, interruption of treatment in patients who are scheduled for chemotherapy, we think that the patients should be screened for HBV infection and the awareness of physicians who apply immunosuppressive treatment study should be increased.

Key Words: Oncology, chemotherapy, HBV.

Sarı ND, Gürsu RU. The Positivity Ratios of HBsAg, AntiHBs and isolated anti-HB in patients with cancer prior to chemotherapy. Pam Med J 2019;12:407-410.

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu, tüm dünya nüfusunu ilgilendiren küresel bir sağlık sorunudur. Dünya’da her üç kişiden birinin HBV ile karşılaştığı bilinmektedir [1]. Viral hepatitlerin klinik seyri HBV’nin viral replikasyonu ile konakçının immün cevabı belirlemektedir. AntiHBs (HBV yüzey antijenine karşı gelişen antikor) gelişerek, serolojik olarak tam iyileşme sağlansa da, viral genom konağın hepatosit nükleosunda kalmaya devam etmektedir. İmmün sistemin baskılanması durumunda HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme gelişebilmektedir. HBV reaktivasyonu kişiden kişiye farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Asemptomatik AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) yüksekliği olabileceği gibi, fulminan hepatitle hasta kaybı bile görülebilir. Ayrıca reaktivasyon gelişmesi, kemoterapinin kesilmesine ve primer hastalık tedavisinin gecikmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle hepatit takip ve tedavisine yönelik yayınlanmış birçok güncel kılavuz immünsüpresif tedavi öncesinde HBsAg (HBV yüzey antijeni), AntiHBc IgG ve HBV DNA bakılmasını önermektedir [2-4].

Bu çalışmada amacımız hastanemizde takip edilen onkoloji hastalarında kemoterapi öncesi HBsAg, antiHBs ve izole antiHBc IgG pozitiflik oranlarını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmaya Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği’ne başvuran ve kemoterapi planlanan 544 hasta alındı. Hastaların yaş,

onkolojik tanıları, HBsAg, anti HBs, antiHBc IgG sonuçları hastane elektronik bilgi yönetim sistemi kayıtlarından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. HBsAg, antiHBs (Triturus MikroELİSA, Grifols, Madrid, İspanya) ve antiHBc IgG (Architect AntiHBc IgG Kiti Architect plus i2000 SR, Abbott, Berlin, Almanya) firma önerileri doğrultusunda çalışılmıştı.

Çalışma ile ilgili İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan 28/06/2019 tarih ve 1895 kayıt numarası ile onay alındı.

Bulgular

Çalışmaya %46,3;ü (n=252) kadın, yaş ortalaması 62,5 yıl olan 544 hasta dahil edildi. Hastaların tümünden HBsAg istenmiş olup, HBsAg pozitifliği %2,94 (16/544) oranında saptandı. AntiHBs istenen olgu sayısı 158 olup, istenme oranının %29 (158/544) olduğu gözlemlendi. Bu olguların %32,27’sinde (51/158) antiHBs pozitifliği. AntiHBs pozitif olguların %10,12 (16/158)’sinden antiHBc IgG istenmiş olup, %5,6’sında (8/158) pozitiflik saptandı. İzole antiHBc IgG pozitiflik oranının ise 4/50 (%8) olduğu belirlendi. HBsAg pozitifliği saptanan 16 hasta değerlendirildiğinde en sık görülen malignitenin (%43,75) akciğer kanseri olduğu saptandı. HBsAg pozitif olgularımızın malignite tür dağılımı tablo-1’de belirtilmiştir. HBV infeksiyonu serolojik bulgusu olan 20 hastadan sadece ‘sine Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji hekimisi ile görüşülerek antiviral profilaksi başlanmıştı. Hastaların tamamında HBV reaktivasyonu açısından immünsüpresif tedavileri orta risk kategorisinde bulunmaktaydı ve hiçbir hastada HBV reaktivasyonu gözlenmedi.

Tablo 1. HBsAg pozitif olgularımızın malignite dağılımı.

Kanser Türü	Akciğer	GİS	Prostat	Böbrek	Meme	Over
Sayı	7	5	1	1	1	1
Yüzde	%43,75	% 31,25	%6,25	%6,25	%6,25	%6,25

Tartışma

Sistemik sitotoksik kemoterapi uygulanan inaktif HBV taşıyıcılarında viral reaktivasyon gelişme oranının %20-%70 ve mortalitenin %5-%40 olarak değişebileceği bildirilmiştir [2]. Bu nedenle Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2017'de yayınlanan kılavuzunda, kemoterapi planlaması yapılmadan önce kemoterapi ve immünoşüpresif tedavi alacak olan tüm hastaların HBsAg, antiHBs ve antiHBc IgG yönünden taranması ve HBsAg pozitif olanlara entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ya da tenofovir alafenamid gibi potent bir antiviral ajanın başlanması önerilmektedir. Antiviral ajan kullanımı sırasında ve tedavi kesilmesini takip eden 12 ay boyunca 3-6 ayda bir kez karaciğer enzimleriyle birlikte HBV DNA kontrolü yapılması gerektiği belirtilmiştir [2].

Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin kılavuzunda ise HBV reaktivasyonu gelişme olasılığı, immünoşüpresif ajana ve hepatit serolojisine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç grupta kategorize edilmiştir. HBsAg ve/veya antiHBc IgG pozitif olan antrasiklin grubu kemoterapötik ajan, rituksimab veya yüksek doz steroid kullanan hastalar yüksek riskli kabul edilmiş; bu hastalara antiviral profilaksi başlanması önerilmiştir [5]. Ülkemizden 2016 yılında Engin ve ark. [6] yapmış olduğu çalışmada, immünoşüpresif tedavi alan toplam 445 hastanın, %23,3'ünde HBsAg, antiHBs ve antiHBc IgG'nin birlikte tarandığı saptanmıştır. Çalışma grubumuzu oluşturan 544 hastanın tamamından HBsAg istenmiş, %2,94 (16/544) HBsAg pozitifliği gözlenmiştir. Bu oran toplumumuzdaki serolojik taramalarla benzerlik göstermektedir. AntiHBs istenen 158 olguda pozitiflik oranı %32,27 olup bu oranda paraleldir. Ancak çalışmada HBsAg, antiHBs ve antiHBc IgG'nin tamamının bakılabildiği hastaların oranı sadece %7,53 (41/544) olup bu oran son derece düşüktür.

Eren ve ark.'nın [7] 2009 yılında, kemoterapi alan hastalarda yaptıkları çalışmada, HBsAg pozitifliği %5 olarak belirlenmiş ve toplam 49 hastadan 9'unda HBV reaktivasyonu olduğu, HBsAg pozitif hastaların %88'inin solid tümör olduğu bildirilmiştir.

İran'dan Meidani ve ark.'nın [8] hematoloji - onkoloji kliniğinde, kemoterapi ve radyoterapi

alacak 213 hasta ile yürüttüğü, yaş ortalaması 47,7 yıl ve %54'ü erkek olan bir çalışmada hastalarda sıklık sırasıyla meme, gastrointestinal tümör, baş-boyun tümörü ve lenfoma (sırasıyla %29,1; %19,7; %13,6 ve %6,6) olduğu belirlenmiştir. Toplam 213 olgudan 2'sinde (%0,9) HBsAg pozitifliği tespit edildiği, %2,8 (6/213) olguda ise izole antiHBc pozitifliği olduğu belirlenmiştir [8]. İnci ve ark. [9] solid tümörlü hastalarda yaptığı çalışmada ise HBsAg pozitiflik oranı %3,6 iken antiHBc pozitiflik oranı %38,6 olarak bildirilmiştir. Konuyla ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise kemoterapi alacak olan 208 hastanın sadece %14'üne kemoterapi öncesi HBsAg testi yapıldığı bildirilmiştir [10]. Köse ve ark. [11] onkoloji hastaları ile yapmış olduğu çalışmada HBsAg pozitifliği %4,8 ve antiHBs pozitiflik oranı %34,6 olarak bulunmuştur. Oğuz ve ark. [12] solid tümörlü hastalarla yapmış olduğu çalışmada ise HBsAg ve anti HBs pozitiflik oranları sırasıyla %4,4 ve %36,8 olduğu belirlenmiştir. Epidemiyolojik dağılım olarak bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Konuyla ilgili yapılan bir meta analizde ise HBsAg pozitif meme kanserli hastalarda lamivudine profilaksinin HBV reaktivasyonu ve HBV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkili olduğu belirtilmiştir [13]. HBV enfeksiyonu serolojik bulgusu olan 20 hastadan sadece iki hastaya antiviral profilaksi başlandığı saptanan bu çalışma sonrasında Medikal Onkoloji Kliniği ile ortak eğitimler planlanmıştır.

Serolojik olarak antiHBc IgG pozitif, HBsAg negatif, antiHBs negatif olan olgularda okkült HBV enfeksiyonu akla gelmelidir. Okkült HBV enfeksiyonu, dolaşımda saptanabilir HBsAg olmamasına rağmen, kanda ve karaciğer dokusunda HBV DNA düzeyinin 200 IU/ml≤ olması olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı kan donörlerinde HBV DNA bakılarak yapılan çalışmalarda, okkült HBV enfeksiyonunun prevalansının %1,6-%38 gibi farklı oranlarda belirlendiği bildirilmektedir [14-16]. Bu durum çalışmaların yapıldığı bölgelerdeki HBV seroprevalansı ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda izole antiHBc IgG pozitiflik oranı %8 olduğu belirlenmiş, ancak hastaların hiçbirinde HBV DNA bakılmadığı için okkült hepatit değerlendirmesi yapılamamıştır. AntiHBc IgG dahil edilmeden yapılan serolojik taramalar, HBV prevalansının düşük olduğu ülkeler haricinde, okkült HBV veya

geçirilmiş enfeksiyonu olan kişilerin önemli bir bölümünün gözden kaçmasına neden olacaktır [17, 18].

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılığı verilerin geriye dönük olarak elde edilmesidir. HBsAg istenen tüm olgular çalışmaya dahil edilirken, bu olgularda antiHBs ve antiHBc IgG taranma oranları sınırlıdır. Hastaların HBV reaktivasyonu açısından değerlendirilmeleri de geriye dönük olarak yapılmıştır.

Sonuç olarak, kemoterapi planlanan hastalarda HBV reaktivasyonu, karaciğer yetmezliği, kemoterapiye ara verme gibi risk faktörleri de göz önünde bulundurularak tedavi öncesi dönemde HBV serolojisi mutlaka araştırılmalı ve gerekli profilaksiler başlanmalıdır. İmmunolojik olarak hassas olan bu hasta grubunda, gerekli değerlendirmelerin uygun şekilde yapılması için multidisipliner bir yaklaşım sergilenmesi gerekmektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar herhangi bir ilişki olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297-1309. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009>
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
3. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy; diagnosis and management. *J Gastroenterol* 2010;25:864-871. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06243.x>
4. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220. <https://doi.org/10.1002/hep.21051>
5. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-219. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.039>
6. Engin B, Günay S, Binicier ÖM, Derviş Hakim G, Yıldız C, Paköz ZB. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2016;2:256-259. <https://doi.org/10.5606/fng.btd.2016.046>
7. Eren OO, Artac M, Boruban MC, Yavas O, Arslan U, Basaranoglu M. Chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in HBsAg positive cancer patients: a single center experience. *Med Oncol* 2009;26:386-392. <https://doi.org/10.1007/s12032-008-9133-4>
8. Meidani M, Rostami M, Hemmati S, et al. Screening and evaluation of chronic and occult hepatitis B in chemo - radiotherapy patients with cancer. *Adv Biomed Res* 2016;5:85. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.182216>
9. İnci A, Açıkgöz Ö, Kalaycı M, Ülker V. Meme ve jinekolojik kanserli hastalarda kemoterapi öncesi HBsAg, antiHBs ve izole antiHBc pozitiflik oranları. *J Clin Exp Invest* 2018;9:91-94. <https://doi.org/10.5799/jcei.433817>
10. Lee R, Vu K, Bell CM, Hicks LK. Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: Current practice and opportunities for improvement. *Curr Oncol* 2010;17:32-38.
11. Kose Ş, Olmezoğlu A, Gozaydın A, Ece G. Seroprevalance of hepatitis B and C among oncology patients in Turkey. *J Health Popul Nutr* 2011;29:652-655.
12. Oguz A, Aykas F, Unal D, et al. Hepatitis B and C seroprevalence in solid tumors - necessity for screening during chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:1411-1414. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.10.007>
13. Liu JY, Sheng YJ, Ding XC, et al. The efficacy of lamivudine prophylaxis against hepatitis B reactivation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: A meta-analysis. *J Formos Med Assoc* 2015;114:164-173. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.10.007>
14. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, et al. Frequent presence of HBV in the sera of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion* 2001;41:1093-1099.
15. Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H. Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood* 2002;100:2637-2641. doi.org/10.1182/blood-2002-03-0798
16. Dreier J, Kröger M, Diekmann J, Götting C, Kleesiek K. Low-level viraemia of hepatitis B virus in an anti-HBc- and anti-HBs-positive blood donor. *Transfus Med* 2004;14:97-103. <https://doi.org/10.1111/j.0958-7578.2004.0486.x>
17. Awerkiew S, Däumer M, Reiser M, et al. Reactivation of an occult hepatitis B virus escape mutant in an anti-HBs positive, anti-HBc negative lymphoma patient. *J Clin Virol* 2007;38:83-86. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.10.006>
18. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAbpositive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O694-O701. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12611>

Kabızlık şikayeti ile gelen her çocuk hastadan tetkik istenmeli mi?

Should examinations be performed in each child with constipation?

Burcu Güven

Gönderilme tarihi:16.04.2019

Kabul tarihi:12.07.2019

Özet

Amaç: Kabızlık, çocukluk yaş grubunda sık görülen bir dışkılama bozukluğudur. Çocuklarda kabızlığın konjenital anomalilerden metabolik hastalıklara kadar birçok nedeni bulunmaktadır. Organik nedenlerin dışlanması için her hastadan birçok tetkik istenmektedir. Bu çalışmada, çocuk gastroenteroloji polikliniğine kabızlık şikayeti ile gelen hastalardan istenen tetkikler ve bunların gerekliliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne kabızlık şikayeti ile başvuran 0-18 yaşları arası toplam 200 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, glukoz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, potasyum, serbest tiroksin (sT4), tiroid stimule edici hormon (TSH) değerleri ve tedavi süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın 105 (%52,5)'i kız, 95 (%47,5)'i erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 4,91±4,63 (0-18) yıl bulundu. Hastaların hiçbirinde hiperglisemi ve hipokalemi saptanmadı. Sadece bir hastada TSH yüksek bulundu. Bu hastanın da sT4'ü normaldi. Hastaların 31 (%15,5)'inde kalsiyum, 1 (%0,5)'inde fosfor ve 1 (%0,5)'inde magnezyum yüksek bulundu. Hiperkalsemi olan 31 hastanın 19'u bir yaş altı, yedisi ise 1-2 yaş arasındaydı.

Sonuç: Maliyet düşünülduğünde kabızlığı olan her çocukta tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor, potasyum ve glukoz gönderilmesi uygun değildir. Ancak, bölgemiz koşullarında 2 yaş altı çocuklarda kalsiyum gönderilmesi faydalı olabilir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kabızlık, çocuk, tetkik.

Güven B. Kabızlık şikayeti ile gelen her çocuk hastadan tetkik istenmeli mi? . Pam Tıp Derg 2019;12:411-414.

Abstract

Purpose: Constipation is a common problem in childhood. There are many causes of constipation in children from congenital anomalies to metabolic diseases. Many examinations are required to exclude organic causes from each patient. In this study, laboratory tests and necessity of them of the patients admitted to the pediatric gastroenterology clinic with constipation complaints were investigated.

Materials and Methods: Total 200 patients, aged between 0-18 years who were admitted to the Pediatric Gastroenterology Clinic with the complaint of constipation, were retrospectively reviewed. Patients' age, sex, glucose, calcium, phosphorus, magnesium, potassium, free thyroxine (fT4), thyroid stimulating hormone (TSH) values, and duration of treatment were analyzed.

Results: Of the 200 patients included in the study, 105 (52.5%) were female and 95 (47.5%) were male. The mean age of the patients was 4.91±4.63 years (range 0-18 years). None of the patients had hyperglycemia or hypokalemia. Only one patient had high TSH whose fT4 was normal. Calcium, phosphorus, and magnesium was found to be high level in thirty-one (15.5%), one (0.5%), and one (0.5%) of the patients, respectively. Of the 31 patients with hypercalcemia, 19 were under one, seven were 1-2 years old.

Conclusion: The testing for thyroid function, calcium, phosphorus, potassium and glucose are not suitable for all children with constipation considering the cost. However, it may be beneficial to send calcium in children under 2 years of age in our region. Further research is needed.

Key Words: Constipation, child, examination.

Güven B. Should examinations be performed in each child with constipation?. Pam Med J 2019;12:411-414.

Giriş

Kabızlık, çocukluk yaş grubunda sık görülen bir dışkılama bozukluğudur. Çocuk poliklinik başvurularının %3'ünü, çocuk gastroenteroloji poliklinik başvurularının ise %25'ini oluşturmaktadır [1]. Görülme sıklığı %0,7-29,6 arasında değişmektedir [2]. Çocuklarda kabızlığın konjenital anomalilerden metabolik hastalıklara kadar birçok nedeni bulunmaktadır [1]. Ancak, kabızlık ile başvuran çocuklarda bu durumun %95 oranında fonksiyonel olduğu ve etiyojide organik bir neden bulunmadığı tespit edilmiştir [1, 3]. Yine de organik nedenlerin dışlanması için her hastadan birçok tetkik istenmektedir.

Bu çalışmada, çocuk gastroenteroloji polikliniğine kabızlık şikayeti ile gelen hastalardan istenen tetkikler ve bunların gerekliliği araştırılmıştır.

Materyal-metod

Ağustos 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne kabızlık şikayeti ile başvuran 0-18 yaşları arasında toplam 200 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bu çalışmaya ROMA IV tanı ölçütlerine uyan, fonksiyonel kabızlık düşünülen hastalar alındı. İlk 48 saat içinde defekasyon yapmayan ve nörolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, glukoz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, potasyum, serbest tiroksin (sT4), tiroid stimule edici hormon (TSH) değerleri ve tedavi süreleri kaydedildi. Hastalar kontrastlı kolon grafisi çekilip çekilmediği, çekilen kolon grafilerinin sonuçlarına göre tekrar değerlendirildi.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Ayrıca çalışma için yerel etik kurulu tarafından onay alındı.

İstatistiksel yöntem

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum), kategorik veriler için frekans (n) ve yüzde (%) değerler kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın 105 (%52,5)'i kız, 95 (%47,5)'i erkek idi. Hastaların ortalama yaşı $4,91 \pm 4,63$ (0-18) yıldı. En sık görülen yaş aralığı 0-1 yaş olup, hastaların 51 (%25,5)'i bu gruptaydı. Hastaların 139 (%69,5)'u 5 yaşından küçüktü.

Hastaların hiçbirinde hiperglisemi ve hipokalemi görülmezken, 31 (%15,5)'inde kalsiyum, birinde (%0,5) fosfor ve birinde (%0,5) magnezyum yüksek bulundu. Hiperkalsemi olan 31 hastanın 19'u bir yaş altı, yedisi ise 1-2 yaş arasındaydı (Tablo 1). Sadece bir hastada TSH yüksek bulundu. Bu hastanın da sT4'ü normaldi.

Dirençli kabızlığı olan 8 hastaya kontrastlı kolon grafisi çekildi. Bunların beşi normal olarak değerlendirildi. Bir hastada dolikokolon, bir hastada rektosigmoid bölgede darlık tespit edildi. Opere anal atrezi tanısı ile takip edilen bir hastada da sigmoid kolonda dilatasyon görüldü (Tablo 1).

Hastaların 99 (%49,5)'u kontrole gelmedi. Ortalama tedavi süresi $1,52 \pm 2,54$ (0-18) ay olarak tespit edildi (Tablo1). Bu hastaların %21'inin sadece birinci ayda kontrole geldiği ve devamında takibe gelmediği görüldü.

Tartışma

Çocuklarda kabızlık yapan birçok organik neden bulunmaktadır. Bunların başında da metabolik ve gastrointestinal nedenler yer almaktadır. Bilindiği üzere hipokalemi, hiperkalsemi, hipotiroidi ve diabetes mellitus kabızlığın önde gelen metabolik nedenlerindedir. Her hastada bu nedenlere yönelik tetkik yapıp yapılmaması tartışmalı bir konudur.

Chogle ve arkadaşlarının [4] yaptığı çalışmada, kabızlık şikayeti ile gelen 7472 çocuk değerlendirilmiştir. Bunlardan sadece 14 (%0,6)'ü hipotiroidi tanısı almıştır. Bennett ve arkadaşları [5] ise gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve tiroid fonksiyon testleri bakılan 873 hastanın 56'sında (%6,4) hipotiroidizm tespit etmiştir. Bu 56 hastanın da sadece dokuzunda kabızlık şikayeti görülmüştür. Bu hastaların sekizinde büyüme geriliği gibi ek bulgular saptanırken izole kabızlık ile gelen sadece bir hasta belirtilmiştir. Toplumda hipotiroidi sıklığı

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve görüntüleme özellikleri.

Yaş (ortalama±SD)	4,91±4,63 yıl
Cinsiyet (Kız/erkek “n, %”)	95 (47,5) / 105 (52,5)
Kontrole gelen hasta sayısı (n,%)	101 (50,5)
Tedavi süresi (ortalama±SD)	1,52±2,54 ay
Hiperkalsemi (n,%)	31 (15,5)
<1 yaş	19/31 (61,3)
1-2 yaş	7/31 (22,6)
>2 yaş	5/31 (16,1)
Hiperfosfatemi (n,%)	1 (0,5)
Hipermagnezemi (n,%)	1 (0,5)
TSH yüksekliği (n,%)	1 (0,5)
Kolon grafisi (n,%)	8 (4)
Normal	5/8 (62,5)
Dolikokolon	1/8 (12,5)
Rektosigmoid bölgede darlık	1/8 (12,5)
Sigmoid kolonda dilatasyon	1/8 (12,5)

yaklaşık olarak %0,15 olarak belirtilmektedir [6]. Aslında kabızlık şikayeti olan çocuklardaki hipotiroidi sıklığı normal popülasyondan daha fazla değildir. Ancak, hastada büyüme gelişme geriliği gibi ek bulgular da varsa tiroid testlerine bakılması anlamlıdır. Büyüme gelişme geriliği ve kabızlık şikayeti olan hastalarda hipotiroidi sıklığının %2,5'a çıktığı rapor edilmektedir [5]. Nitekim 2006 Avrupa ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Çalışma Grubu (ESPGHAN ve NASPGHAN) kılavuzlarında, dirençli kabızlığı olan ya da daha önceden kabızlık nedeni ile gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalarda tetkik gönderilmesini önerilmektedir [7]. 2014 kılavuzlarında ise özellikle bu uyarıcı belirti ve bulgulara dikkat çekilmektedir [8]. Bizim araştırmamızda, TSH yüksekliği bir hastada görülmüş; onun da sT4 değeri normal olarak değerlendirilmiştir.

Chogle ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, kabızlık şikayeti ile değerlendirilen 7472 çocuktan hiperkalsemi tanısı alan olmamıştır [4]. Bizim araştırmamızda ise hiperkalsemi tanısı alan 31 (%15,5) hasta bulunmaktadır ve bunların 19'u bir yaşın altındadır. Ülkemizde bir yaş altında D vitamini rutin olarak sağlık ocaklarından verilmektedir. Bölgemizdeki ailelerin bunu düzgün olarak kullanmadığı anlaşılmaktadır. Bazen fazla verebilmekte ya da doz atlandığı zaman iki günlük dozu beraber verilmektedir.

Bazen de diğer multivitaminler ile birlikte fazla doz kullanılmaktadır. Bu nedenle bizim araştırmamızda hiperkalsemi oranının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Hastalardan tetkik istenirken yaş ve çevresel faktörlerin de göz önünde tutulması gerekmektedir. Bölgemiz için özellikle iki yaş altındaki kabızlık şikayeti ile gelen çocuklarda serum kalsiyum düzeyini istemek faydalı olabilir.

Bu çalışmada, dirençli kabızlığı olan sekiz hastaya çift kontrastlı kolon grafisi çekilmiştir. Bunların üçünde patolojik bulgu görülmüştür. ESPGHAN ve NASPGHAN kılavuzlarında bu tür hastalarda baryumlu grafinin tanısız bir değerinin olmadığı belirtilmekte, bunun yerine; özellikle Hirschsprung hastalığı düşünülenlerde anorektal manometre ve rektal biyopsi önerilmektedir [8].

Araştırmamızda, her bir hasta için istenen tetkiklerin ortalama maliyeti 32.76 TL olarak hesaplanmıştır. Her yıl kliniğimize yaklaşık 3000-3500 hastanın kabızlık şikayeti ile başvurduğu düşünülürse, bu büyük bir maliyete sebep olmaktadır. Hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi ve ona göre tetkik edilmesi daha uygun olacaktır. ESPGHAN ve NASPGHAN kılavuzlarına göre de uyarıcı belirti ve bulgular olmadığı sürece her hastadan bu tetkiklerin gönderilmemesi vurgulanmaktadır [8]. Ancak, bu tür kılavuzlara uyum tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça kısıtlıdır. Koppen ve arkadaşlarının

yaptığı bir araştırmada, doktorların %31'inin 2014 ESPGHAN ve NASPGHAN kılavuzlarına uymadığı görülmüştür [9]. Yine İtalya'da yapılan bir diğer araştırmada ise bu oran %63'lere çıkmaktadır [10]. Ülkemizde buna yönelik herhangi bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, hasta sayısı kısıtlıdır. Ayrıca, bir kontrol grubunun olmaması da bu çalışmanın diğer önemli bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, maliyet düşünüldüğünde kabızlığı olan her çocuktan tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor, potasyum ve glukoz gönderilmesi uygun değildir. Hastalar bireysel ve ek bulgular açısından iyi değerlendirilmeli ve ona göre tetkik planlanmalıdır. Ancak, bölgemiz koşullarında iki yaş altı çocuklarda kalsiyum gönderilmesi faydalı olabilir. Yapılan tetkiklerin düşük tanılabilirliği düşünüldüğünde, her bir tıbbi işlemin maliyetini ve verimini analiz etmek için özel olarak tasarlanmış ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Baran M, Eliaçık K. Etiology and pathogenesis of chronic constipation in childhood. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg 2013;3:12-17. <https://doi.org/10.5222/buchd.2013.012>
2. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: A systematic review. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:3-18. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.010>
3. Lu PL, Mousa HM. Constipation: Beyond the old paradigms. Gastroenterol Clin North Am 2018;47:845-862. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.009>
4. Chogle A, Saps M. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children. Can J Gastroenterol 2013;27:35-38.
5. Bennett WE Jr, Heuckeroth RO. Hypothyroidism is a rare cause of isolated constipation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:285-287. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318239714f>
6. Buluş A, Andıran N. Thyroid disorders in childhood and adolescence. Türkiye Klinikleri J Fam Med Special Topics 2015;6:48-53.
7. Evaluation and treatment of constipation in children: Summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:405-407. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000232574.41149.0a>
8. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:258-274. <https://doi.org/10.1097/MPG.000000000000026>
9. Koppen IJN, Vriesman MH, Tabbers MM, Di Lorenzo C, Benninga MA. Awareness and implementation of the 2014 ESPGHAN/NASPGHAN guideline for childhood functional constipation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:732-737. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001786>
10. Ciullo C, Mezzina I, D'Abramo F, et al. Do Italian pediatricians apply the 2014 Naspghan-Espghan guidelines for the diagnosis and management of functional constipation? Dig Liver Dis 2015;47:242. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.07.061>

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.12.2018 tarih ve 11 nolu kararı ile onay alınmıştır.

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda comet analizi ile değerlendirilen artmış DNA hasarı

Increased DNA damage with comet assay in patients with pulmonary hypertension

Emine Kılıç-Toprak, Yalın Tolga Yaylalı, Yasin Özdemir, Vural Küçükataçay, Hande Şenol, Melek Bor-Küçükataçay

Gönderilme tarihi:23.04.2019

Kabul tarihi:05.07.2019

Özet

Amaç: Pulmoner hipertansiyonda (PH) görülen patolojik lezyonlar, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerle karakterizedir. Çalışmamızın amacı, PH hastalarında DNA hasarının potansiyel katkısını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 28 tedavi almamış PH hastası (59,93±11,19 yıl) ve 28 yaş-cinsiyet uyumlu (59,86±11,92 yıl) sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm hastalara tanıyı doğrulamak ve hemodinamiyi değerlendirmek için sağ kalp kateterizasyonu uygulanmıştır. Bireylerden alınan venöz kan örneklerinde, DNA hasarı belirlenmesinde tek hücre jel elektroforezi ve flüoresan mikroskopisine dayanan, onarımdan önce DNA hasarını tespit eden kuyruklu yıldız (Comet) analizi kullanılmıştır. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiş, normallik testi için Shapiro-Wilk testleri kullanılmıştır. Bağımsız gruplar için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS, 24.0 programı kullanılmış ve $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Ortalama pulmoner vasküler direnç $5,64 \pm 2,99$ Wood Unitesi, ortalama sağ atriyal basınç $9,70 \pm 5,38$ mmHg, kardiyak indeks $3,12 \pm 1,18$ l/dak / m², mixed venöz O₂ saturasyonu $64,77 \pm 13,33$ olarak saptanmıştır. DNA hasar parametrelerinden, kuyruk uzunluğu ($24,02 \pm 11,34$ ve $16,88 \pm 3,55$ μ m, $p=0,0001$), kuyruk momenti ($1,93 \pm 2,36$ ve $0,87 \pm 1,03$ μ m, $p=0,013$), kuyruk göçü ($10,3 \pm 12,24$ ve $3,62 \pm 2,75$, $p=0,03$) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Bulgularımız, PH hastalarında DNA tamir mekanizmaları devreye girmeden önce DNA hasarının artmış olabileceğini göstermektedir. DNA hasarı PH patofizyolojisine katkıda bulunabilir ve/veya PH'da yeni bir farmakolojik hedef olarak ele alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, DNA hasarı, Comet analizi.

Kılıç Toprak E, Yaylalı YT, Özdemir Y, Küçükataçay V, Şenol H, Bor Küçükataçay ZM. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda comet analizi ile değerlendirilen artmış DNA hasarı. Pam Tıp Derg 2019;12:415-421.

Abstract

Purpose: In pulmonary hypertension (PH), pathologic lesions are characterized by oxidative stress and inflammatory processes. The purpose of our study was to investigate the potential contribution of DNA damage in PH.

Materials and methods: The study comprised 28 treatment-naive PH patients (59.93±11.19 years) and 28 age- and sex-matched (59.86±11.92 years) healthy controls. All participants underwent a right-heart catheterization to confirm the diagnosis and to assess hemodynamics. Venous blood was obtained from participants. DNA damage were evaluated using the comet assay which is based on single cell gel electrophoresis and fluorescent microscopy and detects DNA damage prior to repair. Continuous data were reported as mean ± standard deviation (SD). Shapiro-Wilk tests were used for testing normality. Mann Whitney U test was used for independent groups. For categorical variables, Chi-square test was used. SPSS, 24.0 was used for statistical analyses and p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: The average pulmonary vascular resistance was 5.64 ± 2.99 WU, mean right atrial pressure was 9.70 ± 5.38 mmHg, cardiac index was 3.12 ± 1.18 l/min/m², mixed venous O₂ saturation was $64.77 \pm 13.33\%$. DNA damage parameters such as tail length (24.02 ± 11.34 vs. 16.88 ± 3.55 μ m, $p=0.0001$), tail moment (1.93 ± 2.36 vs.

Emine Kılıç-Toprak, Dr. Öğr. Üyesi. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: ektoprak@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8795-0185) (Sorumlu yazar)

Yalın Tolga Yaylalı, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: tyaylalı@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8452-923X)

Yasin Özdemir, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: yozdemir@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-7562-0744)

Vural Küçükataçay, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: vkucukatay@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-6850-6281)

Hande Şenol, Öğr. Gör. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: hsenol@pau.edu.tr (orcid.org/0000-00016395-7924)

Melek Bor-Küçükataçay, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: mbor@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-9336-0205)

0.87±1.03 µm, $p=0.013$), tail migration (10.3±12.24 vs. 3.62±2.75, $p=0.03$) were significantly higher in patients with PH.

Conclusion: These results suggest that patients with PH could have increased DNA damage before DNA repair mechanisms are at play. DNA damage could be contributing to the pathophysiology and may represent a novel pharmacological target in PH.

Key Words: Pulmonary hypertension, DNA damage, Comet analysis.

Kılıç Toprak E, Yaylalı YT, Özdemir Y, Küçükataç V, Şenol H, Bor Küçükataç ZM. Increased DNA damage with comet assay in patients with pulmonary hypertension. Pam Med J 2019;12:415-421.

Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH), çoğunlukla tanısı geç konan, sağ kalp yetmezliği nedeniyle erken yaşta ölüme neden olabilen, ortalama pulmoner arter basıncında (OPAB) ve pulmoner vasküler dirençte (PVD) artışla karakterize yıkıcı bir hastalıktır [1, 2]. PH'da pulmoner arter düz kas hücrelerinde proliferasyon/apoptozis dengesizliği, distal pulmoner arterlerde obstrüktif vasküler lezyonlar ve ayrıca prekapiller pulmoner arteriyollerde vasküler yeniden şekillenme gözlenmektedir [3-5]. PH patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, epigenetik deregülasyon, inflamasyon, DNA hasarı gibi pek çok farklı çevresel streslerle tetiklenebildiği düşünülmektedir [5]. PH, etyolojisine göre; pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), sol kalp hastalığı nedeni PH; akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH; pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH ve mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH olarak 5 alt gruba ayrılmaktadır [6, 7].

Günümüze kadar yapılan literatür taraması sonucunda, PH etyolojisinde DNA hasarının gösterildiği sınırlı sayıda çalışma olduğu ve bu çalışmalarda kullanılan DNA hasarı ölçüm yöntemlerinin farklı olduğu belirlenmiştir [8, 9]. PAH'lı olguların distal pulmoner arterlerinde, DNA hasar belirteçlerinde artış belirlenmiştir [8]. Yine benzer bir çalışmada hem pulmoner arter endotel hücrelerinde, hem de periferik kanda mononükleer hücrelerde PAH ile DNA hasarında sağlıklılara göre anlamlı artışlar belirlenmiş ve aynı zamanda DNA hasarının ROS üretimiyle korele olduğu gösterilmiştir [9]. Literatürde PH'li hastalarda Comet analizi kullanılarak DNA hasarı araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Comet testi ile DNA hasarının kantitatif olarak saptanması için; kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti parametreleri sıkça kullanılmaktadır. Kuyruk uzaması hasar ile doğru orantılı olup, kuyruktaki floresan yoğunluğu ve kuyruk momenti de DNA

hasarı derecesi ile paralel olarak değişmektedir. Comet (kuyruklu yıldız) yöntemi uygulaması kolay, fiziksel ve kimyasal etkenlerin genotoksik ve sitotoksik etkilerini inceleyebilen önemli bir metottur [10].

Yukarıdaki bilgiler ışığında, PH'li hastalarda Comet yöntemiyle değerlendirilen DNA hasar parametrelerinde artış olur" şeklindeki hipotezimizi değerlendirmek üzere, PH'li olgularda periferik lökositlerde Comet analiziyle DNA hasarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmadan elde edilen verilerin PH patogeneziye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Gereç ve yöntem

Araştırmamıza, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'na PH ön tanısı ile başvuran ve sağ kalp kateterizasyonu yapılan hastalardan prekapiller PH tanı kriterlerini karşılayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. PH tanısı için sağ kalp kateterizasyonu yapılan ve sonucunda OPAB'ın ≥ 25 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncının ≤ 15 mmHg ve PVD'nin ≥ 3 Wood ünitesinden büyük saptanması esas alınmıştır [11]. PH tanısı alıp, sol kalp, akciğer ve majör bir hastalığı olan (Grup 2, 3, 5) olgular araştırmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet uygun bireylerden dahiliye polikliniğine rutin yıllık kontrole gelen dışlama kriterleri olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşmuştur. Fonksiyonel sınıf değerlendirmesi için World Health Organization (WHO) fonksiyonel sınıfı (FS) (New York Heart Association [NYHA] fonksiyonel sınıfın bir modifikasyonu) kullanılmıştır.

Çalışma öncesinde bireylerin her birine çalışma ile ilgili karşılaşılabilecek risk ve rahatsızlıkları içeren yazılı ve sözlü ayrıntılı bilgi verilmiş, onam alınmıştır. Çalışma için etik kurul izni (10.11.2015 tarih ve 19 sayılı kurul toplantısında, 60116787-020/65509 sayılı

başvuru) alınmıştır. Deneklerden rutin kan tetkikleri esnasında, yaklaşık 15'er ml venöz kan alınmıştır. Alınan kanlar uygun taşıma koşulları sağlanarak uygun sürede Tıp Fakültesi Fizyoloji AD laboratuvarına ulaştırılmıştır. Comet analizi için kan EDTA'lı tüplere alınmış, aynı gün taze kandan lenfosit izolasyonu yapılmış, örnekler analizin yapılacağı güne kadar -80°C'de saklanmıştır.

1-DNA Hasarı Ölçümü (Alkali Comet Analizi):

Bireylerden pıhtılaşması engellenmiş kan 5 ml bir tüpe alınarak 1:1 oranında izotonik fosfat tamponu (PBS) ile seyreltilmiştir. Bu 10 ml'lik seyreltilmiş kan içine 3 ml Ficol-1077 konmuş bir başka tüpe aktarılarak 400g'de 20 dakika santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Santrifüjden sonra elde edilen pellet 1 ml RPMI ile 2-3 kez yıkandıktan sonra, Hemositometre ile sayılmış ve 100 mikrolitrede 2×10^4 hücre olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu şekilde hazırlanmış lenfosit süspansiyonundan 80 mikrolitre alınarak 100 µl %0,5'lik Ca^{2+} ve Mg^{+} içermeyen PBS (fosfat tampon tuzu) ile 37°C'de hazırlanan "Low melting agaroz" (LMA) ile resüspanse edilmiştir. Bu LMA+hücre karışımı önceden %1'lik "normal melting" agaroz (NMA) ile kaplanmış olan lam üzerine ince bir tabaka halinde dökülmüş ve 30 dk buz üzerinde bekledikten sonra 3. tabaka olarak 70 µl %0,5'lik LMA ile kaplanmış ve tekrar 10 dakika buz üzerinde bekletilmiştir. Daha sonra lam hücresel proteinleri uzaklaştırmak amacıyla, pH'ı 10 olan soğuk lizis bağlama tamponu ile 60 dakika boyunca +4°C'de muamele edilmiştir. Lizis işlemi sonrası lamlar yatay jel elektroforezine aktarılmış ve yeni hazırlanmış alkalın elektroforez tamponunda 30 dakika süre ile inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda lamlar yatay elektroforez tankına konularak +4°C'de, 300 mA' de akım altında 30 dakika boyunca elektroforez işlemine tabi tutulmuştur. Elektroforez işlemi takiben, lamlar nötralizasyon tamponu (0,4M Tris-HCl, pH 7,5) ile alkalın ve deterjanları uzaklaştırmak amacıyla 3 kez 5 dakika +4°C'de yıkanmıştır. Nötralizasyon işlemi sonrası lamlar 60 µl etidyum bromid (2µl/ml) ile boyanarak flüoresan mikroskopunda incelenmiş, olası DNA hasarı "Comet assay IV system (AutoComet)" program yazılımıyla değerlendirilmiştir.

Hasar değerlendirilmesinde yazılım aracılığı ile HL (baş uzunluğu, µm), TL (kuyruk uzunluğu, µm), baş yoğunluğu (baş kısmındaki DNA

yüzdesi, %H-DNA olarak ifade edilir), kuyruk yoğunluğu (kuyruk kısmındaki DNA yüzdesi, %T-DNA olarak ifade edilir), kuyruk momenti (TM, µm olarak ifade edilir, %T-DNA ile TL'nin çarpımının 100'e bölünmesi ile edilen bir değerdir), kuyruk migrasyonu (baş kısmının kenarından küçük saptanabilir fragmana DNA göçünün uzunluğudur) parametreleri kullanılmıştır [10, 12].

2-Sağ Kalp Kateterizasyonu: Standart Judkins tekniği ile antegrad internal jugular veya femoral yoldan girilerek yapılmış, herhangi bir medikasyon kullanılmamıştır. Hemodinamik ölçümler için Swan-Ganz kateteri kullanılmıştır. Sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter ve pulmoner kapiller uç (PKUB) basınçları ölçülmüştür. Oksijen satürasyon ölçümleri için kan örnekleri superior vena kava ve pulmoner arterden alınmıştır. PVD, $PVD = \text{ort PAB-PKUB/pulmoner akım (Qp)}$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Qp, Fick metodu kullanılarak belirlenmiştir [13]. Klinik özellikleri nedeni ile endike olduğu zaman sol kalp kateterizasyonu ve koroner arteriografi yine Judkins tekniği kullanılarak yapılmıştır. Sol ventrikül diastol sonu basıncı pigtail kateteri sol ventriküle ilerletilerek ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Referans olarak yapılmış olan benzer çalışma bulunmadığından beklentiler yönünde kuvvetli düzeyde etki büyüklüğü ($d=0,7$) elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda çalışmaya toplam 52 kişi (her grup için en az 26 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda 28 kişi PH grubunda, 28 kişi de kontrol grubunda olacak şekilde çalışmaya 56 kişi dahil edilmiştir. Bu kişilerden elde ettiğimiz değerlerin etki büyüklüğü incelendiğinde kuvvetli düzeyde bir etki büyüklüğü ($d=0,85$) elde edildiği görülmüştür. Bu etki büyüklüğü düzeyi için çalışmamızın %95 güven düzeyinde %93 güce ulaştığı hesaplanmıştır. Veriler SPSS 24,0 (IBM SPSS Statistics 24 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza toplam 28 PH hastası (59,93±11,19 yıl) ile yaş ve cinsiyet uyumlu 28 sağlıklı birey (59,86±11,92 yıl) dahil edilmiştir. 11 hasta WHO FS II, 14 hasta WHO FS III ve 3 hasta WHO FS IV olarak değerlendirilmiştir. Ortalama pulmoner vasküler rezistans (PVR)

5,64±2,99 Wood ünitesi, ortalama sağ atriyum basıncı (mRAP) 9,70±5,38 mmHg, kardiyak indeks (CI) 3,12±1,18 l/dk/m², miks venöz O₂ saturasyonu (Svo₂) %64,77±13,33 olarak bulunmuştur. DNA hasarı incelendiğinde PH hastalarında kuyruk uzunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk migrasyonu değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,013$ ve $p=0,03$). Baş uzunluğu, baş yoğunluğu ve kuyruk yoğunluğu parametrelerinde ise hasta ve kontrol arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon hasta ve kontrol gruplarının DNA hasarı parametreleri.

	Kontrol grubu (n=28)	Pulmoner hipertansiyon (n=28)	p
Comet Analizi sonuçları			
Baş uzunluğu (µm)	27,13±4,63	29,22±9,53	0,33
Kuyruk Uzunluğu (µm)	16,88±3,55	24,02±11,34	0,0001*
Baş yoğunluğu (%)	90,86±7,91	84,98±13,24	0,123
Kuyruk Yoğunluğu (%)	9,14±7,91	15,02±13,24	0,123
Kuyruk momenti (µm)	0,87±1,03	1,93±2,36	0,013*
Kuyruk migrasyonu (µm)	3,62±2,75	10,3±12,24	0,03*

Değerler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. * $p < 0,05$: kontrol grubundan fark.

Tartışma

PH hastalarında olası DNA hasarını incelemek amacıyla planladığımız çalışma, PH'de periferik kan hücrelerinden Comet analizi kullanılarak hasarı araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızın ana sonucu olarak, PH hastalarında kuyruk uzunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk migrasyonu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bulgularımız, PH hastalarında DNA hasarının artmış olduğunu göstermektedir.

PH'nin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış, PH'nin erken evrelerinde, oksidatif stresin ve inflamasyonun, vasküler hücrelerde kasılabilirliği ve proliferasyonu artırarak, vasküler yeniden şekillenmeye önemli katkı sağladığı gösterilmiştir [14, 15]. Alveoler hipoksi; pulmoner vazokonstriksiyon için güçlü bir uyarandır. Vazokonstriksiyonun devamlı hale gelmesi ve özellikle distal pulmoner arterlerde progresif vasküler yeniden şekillenmeye yol açması, pulmoner vasküler direnci artırarak ve ortalama pulmoner arter basıncının dinlenimde

25 mmHg'nin üzerine çıkmasına neden olarak PH'ye zemin hazırlamaktadır [16, 17]. Kronik veya ciddi hipoksi, antioksidan ve oksidan kapasiteler arasında da dengesizliğe yol açabilmektedir [18]. Alveoler hipoksi ile ayrıca DNA tamir mekanizmalarının baskılandığı ve özellikle aktif olan proliferatif hücrelerde mutagenез oranının arttığı bildirilmiştir [19]. DNA replikasyonu sırasında, oksidatif stres, radyasyon ve kronik inflamasyon gibi çevresel faktörler tarafından hatalı DNA dizilimlerinin olabildiği ileri sürülmektedir [20]. DNA'da oluşan hasarlar doğru bir şekilde tamir edilemezse, mutasyonlara ve apoptozise yol açabilir [21].

Tek hücre jel elektroforezi veya sıklıkla tercih edilen diğer adıyla "Comet (kuyruklu yıldız) Assay" yöntemi son yıllarda genişleyen uygulama alanı, güvenilirliği ve uygulamasının kolay olması bakımından kimyasal ve fiziksel etmenlerin canlılar üzerinde yol açtığı genotoksik ve sitotoksik etkilerin bir göstergesi olan DNA hasar seviyelerinin ölçülmesi için tercih edilen önemli bir metottur [10]. Araştırmacı

tarafından seçilen Cometler için çeşitli flüoresan parametreleri hesaplayacak çok sayıda yazılım bulunmaktadır. Bu yazılımlar ile DNA parçaları baş ve kuyruk olarak iki ana bölüme ayrılmakta, çeşitli parametreler hesaplanabilmektedir. Kuyruk uzunluğu ve kuyruk yoğunluğunun DNA hasarı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Comet analizi kapsamında DNA hasarı, granülositler içinde yarı ömrü en uzun hücre olan lenfositlerin izolasyonu ile incelenmektedir.

DNA hasarının etkin olarak belirlenmesi ve onarılması hücrelerin sağ kalımları için çok önemlidir. Hipoksiye yanıt olarak, pulmoner arter endotel hücre disfonksiyonlarının belirlenmesi DNA hasarının erken belirteci sayılabilmektedir [22, 23]. Ayrıca hastalığın başlangıç (hafif) evresinde rol alan pek çok patogenetik sürecin ciddi PH'de de rol aldığı gösterilmiş ancak henüz moleküler süreçlerin hastalığın ilerlemesini ve hastalığın ciddiyetini nasıl belirlediği netleşmemiştir. PH'nin altında yatan genetik varyasyonlar ve mutasyonların araştırılmasının yanında, mümkün olduğunda akciğer dokusunun ve/veya özel hücre tiplerinin ve/veya dolaşımdaki kan hücrelerinin moleküler incelemesi, hastalığa ilişkin mekanizmalarla ilgili önemli bilgiler sağlayabilecektir [24]. Çalışmaya WHO FS II (n=11), WHO FS III (n=14) ve WHO FS IV (n=3) PH hastası dahil edilmiştir. PH hastalarında periferik lenfositlerden Comet analizi ile tespit edilen kuyruk uzunluğunun artmış olması DNA kırıklarının artmış olduğunun ve ayrıca kuyruktaki floresan yoğunluğu ve kuyruk momentinin artması da bunlara paralel olarak DNA hasarının da artmış olduğunun göstergesidir. Gözlemlenen bu değişikliklerin, hastalığın ciddiyeti veya ilerlemiş olmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülebilir. Hastalığın şiddetinin artmasıyla birlikte DNA hasar tamir mekanizmalarının düzgün çalışmaması, DNA hasarı varlığında hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunuyor olabilir.

Hastalığın başlangıç aşamasında ve ilerlemesinde, pulmoner inflamasyon, pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve bunların DNA hasarındaki rollerinin net olarak anlaşılması, yeni tanı ve tedavi yöntemlerinde yol gösterici olabilecektir [25]. Literatürde PH'li hastaların akciğer hücrelerinde ve kan hücrelerinde DNA hasarının artmış olduğunu bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır [8, 9, 23, 26]. Bu çalışmalarda, hasarın ne zaman ve nasıl oluştuğu, hastalığın patogenezindeki rolü kesinlik kazanmamıştır. Federici ve ark. PAH'ın

son aşamasında sadece akciğere özgül, pulmoner arter endotel hücrelerinde görülen DNA hasarında değil, aynı zamanda periferik kan hücrelerinde de DNA hasarının bazal seviyelerinde benzer bir artış göstermişlerdir [9]. Ayrıca, PAH'lı hastalarda DNA hasarına karşı duyarlılığın artmış olabileceği ileri sürülmüştür [9]. PH'da oksidatif stres anormallikleri, mitokondri sayısında, oksijen duyarlılığında ve redoks dengesinde değişimler de belirlenmiştir [27-29]. Federici ve ark.'nın çalışması, literatürde PAH hücrelerinde ROS üretimindeki artışla DNA hasarı seviyesindeki artışın direk ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır [9]. Ortalama ROS üretiminde artış olması ve böylece DNA hasarı oluşması, PH için bir risk faktörü olabilir, çünkü pulmoner arter endotel hücrelerinde bir genomik hasar oluşabilir ve bu da endotel hücre hasar sonrası hiperproliferasyonla karakterizedir [9]. Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer şekilde, PH ile bireylerin lökositlerinde; kuyruk uzunluğu, kuyruk momentini ve kuyruk migrasyonu gibi DNA hasar parametrelerinde artış belirlenmiştir.

PH'nin genetik temeline devam eden ilgi hastalığın anlaşılmasını arttıracaktır. Çeşitli genetik, moleküler, biyokimyasal ve çevresel faktörler PH'nin etyolojisinin açıklanmasına katkı sağlayabilecekleri gibi, hastalığın alevlenme dönemiyle ilişkili de olabilirler [25]. Aşırı hücresel cevap; kronik inflamatuvar süreç, genetik anormallikler patoloji ile ilişkili faktörlerdir. Hastalığın farklı formlarında alta yatan pulmoner arter ve venlerdeki patolojik değişikliklerin anlaşılmasında temel boşluklar varlığını sürdürmektedir [25]. Yaşlanmayla birlikte, fizyolojik fonksiyonların azaldığı ve DNA hasarına yatkınlığın arttığı iyi bilinmektedir [30, 31]. Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen verilere benzer şekilde, hastalarımızın yaşları $59,93 \pm 11,19$ yıl şeklindeydi. DNA hasarı tamir mekanizmalarının yaşla beraber azalmış olması da ileri sürülebilir mekanizmalardandır. Bulgularımız, PH'nin ilerlemesiyle birlikte, genotoksitenin artmış olduğu ve DNA tamir mekanizmalarının koruyucu etki oluşturamadığını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, bulgularımız PH'li hastalarda periferik kan hücrelerinde, DNA hasarı oluştuğunu göstermektedir. Çalışmamız konu ile ilgili bir ön çalışma niteliğinde değerlendirilebilir. PH'de ana sorunlar, pulmoner vasküler patoloji şeklindedir. Moleküler sinyal yolağındaki anormalliklerin hangi mekanizmalarla vasküler

yeniden şekillenmeye neden olarak DNA hasarına yol açabildiği halen araştırma konusudur. Ayrıca, PH'li bireylerin DNA tamir mekanizmalarının normal olarak işlev yapmıyıp yapmadığının da belirlenmesi gereklidir. Gen seviyesinde DNA hasarının ve tamir mekanizmalarının araştırılması konunun netleştirilmesine katkı sağlayabilecektir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
- 2- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc. and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250-2294. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230>
- 3- Kishimoto Y, Kato T, Ito M, et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:645-654. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.05.052>
- 4- Cool C, Kennedy D, Voelkel N, Tuder R. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997;28:434-442.
- 5- Vaillancourt M, Ruffenach G, Meloche J, Bonnet S. Adaptation and remodelling of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31:407-415. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.10.023>
- 6- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
- 7- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-1619. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.004>
- 8- Meloche J, Pflieger A, Vaillancourt M, et al. Role for DNA damage signaling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129:786-797. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006167>
- 9- Federici C, Drake KM, Rigelsky CM, et al. Increased mutagen sensitivity and DNA damage in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:219-228. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201411-2128OC>
- 10- Nandhakumar S, Parasuraman S, Shanmugam MM, Rao KR, Chand P, Bhat BV. Evaluation of DNA damage using single-cell gel electrophoresis (Comet Assay). *J Pharmacol Pharmacother* 2011;2:107-111. <https://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.81903>
- 11- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- 12- Dikilitaş M, Koçyiğit A. Canlılarda "tek hücre jel elektroforez" yöntemi ile DNA hasar analizi (teknik not): COMET analiz yöntemi. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi* 2010;14:77-89.
- 13- Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac Catheterization. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al, ed. *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, PA, Elsevier 2015;378.
- 14- Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014;115:165-175. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301141>
- 15- Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: Roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001;38:581-587.
- 16- Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: Cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006;99:675-691. <https://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000243584.45145.3f>

- 17- Bourgeois A, Omura J, Habbout K, Bonnet S, Boucherat O. Pulmonary arterial hypertension: New pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;104:9-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2018.08.015>
- 18- Chen PI, Cao A, Miyagawa K, et al. Amphetamines promote mitochondrial dysfunction and DNA damage in pulmonary hypertension. *JCI Insight* 2017;2:e90427. <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.90427>
- 19- Bristow RG, Hill RP. Hypoxia and metabolism. Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nat Rev Cancer* 2008;8:180-192. <https://dx.doi.org/10.1038/nrc2344>
- 20- Ranchoux B, Meloche J, Paulin R, Boucherat O, Provencher S, Bonnet S. DNA damage and pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci* 2016;17:990. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms17060990>
- 21- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. DNA damage and repair and their role in carcinogenesis. In: *Molecular Cell Biology*; WH. Freeman: New York, NY, USA, 2000.
- 22- Diebold I, Hennigs JK, Miyagawa K, et al. BMPR2 preserves mitochondrial function and DNA during reoxygenation to promote endothelial cell survival and reverse pulmonary hypertension. *Cell Metab* 2015;21:596-608. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.010>
- 23- Li M, Vattulainen S, Aho J, et al. Loss of bone morphogenetic protein receptor 2 is associated with abnormal DNA repair in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:1118-1128. <https://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2013-0349OC>
- 24- Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:17-28.
- 25- Tudor RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D4-12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.025>
- 26- de Jesus Perez VA, Yuan K, Lyuksytova MA, et al. Whole-exome sequencing reveals TopBP1 as a novel gene in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1260-1272. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201310-1749OC>
- 27- Bowers R, Cool C, Murphy RC, et al. Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:764-769. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.200301-147OC>
- 28- Xu W, Koeck T, Lara AR, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1342-1347. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0605080104>
- 29- Sutendra G, Michelakis ED. The metabolic basis of pulmonary arterial hypertension. *Cell Metab* 2014;19:558-573. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.004>
- 30- Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 2005;120:497-512. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.028>
- 31- Ou HL, Schumacher B. DNA damage responses and p53 in the aging process. *Blood* 2018;131:488-495. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-07-746396>

Teşekkür

Bu çalışma Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2016HZDP003 proje numarası ile desteklenmiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. 1. ve 2. yazar eş katkı sağlamıştır. Çalışmanın bir kısmı Avrupa Kardiyoloji (Münih, Almanya, 25-29 Ağustos 2018) ve Avrupa Fizyoloji (Londra, İngiltere, 14-16 Eylül 2018) kongrelerinde poster olarak sunulmuştur.

The prevalence of metabolic syndrome and its components in benign and malignant nodular thyroid diseases

Benign nodüler ve malign tiroid hastalıklarında metabolik sendrom ve bileşenlerinin değerlendirilmesi

Sevinc Can, Cunejd Anil, Asli Nar, Alptekin Gursoy

Gönderilme tarihi: 26.04.2019

Kabul tarihi: 30.07.2019

Abstract

Purpose: Metabolic syndrome (MetS) is a condition harboring a group of metabolic abnormalities where insulin resistance (IR) plays a major role. The aim of our study is to evaluate MetS and its components in patients with benign and malignant nodular thyroid disease (NTD).

Materials and methods: A total of 800 patients (430 euthyroid benign nodular and 370 euthyroid malignant NTD) were analyzed for MetS and its components. Serum insulin levels and IR estimated by homeostasis model assessment (HOMA-IR), as well as other MetS parameters were evaluated.

Results: Metabolic syndrome was detected in 59.8% of 800 patients. There was no significant difference between benign and malignant NTD groups related to the prevalence of the MetS (61.4% in benign nodular group, 57.8% in malignant nodular group, $p>0.05$). In the whole study group, the most common MetS component was abdominal obesity (65%), followed by low HDL-C level (64.8%), and the least component was high blood glucose level (30.8%). When patients with benign and malignant NTD were evaluated separately, the occurrence of the MetS components were found in similar frequency in the benign group compared to the overall average. In the malignant group, it was determined that low HDL-C level was the most common and high blood pressure was the least common component. There was no significant difference between benign and malignant NTD groups in terms of insulin levels and HOMA-IR.

Conclusions: The results suggest that patients with NTD have significantly increased MetS prevalence compared to patients without NTD. However, there was no significant difference between benign and malignant NTD in this respect.

Key Words: Metabolic syndrome, thyroid, thyroid cancer, insulin resistance.

Can S, Anil C, Nar A, Gursoy A. The prevalence of metabolic syndrome and its components in benign and malignant nodular thyroid diseases. Pam Med J 2019;12:423-431.

Özet

Amaç: Metabolik Sendrom (MetS) insülin direncinin belirgin rol oynadığı ve metabolik anormalliklerin kümelendiği bir tablodur. Bu çalışmanın amacı benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olanlarda metabolik sendrom ve bileşenlerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Dörtüüzötüz ötiroid benign nodüler ve 370 ötiroid malign nodüler tiroid hastalığı olan toplam 800 hasta metabolik sendrom ve bileşenleri yönünden incelendi. MetS parametrelerinin yanı sıra insülin düzeyleri ve homeostasis model assessment- IR (HOMA-IR) ile hesaplanan İD seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 800 hastanın %59,8'inde metabolik sendrom saptandı. Benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olan gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (benign nodüler grupta %61,4, malign nodüler grupta %57,8, $p>0,05$). Tüm çalışma grubunda en sık karşılaşılan MetS bileşeni abdominal obezite (%65), ardından düşük HDL kolesterol düzeyi (%64,8) ve en az bileşen de yüksek kan glukoz düzeyi (%30,8) idi. Benign ve malign nodüler tiroid hastaları ayrı ayrı incelendiklerinde ise benign grubun MetS bileşen dağılımı genel ortalama ile benzer sıklıkta olup, malign grubun MetS bileşen dağılımında en sık düşük HDL kolesterol düzeyi (%71,9), en az ise kan basıncı yüksekliği (%26,2) olduğu bulundu. Benign ve malign nodüler tiroid hastaları arasında insülin düzeyleri ve insülin direnci açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuçlar nodüler tiroid patolojisi olan hastaların, nodüler tiroid hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak artmış metabolik sendrom prevalansına sahip olduklarını göstermektedir. Ancak benign ve malign nodüler gruplar arasında MetS bileşen dağılımı açısından fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, tiroid, tiroid kanseri, insülin direnci.

Sevinc Can, MD. Department of Endocrinology and Metabolism, Baskent University School of Medicine, ANKARA, e-mail: scsandikci@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5921-8029) (Sorumlu yazar)

Cunejd Anil, MD. Department of Endocrinology and Metabolism, Baskent University School of Medicine, ANKARA, e-mail: cunejdani@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-3802-9733)

Asli Nar, MD. Department of Endocrinology and Metabolism, Baskent University School of Medicine, ANKARA, e-mail: aslinar@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-0998-8388)

Alptekin Gursoy, MD. Department of Endocrinology and Metabolism, Baskent University School of Medicine, ANKARA, e-mail: alptekingursoy@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-0494-9200)

Can S, Anil C, Nar A, GURSOY A. Benign nodüler ve malign tiroid hastalıklarında metabolik sendrom ve bileşenlerinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:423-431.

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is associated with multiple cardiovascular risk factors including abdominal obesity, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein (HDL) and hypertension, in which insulin resistance (IR) plays an important role as a common denominator [1]. It is well known that insulin acts as a growth factor that stimulates cell proliferation, and chronic hyperinsulinemia has been associated with various types of malignancies such as colorectal, pancreatic, endometrium and breast cancers [2, 3]. Data on the effect of hyperinsulinemia in the development of thyroid nodules or thyroid cancer is limited and recently evolving [4-9]. Previous reports concluded that higher circulating levels of insulin cause increased thyroid proliferation and thyroid nodules, and thyroid volume and nodule prevalence have been shown to be increased in patients with IR [4, 5]. Data is accumulating about the existence of some relations between thyroid functional abnormalities and MetS and its components [10, 11]. Though thyroid morphological pathologies in those with MetS and their associations have also been examined [5, 12-14], an interesting and informative perspective on the subject would be investigating MetS and its components in cases with morphological thyroid abnormalities. There are many previous studies similar to this.

The aim of our study is to evaluate MetS and its components in patients with benign and malignant nodular thyroid disease (NTD), and to compare its prevalence with a reference population.

Materials and methods

Study Subjects

This was a single-center, retrospective study in patients with benign and malignant NTD. The Baskent University Ethics Committee for Human Studies approved the protocol. Consecutive 800 eligible cases, who have visited the outpatient clinic of Department of Endocrinology and Metabolism of Baskent University Hospital between 2009 and 2011 were included. There

were 430 patients in benign NTD group and 370 patients in malignant NTD group who had papillary, follicular, and medullary thyroid cancer.

Euthyroidism was defined as thyroid stimulating hormone (TSH; reference range, 0.35-4.0 mIU/L), free tri-iodothyronine (FT3; reference range, 1.71-4.71 pg/ml) and free thyroxine (FT4; reference range, 0.8-1.9 ng/dL) within the normal reference range. Enrollment as a benign NTD case required the display of benign cytology of fine needle aspiration biopsy (FNAB) performed on the solitary nodules of uninodular goiter and on the largest and sonographically suspicious nodules of multinodular goiter cases. Besides, any possible increase in at least two dimensions of the solid component of the biopsied nodule had to be less than 20% during ultrasonographic follow-up performed every 6 to 18 months after FNAB [15]. Malignant NTD diagnosis involved the demonstration of thyroid malignancy on the postoperative histopathological examination report.

The diagnostic criteria proposed by the ATP III of the National Cholesterol Education Program have been used for the definition of MetS. The presence of three or more of the following five criteria indicated MetS: i) abdominal obesity, defined as a waist circumference (WC)>102 cm in men and >88 cm in women; ii) serum triglycerides (TGs) \geq 150 mg/dL; iii) serum high density lipoprotein (HDL) <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women; iv) blood pressure \geq 130/85 mmHg; and v) fasting plasma glucose \geq 110 mg/dL [1]. (Hastaların insülin direnci, tansiyon ve kolesterol ilacı kullanmalarında pozitif olarak kabul edildi).

Inclusion criteria were being between 18-75 years age and retaining all the parameters mentioned in this section in hospital records. Subjects with any of the following characteristics were excluded from the study: Those with a history of overt or subclinical thyroid dysfunction, high thyroid autoantibody titers. Patients were also excluded if they had hepatic or renal dysfunction, history of diabetes mellitus, heart failure, pregnancy and lactation.

Methods

All of the anthropometric and laboratory data of the study, including cytology and histopathological reports, were obtained from hospital records.

Measurements of subjects' height, weight, and WC were recorded. WC was measured with a folding tape at the natural waistline (the level of the umbilicus) in a horizontal plane. Body mass index (BMI) was obtained by dividing the body weight (kg) by the square of height (m). Blood pressure of each case was measured with a standard sphygmomanometer. The measurements were carried out by three experienced endocrine specialists who worked in the outpatient clinics at the time of patients' visits.

Each venous sample was drawn after a minimum fasting period of 12 hours (h). All samples were collected between 08:00 and 09:00 h. Thyroid function was evaluated by measuring FT4, FT3, and TSH using immunochemoluminescent assays by an automated analyzer (Immulite 2000; Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA). Thyroid antibodies [antithyroid peroxidase (normal range: <50 U/mL) and antithyroglobulin (normal range: <40 U/mL)] were measured by immunochemoluminescent assays employing commercial kits (Diagnostic Products Corp). Serum glucose was measured by the glucose oxidase technique (Roche Diagnostics GmbH). Serum insulin level was assayed with a solid-phase competitive chemiluminescent enzyme immunoassay (Diagnostic Product Corp). HDL-C and TG concentrations were measured by enzymatic assay (Boehringer, Mannheim, Germany).

Serum insulin levels, IR, and other MetS parameters were evaluated. Insulin resistance was estimated based on the calculation of the homeostasis model assessment (HOMA) index for each patient. This was done using the formula: (fasting plasma insulin (IU/mL) x fasting plasma glucose (mmol/L))/22.5. HOMA-IR value was accepted as ≥ 2.5 for insulin resistance [16].

The frequency of metabolic syndrome and its components were derived from these parameters in both groups. The results were

also compared with a reference population study on MetS prevalence [17].

Statistical Analysis

Continuous variables were shown as mean \pm S.D., and categorical variables as percentage. Student's t-test was used to compare continuous variables and chi square test was used to compare categorical variables. Statistical analyses were performed using SPSS software (version 18.0). $p < 0.05$ was considered significant. Bonferroni correction was performed for p value calculation for the comparison with reference population study ($p < 0.0167$ was considered significant).

Results

MetS was detected in 59.8 percent (478) of the total 800 patients. Its prevalence was 61.0% among the female population (n=628), and 55.0% in its male counterpart (n=172) ($p > 0.05$). The mean age of the patients with MetS was 51.2 ± 12.2 ; and it was 39.5 ± 13.8 in the non-MetS group ($p < 0.001$). The clinical features of the patients are given in Table 1.

There were 430 patients in benign NTD, and 370 in malignant NTD group. There was no significant difference between these groups in terms of prevalence of the MetS (61.4% and 57.8% respectively, $p > 0.05$). Also, the frequency of MetS did not differ significantly between the thyroid histopathological subgroups (Table 2).

When MetS components were analyzed, the most common component was abdominal obesity (n=520, 65%), followed by low HDL-C level (n=518, 64.8%), high triglyceride level (n=367, 45.9%), high blood pressure (n=278, 34.8%), and high blood glucose level (n=246, 30.8%). Low HDL-C level (69.9%) was the most common metabolic disorder in female subjects. In male subjects, the most common component was abdominal obesity (57.9%). High blood glucose level was at the bottom in both sexes (30.4% in female and 32.2% in male subjects).

Mean insulin levels, HOMA-IR, and rate of IR were higher in patients with MetS than those without (10.93 ± 5.34 vs 5.86 ± 2.75 IU/mL; 3.47 ± 3.06 vs 1.28 ± 0.82 ; 55.4% vs 9.6%, respectively, $p < 0.001$ for all).

Table 1. Demographic characteristics of study groups.

	Gender (Female/Male) (N)	Age (mean±SD)	p
Benign NTD	430 (328/102)	48.73±13.84	>0.05
Malignant NTD	370 (301/69)	43.88±14.03	<0.001
MetS	478 (384/94)	51.21±12.24	>0.05
Non-MetS	322 (245/77)	39.48±13.83	<0.001

N: number; SD: standart deviation; NTD, nodular thyroid disease; MetS: metabolic syndrome

Table 2. The prevalence of MetS in the benign and malignant NTD subgroups.

	NG%(N)	MNG%(N)	PTC%(N)	FTC%(N)	MTC%(N)	p
MetS (N=478)	54.3% (63)	64% (201)	58.9% (195)	54.8% (17)	25% (2)	>0.05
Non-MetS (N=322)	45.7% (53)	36% (113)	41.1% (136)	45.2% (14)	75% (6)	

MetS, Metabolic syndrome; NTD, Nodular thyroid disease; NG, Benign uninodular goiter; MNG, Benign multinodular goiter; PTC, Papillary thyroid cancer; FTC, Follicular thyroid cancer; MTC, Medullary thyroid cancer

There was no significant difference between benign and malignant NTD groups in terms of insulin levels (9.06±5.3 and 8.68±4.8 IU/mL respectively, $p>0.05$), HOMA-IR (2.74±2.9 and 2.4±2.2 respectively, $p>0.05$), and presence of IR (38.4% and 35.4% respectively, $p>0.05$).

The distribution of MetS components in benign and malignant thyroid groups is depicted in Table 2. The occurrence of the MetS components in the benign nodular group were similar to the overall group in frequency. In malignant group, low HDL-C level was the most common component, and the high blood pressure was the least common one. The intergroup comparison revealed that abdominal obesity and high blood pressure were more prevalent in benign group, whereas low HDL-C level was more frequent in malignant group significantly (Table 3).

The distribution of the number of components of the MetS in benign and malignant groups, and the whole study population was similar across each subgroup, as demonstrated in Figure 1 ($p>0.05$). Among all the subjects with MetS, 58.6% had three components of the syndrome, 32.8% beared four, and the rest 8.6%, five components.

Considering the malignant group, MetS was determined to be significantly more prevalent in stage 3 and stage 4 disease ($p<0.001$) (Table 4).

We compared the major results of the present study with a reference population study on the prevalence of MetS in Turkey performed by Kozan et al. [17]. The prevalence of MetS was found to be significantly higher in each nodular group than that in the population study ($p<0.001$) (Table 5).

Table 3. The distribution of the components of metabolic syndrome in the study groups.

	Benign NTD	Malignant NTD	p
Abdominal obesity	68.1%	61.4%	<0.05
High triglyceride	47.4%	44.1%	0.338
Low HDL	58.6%	71.9%	<0.05
High fasting glucose	33.5%	27.6%	0.07
High blood pressure	42.1%	26.2%	<0.05

NTD, nodular thyroid disease; HDL, high density lipoprotein

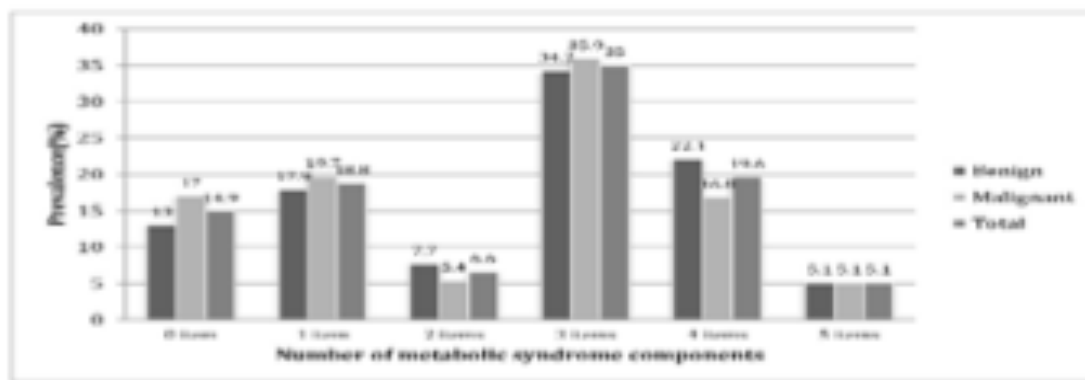


Figure 1. Prevalence of the number of components of the Metabolic Syndrome in benign and malignant nodular groups.

Table 4. Prevalence of metabolic syndrome according to the stage of malignant thyroid disease.

	Stage 1 (%)	Stage 2 (%)	Stage 3 (%)	Stage 4 (%)	p
MetS (N=214)	143 (52.4%)	17 (58.6%)	16 (84.2%)	38 (77.6%)	<0.001
Non-MetS (N=156)	130 (47.6%)	12 (41.4%)	3 (15.8%)	11 (22.4%)	

N: number; MetS: metabolic syndrome

Table 5. The comparison of the prevalence of MetS with reference population study (17).

	Population study	Benign NTD	Malignant NTD	p *
MetS (N)	33.8% (1442)	57.8% (214)	61.3% (264)	<0.001
Non-MetS (N)	66.2% (2817)	42.2% (156)	38.7% (166)	
Total	4259	370	430	

MetS, metabolic syndrome; NTD, nodular thyroid disease

Discussion

In this study, we reported the prevalence of MetS under the ATP III definition in patients with benign and malignant NTD. The prevalence of MetS was 59.8% (478 out of 800 cases totally). We determined that the frequency of MetS was much higher than that reported by leading prevalence studies in Turkey [17, 18]. Ozsahin et al. and Kozan et al. have determined the prevalence of MetS using the same criteria as 33.4% and 33.9%, respectively [17, 18]. This may potentially be attributable, at least partially, to the selected group. That is, NTD may be a risk factor for MetS.

Thyroid hormones have a potential to act as a general metabolic controller organizing many metabolic processes and, as shown in previous studies, they may be associated with MetS and/or its components [4, 10-11]. Though there is scarce information on the effect of hyperinsulinemia in the development of thyroid nodules or thyroid cancer, recent studies have shown the existence of a relationship between IR and thyroid functional and morphological abnormalities [4, 5]. Rezzonico et al. reported that cases with hyperinsulinemia have larger thyroid glands and a higher prevalence of thyroid nodules [4]. It has also been shown that insulin and insulin-like growth factor-1

(IGF-1) receptors are overexpressed in most thyroid tumors as an early step in thyroid carcinogenesis [2]. Insulin/IGF-1 signaling pathway is known to modulate regulation of thyroid gene expression and might be regarded as other important factors in thyrocyte proliferation, differentiation, and malignant transformation [19]. Sustained exposure to high serum IGF-1 levels is likely to play a role in the development of thyroid proliferation. An additive role for the autocrine/paracrine action of locally produced IGF-1 and IGF-2 is also possible [2, 20]. These genetic events seem to generate an activation of the MAPK pathway, which usually induces cell proliferation and dedifferentiation [21, 22]. Obesity is associated with increased free or bioavailable IGF-1 [23], and several epidemiologic studies have reported a positive association between IGF-1 and cancer risk [24]. This may be one of the causative/contributive factors in nodular thyroid and MetS relationship.

An inpatient population study in Italy demonstrated that MetS is an independent risk factor for the occurrence of multinodular non-toxic goiter in a geographic area with moderate iodine deficiency [25]. We determined no difference in the prevalence of IR between benign and malignant groups (38.4% and 35.4%, respectively, $p>0.05$). Also, we could find no significant difference in the frequency of MetS, neither between benign and malignant thyroid groups, nor between pathological subtypes of malignant thyroid conditions. A national case control study also similarly did not depict, neither MetS nor IR, significant risk factors for differentiated thyroid cancer (DTC) [9]. IR causes thyroid proliferation and progression to nodule formation and thyroid neoplasia. Rezzonico et al. have shown that the rates of IR was higher in DTC than the control groups (50% and 10%, respectively) [6]. They also demonstrated that IR was more frequent in papillary thyroid cancer than follicular subtype [6]. In accord with this and some other previous reports [6, 7, 26], one might expect more IR cases and more prevalent MetS in malignant thyroid group. This discrepancy may be partly explained by insufficient number and inhomogeneous distribution of cases in some subgroups in our study, probably due to issues inherent to study design. Nevertheless, MetS was observed more commonly in stage 3 and stage 4 malignant thyroid diseases in our study. Thus, MetS can be related with advanced

stage thyroid cancer. These findings support the suggestion that IR may influence tumor biology negatively [4-7]. Additional prospectively designed studies are needed to further investigate the relationship between metabolic syndrome and the development of malignant thyroid disease.

In our study, the mean age of the group with MetS was significantly higher than the group without MetS, an expected finding supported by other studies [27, 28]. Sanisoglu et al. reported that the prevalence of MetS was the lowest at age group 30-39 (15.34%), while it progressively increased with age until the age group 50-59 (27.98%) [28]. Ford et al. stated that the prevalence of MetS increased with age, and 33-45% of subjects over 50 years met the criteria for MetS [28]. In the present study, there was a clear age-related increase in the prevalence of MetS in a Turkish adult population with NTD.

The prevalence of MetS was found to be similar in both sexes (61% in women, 55% in men). MetS was significantly more prevalent in women in the national prevalence studies by Ozsahin et al. (39.1% vs 23.7%) and Kozan et al. (39.6% vs 28%) [17, 18]. In some countries, MetS has been reported to be more prevalent among women [29-31], whereas in others, the prevalence of the syndrome was similar in two sexes [32-34]. Considering the female dominance of nodular thyroid disorders (i.e. almost 80% of the study group was female), one might expect to see this in MetS prevalence also. Prominently increased frequency of MetS in this special population might have swept away this difference.

The most frequent MetS component in the whole study group was abdominal obesity (65%), followed by low HDL (64.8%). High fasting glucose level was the rarest component (30.8%). In the reference population study by Kozan et al. high blood pressure was the predominant component [17]. In line with our results, abdominal obesity was higher in women than in men. In addition, low HDL level was very common in women. Similarly, high fasting glucose level was the most uncommon component in both sexes [17]. In another population study about MetS among Turkish young adults conducted by Soysal et al, it was shown that the rates of abdominal obesity was higher in women than in men and low HDL level

was higher in men. Again, consistent with our study, high fasting glucose level was the rarest component in both sexes [35].

We also evaluated MetS components in benign and malignant thyroid groups. Significantly lower HDL-cholesterol levels were recorded in malignant group (71.9%). Giusti et al. reported that cholesterol and triglyceride levels were not significantly different between the control and DTC subjects. However, HDL-cholesterol levels were significantly lower in DTC patients than in controls [27]. Our similar finding might make a sense in terms of being a component of MetS. In their study, similar prevalence of hypertension and glucose level was noted in DTC and control subjects [26]. In our study, high blood pressure was more common in benign group, whereas, glucoregulation state was similar in the two groups. In an epidemiologic cohort study, designed to prospectively investigate the impact of metabolic factors on the risk of thyroid cancer, the authors determined an inverse association between glucose, and a positive association between BMI and thyroid cancer risk in women [13].

Kozan et al. found that 3.6% of the population beared 5 MetS components [17]. This rate was 5.1% in our study. This difference might be, at least in part, related to the likely higher prevalence of IR in this cohort.

Retrospective nature, being unable to explain some findings are probable limitations of the present study. Lack of a control group consisting of cases with no morphological thyroid disorder may be another weakness, and the reason for some unexplained issues in the study.

Though retrospective, looking into the MetS-thyroid relationship from a different perspective, and being possibly original in this design in English literature according to our search, may be potential strengths of our study. Comparison of our main findings with a reference population prevalence study on MetS performed in our country, could be another advantage.

In conclusion, when the population data is considered, our results suggest that metabolic syndrome may be a risk factor for nodular thyroid disease. Despite some contrary findings in the literature, we found no significant difference between benign and malignant nodular thyroid

disease in terms of prevalence and distribution of components of MetS. Confirmation of the findings in prospectively designed studies may lead us to consider screening cases with nodular thyroid diseases for MetS and its components.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
2. Vella V, Sciacca L, Pandini G, et al. The IGF system in thyroid cancer: New concepts. *Mol Pathol* 2001;54:121-124. <https://doi.org/10.1136/mp.54.3.121>
3. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:789174. <https://doi.org/10.1155/2012/789174>
4. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008;18:461-464. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0223>
5. Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2009;161:599-605. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0410>
6. Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:375-380. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0062>
7. Gursoy A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. *Med Hypotheses* 2010;74:35-36. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.08.021>
8. Pitoia F, Abelleira E, Bueno F, Urciuoli C, Schmidt A, Niepomniszcze H. Insulin resistance is another factor that increases the risk of recurrence in patients with thyroid cancer. *Endocrine* 2015;48:894-901. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0416-6>
9. Balkan F, Onal ED, Usluogullari A, et al. Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer? : A case control study. *Endocrine* 2014;45:55-60. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9942-x>

10. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62:301-305. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.01.007>
11. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:491-496. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1718>
12. Feng S, Zhang Z, Xu S, et al. The prevalence of thyroid nodules and their association with metabolic syndrome risk factors in a moderate iodine intake area. *Metab Syndr Relat Disord* 2017;15:93-97. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0077>
13. Almquist M, Johansen D, Björge T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control* 2011;22:743-751. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9747-2>
14. Blanc E, Ponce C, Brodschi D, et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13:221-226. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0158>
15. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
17. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548-553. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602554>
18. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabet Nutr Metab* 2004;17:230-234.
19. Santisteban P, Acebrón A, Polycarpou-Schwarz M, Di Lauro R. Insulin and insulin-like growth factor I regulate a thyroid-specific nuclear protein that binds to the thyroglobulin promoter. *Mol Endocrinol* 1992;6:1310-1317. <https://doi.org/10.1210/mend.6.8.1406708>
20. Tode B, Serio M, Rotella CM, et al. Insulin-like growth factor-I: autocrine secretion by human thyroid follicular cells in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:639-647. <https://doi.org/10.1210/jcem-69-3-639>
21. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4393-4397. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030305>
22. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: Genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:1454-1457.
23. Maccario M, Tassone F, Grotto S, Rossetto R, Gauna C, Ghigo E. Neuroendocrine and metabolic determinants of the adaptation of GH/IGF-I axis to obesity. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:140-144.
24. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1472-1489. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.18.1472>
25. Rendina D, De Flippo G, Mossetti G, et al. Relationship between metabolic syndrome and multinodular non-toxic goiter in an inpatient population from a geographic area with moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 2012;35:407-412. <https://doi.org/10.3275/7842>
26. Giusti M, Mortara L, Degrandi R, et al. Metabolic and cardiovascular risk in patients with a history of differentiated thyroid carcinoma: A case-controlled cohort study. *Thyroid Res* 2008;1:2. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-1-2>
27. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006;6:92. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-92>
28. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
29. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults—a population study using modified ATP III criteria. *Diabet Res Clin Pract* 2003;60:199-204.
29. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol* 2004;97:257-261. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.11.003>
30. Kim ES, Han SM, Kim YI, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolic syndrome in a rural population of South Korea. *Diabet Med* 2004;21:1141-1143. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01398.x>
31. Chuang SY, Chen CH, Chou P. Prevalence of metabolic syndrome in a large health check-up population in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2004;67:611-620.

32. Son le NT, Kunii D, Hung NT, Sakai T, Yamamoto S. The metabolic syndrome: Prevalence and risk factors in the urban population of Ho Chi Minh City. *Diabet Res Clin Pract* 2005;67:243-250. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.07.014>
33. Enkhmaa B, Shiwaku K, Anuurad E, et al. Prevalence of the metabolic syndrome using the third report of the national cholesterol educational program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III) and the modified ATP III definitions for Japanese and Mongolians. *Clin Chim Acta* 2005;352:105-113. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.08.012>
34. Soysal A, Demiral Y, Soysal D, Uçku R, Köseoğlu M, Aksakoğlu G. The prevalence of metabolic syndrome among young adults in İzmir, Turkey. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:196-201.

The effects of primary tumour location on patients with all stages of colorectal cancer

Kolorektal kanserde evrelerine göre primer tümör lokasyonunun etkileri

Esin Oktay, Serkan Degirmencioglu

Gönderilme tarihi:19.05.2019

Kabul tarihi: 30.07.2019

Abstract

Purpose: The aim of this study was to examine the effects of tumor localization in early and advanced stage colon cancer patients.

Materials and Methods: This retrospective study enrolled 249 primary colorectal cancer (CRC) patients at medical oncology department of Adnan Menderes University between 2013-2017.

Results: In early stage, left sided tumors were significantly more common in males ($p=0.027$). In right sided tumours recurrence developed earlier in female patients ($p=0.043$) and female sex young age were unfavorable prognostic factors for both side. In metastatic stage, patients with RAS mutant left sided tumors lived longer than RAS negative patients (49.0 vs 25.5 months respectively, $p<0.001$). In right sided tumors anti-EGFR agents provided longer OS and PFS than anti VEGF agents;11 and 1.8 months respectively. In left sided tumors, there was no difference, only PFS was longer with anti-VEGFR agents (13 months vs 6.3 months). In RAS positive patients, OS and PFS were longer with anti-VEGFR treatment in the left side tumors (OS 49.0 months vs 30.6 months PFS, 13.2 months vs 7.2 months, $p=0.784$).

Conclusions: In our study, the efficacy results of the treatment which was given according to the primary tumor location were not compatible with the literature. Primer tumor location is a transition period for understanding of molecular subtypes for the colon cancer. The on-going studies of genomic differences between right and left sided tumors will be able to better clarify the biologic explanation of the observed difference.

Key Words: Colorectal cancer, primary tumour location, stage.

Oktay E, Degirmencioglu S. The effects of primary tumour location on patients with all stages of colorectal cancer. Pam Med J 2019;12:433-443.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı erken ve ileri evre kolon kanseri hastalarında tümör lokalizasyonunun etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 2013-2017 arasında Adnan Menderes Üniversitesi'nin Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne başvuran primer kolorektal kanser tanılı hasta retrospektif olarak tarandı ve 249 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Erken evrede, sol taraftaki kolorektal kanserler erkeklerde anlamlı olarak daha yaygındı ($p=0,027$). Sağ taraftaki tümörlerde nüks kadın hastalarda daha erken gelişti ($p=0,043$). Kadın cinsiyet, genç yaş nüks süresi için bağımsız prognostik faktörlerdi. RAS mutasyonunun olmasının veya mutasyon durumunun bilinmemesinin her iki taraftaki tümörler için olumsuz prognostik faktörler olduğu bulundu.

Metastatik evrede, sol taraftaki tümörlerde RAS mutant olan hastaların yaşam süresi daha uzundu. (sırasıyla 49,0'a 25.5 ay, $p<0,001$). Sağ kolon yerleşimli kanserlerde birinci basamak tedavide anti-EGFR ajanları kullanan hastalarda anti-VEGFR ajanları alanlara göre ortalama yaşam süresi (OS) 11 ay, progresyona kadar geçen süre (PFS) 1.8 ay daha uzundu. Sol kolon tümörlerinde, ilk basamak tedavide fark yoktu. Ancak anti-VEGFR ajanlarıyla PFS daha uzundu (13 ay vs 6.3 ay). PANRAS pozitif antiVEGFR tedavisi alan hastalar içinde sol kolon yerleşimli tümörlerde OS ve PFS daha uzundu (OS 49.0 ay-30.6 ay; PFS, 13.2 ay ve 7.2 ay, $p=0,784$).

Sonuç: Çalışmamızda primer tümör lokasyonuna göre verilen tedavinin etkinlik sonuçları literatürle uyumlu değildi. Primer tümörün yeri, kolon kanserinde moleküler alt tiplerin anlaşılması için bir geçiş dönemidir. Sağ ve sol taraftaki tümörler arasında genomik farklılıkları araştıran çalışmalar, gözlenen farkın biyolojik açıklamasının daha iyi anlaşılmasını mümkün kılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, primer tümör lokalizasyonu, evre.

Oktay E, Degirmencioglu S. Kolorektal kanserde evrelerine göre primer tümör lokasyonunun etkileri. Pam Tıp Derg 2019;12:433-443.

Esin Oktay, Assistant Professor, Aydın Adnan Menderes University, School of Medicine, Department of Internal Medicine / Medical Oncology, AYDIN, e-mail: esinct@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5974-6339) (Sorumlu yazar)

Serkan Degirmencioglu, Assistant Professor, Pamukkale University School of Medicine, Department of Internal Medicine / Medical Oncology, DENİZLİ, e-mail: drserkandeg@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-1213-2778)

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer-related deaths in many countries [1]. Therefore, this malignancy has always been intensely investigated and widely discussed. Recent studies focused on the differences between right and left colon cancer. These studies showed that tumours from different locations of the colon behave molecularly and clinically different. These differences were attributed to the genetic factors, environmental factors, the differentiation of embryogenic origins of the right and left colon as well as the bacterial flora [2, 3]. Studies investigating the differences between the right and left colon tumours revealed that right colon tumours were more common in women with higher grades and advance stage at diagnosis than the left colon tumours. Mucinous histology was found to be higher in the right colon tumours. Microsatellite instability, CpG island methylator phenotype (CIMP)-high, mutagenic metabolites of cytochrome p450, MAPK signalling, RAS, BRAF and PIK3CA mutations were more commonly detected in right colon tumours. Chromosomal instability, activation of the epithelial growth factor receptor (EGFR) pathway, KRAS, DCC and P53 mutations, HER1 and HER2 gene amplification and aneuploidy were observed more frequently in left colon tumours [3-6].

Based on these findings many studies were performed regarding the evaluation of treatment options. Current phase 3 studies and meta analysis showed that, overall survival (OS) of the patients with the right colon tumours was shorter than the patients with the left colon tumours. In addition, when the efficacy of the treatments and progression free survival (PFS) were analysed tumour location was found to be important for the treatment choice in colon cancer. Studies showed that patients with RAS wild-type left-sided colon cancer had a significantly greater survival benefit from the addition of anti- anti-EGFR treatment compared with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment to standard chemotherapy [1, 3, 7]. In addition, anti-VEGF treatments were found to be more effective in right colon tumours. These new findings changed the colon cancer treatment algorithms all over the world.

The aim of this study was to examine the characteristics of patients with right and left colon

tumors, effects of tumor localization in early and advanced stage colon cancer patients, as well as the efficacy of treatment on overall survival (OS), the progression free survival (PFS) and the disease free survival (DFS) to update our treatment options.

Materials and methods

Patient selection

This retrospective study enrolled with histologically confirmed primary colorectal cancer (CRC) patients who underwent CRC treatment at medical oncology department of Adnan Menderes University between 2013-2017. Clinical information on each patient was obtained from the database of hospital medical records. All of the patient files which were accessible were included in the study. Only 249 CRC patients' data were able to be reached. The study was approved by the medical ethics committee of Adnan Menderes University. Since the study was retrospective, no approval form was obtained from the patients.

The following clinicopathological characteristics were collected: sex (male vs. female), age (<65 years vs. ≥65 years), stage, date of diagnosis, date of death, tumor location, presence or absence of adjuvant therapy, recurrence date, chemotherapy treatments at metastatic stage, progression date and mutation status.

Statistical Analysis

All analyses were conducted by www.e-picos.com, New York, NY. Continuous variables were presented by means and standard deviation values and categorical variables were expressed by frequencies and percentages. The relationship among the categorical variables was analyzed with the chi-square test Univariate survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method with the log-rank test. A cox-regression analysis was run to understand multivariate interaction of prognostic factors. A p-value less than 0.05 was considered as statistically significant.

Results

Patient Characteristics and Treatment Properties

In total, 146 (59.6%) male and 99

(40.4%) female patients were included. The characteristics of the 245 patients are summarized in Table 1. There were 27 (11%) stage I, 69 (28.2%) stage II, 94 (54.4%) stage III and 55 (22.4%) stage IV diseases. Sixty-six (26.9%) of the patients had right sided colon tumor and 81 (33.1%) of them were left sided

colon and 98 (40%) rectum tumor. At the time of diagnosis, 51 (77.2%) and 139 (77.7%) patients were diagnosed as early stage, 15 (32.8%) and 40 (22.3%) patients were diagnosed as metastatic stage in right side and left side tumors respectively ($p=0.949$).

Table 1. Patient and disease characteristics.

Age (Mean, SD)	62.4	12.8
Sex (n, %)		
Male	146	59.6
Female	99	40.4
Stage (n, %)		
1	27	11
2	69	28.2
3A	11	4.5
3B	70	28.6
3C	13	5.3
4	55	22.4
Primary location (n,%)		
Right-sided	66	26.9
Left-sided	179	73.1
Colon	81	33.1
Rectum	98	40.0
Family History (n,%)		
Absent	61	24.0
Present	22	9.0
Unknown	162	66.1
Histological Type (n, %)		
Adenocancer	217	88.6
Mucinous	28	11.4
Comorbidity (n, %)		
Absent	125	51
Present	120	49
Operation (n, %)		
Absent	26	10.6
Present	219	89.4
RAS Mutation (n, %)		
Absent	33	13.5
Present	47	19.2
Unknown	165	67.5
Status (n, %)		
Alive	157	64.1
Ex	88	35.9

n: number of patients SD: Standard deviation

Relation Between The Clinical Outcome and The Tumor Localization in Early Stage CRC Patients

Primary tumor location and patient characteristics in early stage CRC patients were shown in Table 2. Left side tumors were significantly more common in males ($p=0.027$). There were no statistically significant differences between the right and left side tumors in other clinicopathological parameters. The relationship between relapse time and clinical parameters were examined between right and left colon in Table 3. Recurrence developed earlier in female patients when compared to the male patients in right colon tumors ($p=0.043$). Cox-regression analyses showed that stage and positive and unknown RAS mutation status were independent unfavorable prognostic factors for relapse time in early stage CRC (Table 4). Cox analysis was performed separately for the right and the left colon (Table 5). Female sex, young age were independent unfavorable prognostic factors for the relapse time in early stage right colon cancer patients. Positive and unknown RAS mutation status were found to be unfavorable prognostic factors for both right and left side tumors.

Relation Between The Clinical Outcome and The Tumor Localization in Metastatic Stage CRC Patients

Primary tumor location and patient characteristics in metastatic stage CRC patients were shown in Table 6. Data also included patients who developed recurrence after adjuvant therapy. Liver metastasis was found to be more common in the left side tumors. However, other parameters were not statistically significant. OS and PFS were analyzed between right and left side tumors and compared the parameters in metastatic stage CRC (Table 7, 8). Male patients had a longer OS than female patients in right sided tumors (49.1 vs 15.9 months respectively, $p<0.036$). Patients with RAS mutant left sided tumors lived longer than RAS negative patients (49.0 vs 25.5 months respectively, $p<0.001$). OS was 11 months and PFS was 1.8 months longer with anti-EGFR agents in first-line treatment in right sided tumors, however it was not statistically significant. In left sided tumors, there was no difference in OS, but PFS was longer with anti-VEGFR agents in first-line treatment but it was

not significant (13 months vs 6.3 months). In RAS positive patients, antiEGFR treatment can not be applied. Therefore, it is the only kind of data pertaining to this patient group. With antiVEGFR treatment, OS and PFS were longer in the left side tumors compared to the right side tumors. However, in RAS positive group, it was not statistically significant (OS 49.0 months vs 30.6 months PFS 13.2 months vs 7.2 months, $p=0.784$). In multivariate analysis young age and negative RAS mutation were found to be negative prognostic factors on OS. There were not able to determine any statistically significant prognostic factor on PFS. Cox analysis was performed separately for right and left colon like early stage CRC patients. However, in cox regression analysis, we could not show effective prognostic factor for OS or PFS.

Discussion

In this study, the influence of primary tumor location in CRC was analyzed. Although there were no significant differences in the survival times and the PFS between antiEGFR and antiVEGFR front-line targeted therapies for metastatic CRCs, left sided tumors were superior to right sided tumors in terms of the survival times and the PFS. When subgroup analyses were conducted, liver metastasis were found to be more common in the left sided tumors. In addition, male patients had a longer lifespan than female patients with the right sided tumors. Also, patients with RAS mutant left sided tumors lived longer than patients with RAS negative tumors. However, there was no difference in RAS mutation status and survival among the right-sided tumors. Studies showed that patients with RAS wild-type right-sided colon cancer had a significantly greater survival benefit from the addition of VEGF treatment to the standard chemotherapy [1, 3, 7]. On the other hand, in this study, although statistically not significant front-line anti-EGFR treatments were found to be more effective in right colon tumours on OS and PFS. Survival benefit between these treatments in the left sided tumors (25.3 vs 25.6 months) were not detected in the analyses. However antiVEGFR front-line targeted therapies provided better PFS in left side tumors (13 vs 6.3 months, not statistically significant, $p=0.268$). On the contrary, current phase 3 studies and meta analysis showed that patients with RAS wild-type left-sided

Table 2. Relationship between primary tumor location and patient characteristics in early stage.

	Right Side		Left Side		<i>p</i>
Age (Mean, SD)	62.3	13.7	61.7	12.8	0.777
Sex (n, %)					
Male	24	47	90	64.7	0.027
Female	27	53	49	35.3	
Stage (n, %)					
1	4	7.8	23	16.5	0.232
2	20	39.2	49	35.3	
3A	5	9.8	6	4.3	
3B	18	35.2	52	37.4	
3C	4	8.0	9	6.5	
Histological Type (n, %)					
Adenocancer	42	82.4	124	89.2	0.207
Mucinous	9	17.6	15	10.8	
RAS Mutation (n, %)					
Absent	4	7.9	11	7.9	0.514
Present	3	5.9	16	11.5	
Unknown	44	86.2	112	80.6	
Family History (n, %)					
Absent	15	26.2	39	25.2	0.249
Present	8	73.8	11	73.3	
Unknown	28		89		
Recurrens (n, %)					
Absent	39	89.2	103	90.4	0.739
Present	12	10.8	36	9.6	
Status (n, %)					
Alive	38	74.5	109	78.4	0.568
Ex	13	25.5	30	21.6	
DFS (Median, Std.Error)	46.62	7.37	38.52	2.88	0.324
OS After Relaps (Median, Std.Error)	44.10	5.43	74.9	10.40	0.607
OS (Median, Std.Error)	50.75	7.66	44.29	3.35	0.452

n: number of patients, SD: Standard deviation, DFS: Disease Free Survival, OS: Overall Survival

Table 3. Relapse time analyses between tumor location and other parameters.

	Median (months)	95% C.I.		<i>p</i>	Median (months)	95% C.I.		<i>p</i>
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Sex								
Male	39.2	18.0	65.5	<i>p</i> <0.043	41.6	25.3	57.8	0.647
Female	9.1	1.6	16.6		30.3	23.7	36.9	
Stage								
1	.	.	.	0.270	13.4	068	26.1	0.225
2	15	12.6	17.4		61.1	34.1	88.2	
3A	38	17.2	58.7		19.8	7.1	32.4	
3B	59.8	0.11	119.6		32.6	24.6	40.6	
3C	10.4	0.0	22.1		16.8	27.2	21.8	
Histological Type								
Adenocancer	33.7	13.8	53.5	0.552	32.3	26.3	38.3	0.927
Mucinous	15.3	3.2	27.3		38.5	5.9	71.2	
Family History								
Absent	25.9	3.5	48.3	0.505	66.3	33.0	99.6	0.261
Present	51.5	0.0	119.6		38.6	17.9	59.2	
Unknown	24.9	7.7	42.1		29.9	23.3	36.6	
Adjuvan Treatment								
Absent	16.4	15.8	17.0	0.389	25.9	15.8	36.0	0.645
Present	36.8	14.1	59.6		39.6	27.6	51.7	
RAS Mutation								
Absent	22.3	1.74	42.7	0.475	26.5	15.7	37.2	0.700
Present	30.2	11.5	48.9		32.8	20.2	45.5	

Table 4. Cox regression - multivariate recurrences time analyses in early stage crc.

	OVERALL SURVIVAL				
	B	<i>p</i>	HR	95.0% CI	
				Lower	Upper
Age	0.011	0.420	1.694	0.733	3.912
Sex	0.344	0.318	1.411	0.718	2.774
Stage	-2.596	0.004	13.411	2.275	79.043
RAS	-2.395	0.000	0.091	0.041	0.202
Tumor Location	0.527	0.217	1.694	0.733	3.912
Histologic Type	0.587	0.192	1.799	0.744	4.347
Family History	0.455	0.406	1.576	0.464	5.353

Table 5. Cox regression - multivariate relapse time analyses between tumor location.

	Right Colon					Left Colon				
	B	p	HR	95.0% CI		B	p	HR	95.0% CI	
				Lower	Upper				Lower	Upper
Sex	-1.788	0.075	0.167	0.023	1.198	0.124	0.772	1.133	0.489	2.624
Age	0.155	0.018	1.167	1.027	1.326	-0.001	0.936	0.999	0.964	1.034
RAS	-7.216	0.003	0.001	0.000	0.084	-2.229	0.000	0.108	0.043	0.268
Histologic Type	1.800	0.150	6.048	0.523	70.00	-0.036	0.949	0.964	0.318	2.928

Table 6. Relationship between primary tumor location and patient characteristics in metastatic stage.*

	Right Side		Left Side		p
	n	%	n	%	
Age (Mean, SD)	64.4	14.9	61.08	12.1	0.24
Sex (n, %)					
Male	17	63	45	60	0.732
Female	10	37	31	40	
Metastasis Location (n, %)					
Liver	4	7.8	31	16.5	0.006
Lung	3	39.2	7	35.3	
Local Recurrens	3	9.8	9	4.3	
Periton	9	35.2	5	37.4	
>1 Location	8	8.0	24	6.5	
Histological Type (n, %)					
Adenocancer	22	81.5	68	89.4	0.283
Mucinous	5	18.5	8	10.6	
RAS Mutation (n, %)					
Absent	10	37	20	26.4	0.368
Present	9	33	37	48.6	
Unknown	8	30	19	25.0	
Family History (n, %)					
Absent	5	18.5	13	17.1	0.559
Present	3	11.1	4	5.2	
Unknown	19	70.4	59	77.7	
Treatment (n, %)					
CT	9	10.8	25	9.6	0.836
CT+antiEGFR	3	89.2	6	90.4	
CT+antiVEGFR	12		38		
PFS (Median, SD)	16.4	2.10	26.4	3.0	0.328
Status (n, %)					
Alive	5	18.5	19	25	0.494
Ex	22	81.5	57	75	
OAS (Median, SD)	69.4	12.3	76.4	8.8	0.883

* recurrent patients were included in this group. n: number of patients, SD: Standard deviation, PFS: Progression Free Survival

Table 7. Survival analyses between tumor location and other parameters in metastatic stage crc.

	Median (months)	Right Colon		<i>p</i>	Median (months)	Left Colon		<i>p</i>
		95% C.I. Lower	Upper			95% C.I. Lower	Upper	
Sex								
Male	49.1	19.9	60.3	<0.036	47.0	36.7	57.3	0.789
Female	15.9	9.4	22.5		54.5	37.2	71.7	
Histological Type								
Adenocancer	33.5	16.8	50.2	0.657	33.8	27.5	40.0	0.113
Mucinous	21.6	17.5	45.1		66.3	16.5	116.1	
Family History								
Absent	32.4	0	65.6	0.136	50.8	30.8	85.8	0.116
Present	66.7	10.5	123.0		58.3	37.7	63.9	
Unknown	23.4	10.7	36.0		33.1	25.1	41.0	
RAS Mutation								
Absent	35.5	14.0	9.1	0.793	25.5	18.7	26.9	<0.001
Present	30.7	12.8	5.6		49.0	35.2	46.9	
1. Line Treatment								
Type								
RAS(-)*								
antiEGFR	46.6	0	122.0	0.802*	25.3	10.6	40.1	0.65*
antiVEGFR	35.6	6.9	64.9		25.6	17.6	33.7	
RAS(+)								
antiEGFR	0	0	0		0	0	0	
antiVEGFR	30.6	0.0	65.9		49.0	35.2	62.8	

* Only RAS negative patients were compared. EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Table 8. Progression free survival analysis in metastatic stage crc patients.

	Right Colon				Left Colon			
	Median (months)	95% C.I.		<i>p</i>	Median (months)	95% C.I.		<i>p</i>
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Sex								
Male	9.1	5.2	13.0	0.933	12.8	9.6	16	0.926
Female	8.5	4.4	12.5		13.5	7.1	19.8	
Histological Type								
Adenocancer	9.0	5.5	12.6	0.693	13.3	9.8	16.8	0.660
Mucinous	10.7	4.9	16.6		9.6	8.5	10.7	
Family History								
Absent	8.3	5.8	10.7	0.706	14.6	9.4	17.6	0.352
Present	11.4	0.5	23.0		15.1	3.8	7.0	
Unknown	8.4	5.3	11.4		11.8	8.4	9.0	
RAS Mutation								
Absent	10.5	6.4	14.5	0.323	11.8	6.4	17.2	0.552
Present	7.0	3.9	10.1		13.2	9.9	16.9	
1. Line Treatment Type*								
RAS(-)								
antiEGFR	12.5	5.9	0.9	0.689*	6.3	0.1	12.6	0.268*
antiVEGFR	10.7	1.6	7.5		13.0	6.7	33.7	
RAS(+)								
antiEGFR	0	0	0		0	0	0	
antiVEGFR	7.2	3.2	11.2		13.2	9.8	16.3	

* Only RAS negative patients were compared. EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Table 9. Cox regression - multivariate analyses in metastatic stage crc.

	OVERALL SURVIVAL					DISEASEFREE SURVIVAL				
	B	<i>p</i>	HR	95.0% CI		B	<i>p</i>	HR	95.0% CI	
				Lower	Upper				Lower	Upper
Sex	0.315	0.306	1.370	0.750	2.502	0.113	0.705	1.120	0.623	2.015
Age	0.066	0.000	1.068	1.032	1.105	0.016	0.323	1.016	0.945	1.048
RAS	-1.341	0.000	0.262	0.125	0.546	0.037	0.919	0.964	0.473	1.964
Tumor Location	-0.168	0.650	0.845	0.408	1.750	-0.474	0.195	0.622	0.304	1.275
Histologic Type	0.227	0.633	1.255	0.495	3.181	0.273	0.578	1.314	0.502	3.435
Family History	-1.221	0.126	0.295	0.061	1.462	-0.791	0.279	0.454	0.109	1.895
1. Line Treatment Type*	0.109	0.887	1.115	0.246	5.048	0.616	0.470	1.852	0.348	9.854

colon cancer had a significantly greater survival benefit from the addition of antiEGFR treatment when compared with the antiVEGF treatments. We analysed the PFS and OS time of the left and right sided RAS mutant tumors' which were all treated with antiVEGFR agent. OS and PFS were longer in the left side tumors compared to the right side tumors, however it was not statistically significant (OS: 49.0 vs 30.6 months, PFS: 13.2 vs 7.2 months, $p=0.784$). In contrast, in alliance study, left sided tumors with KRAS mutant were associated with poorer OS compared with right sided tumors with KRAS mutant [3, 8]. Currently, data on RAS mutant left side tumors versus right side tumors are limited; therefore, the prognostic and predictive value of the primary tumour site within the RAS mutant population still requires evaluation. In multivariate analysis, young age and the negative RAS mutation status were found to be negative prognostic factors on OS, however the statistical effect of prognostic factors could not be determined on PFS.

It has been shown that patients with right side tumors are older and more often female, and the disease is associated with advanced tumor stages, increased tumor size, poorly differentiated tumors, and the tumors with different molecular patterns. Many studies have demonstrated poorer OS and PFS in patients with right sided tumors [9, 10]. In this study, we examined the differences in clinicopathologic parameters between the right and the left sided colon cancers not only in metastatic disease but also in early stage CRC. In this study, we showed that the left side tumors were significantly more common in males ($p=0.027$). We analysed clinical parameters affecting the relapse time in the right and left side tumors. In this current study, DFS was found shorter in female with right side tumors ($p=0.043$). The other parameters did not provide statistically significant differences between the right and left side tumors. COX Regression analyses showed that advance stage (stage III) and the positive and the unknown RAS mutation status were independent unfavorable prognostic factors for DFS in early stage CRC. This multivariate analysis was performed separately for the right and the left colon. Female sex, young age were independent unfavorable prognostic factors for

relapse time in early stage right colon cancer patients. Positive and unknown RAS mutation status was found to be unfavorable prognostic factor for both right and left side tumors. The survival time after relapse was also examined. In the right side tumors, the survival time after recurrence was 44.5 months, while it was 74.9 months in the left side tumors.

This study has several limitations. Firstly, as a retrospective study from a single institution with a small number of patients, the statistical power is obviously limited. Secondly, the regimens of the adjuvant chemotherapy and the front-line chemotherapy for the metastatic stage were different.

In conclusion; in our study, the efficacy results of the treatment which was given according to the primary tumor location were not compatible with the literature. We believe that primer tumor location is a transition period for understanding of molecular subtypes at the colon cancer. The on-going studies of genomic differences between right and left sided tumors will able to better clarifying of the biologic explanation of the observed difference. Until more definitive studies available all patients with RAS wild type tumors can be considered for anti-EGFR treatments. Therefore much largely scaled prospective studies are needed and also the further studies should be focused on clinicopathological and genetic factors and their effects on OS, PFS and DFS separately on the right and the left colon.

Conflict of Interest: Authors declare there is no conflict of interest.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
2. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.007>
3. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer* 2017;84:69-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.016>

4. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713-1729. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx175>
5. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2018;24:1062-1072. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2484>
6. Kim ST, Lee SJ, Lee J, et al. The Impact of microsatellite instability status and sidedness of the primary tumor on the effect of cetuximab-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer* 2017;8:2809-2815. <https://doi.org/10.7150/jca.18286> eCollection 2017
7. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: Analysis of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data. *J Clin Oncol* 2011;29:4401-4409. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4414>
8. Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, et al. Analysis of molecular markers by anatomic tumor site in stage III colon carcinomas from adjuvant chemotherapy trial NCCTG N0147 (alliance). *Clin Cancer Res* 2015;21:5294-5304. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0527>
9. Lim DR, Kuk JK, Kim T, Shin EJ. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection: Which side is better outcome? *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8241. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008241>
10. Qin Q, Yang L, Sun YK, et al. Comparison of 627 patients with right- and left-sided colon cancer in China: Differences in clinicopathology, recurrence, and survival. *Chronic Dis Transl Med* 2017;3:51-59. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2017.02.004>

Differentiation of benign thyroid nodules from malignant ones using European thyroid imaging reporting and data system (EU-TIRADS)

Avrupa tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi (EU-TIRADS) kullanılarak benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımı

Ergin Sağtaş, Erkan Demirci

Gönderilme tarihi:29.05.2019

Kabul tarihi:05.07.2019

Abstract

Purpose: It is essential to predict the malignancy risk in thyroid nodules. For this purpose, thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) classification system can be used to evaluate malignancy risk and plan the treatment strategy. The aim of this study is to evaluate the clinical feasibility and reliability of European-TIRADS (EU-TIRADS) classification.

Materials and methods: In all, 156 patients who underwent ultrasound-guided FNAB of thyroid between May 2013 and May 2016 were included in this retrospective study. Ultrasound images were reviewed, and ultrasound-guided FNAB results were obtained. With the use of EU-TIRADS classification, each nodule was categorized as TIRADS from 1 to 5 according to its ultrasound features.

Results: FNAB was performed in 196 nodules. Twenty-seven (14%) nodules were histopathologically diagnosed as malignant. The risk of malignancy of TIRADS 2, 3, 4, and 5 was 0%, 2.2%, 5.1%, 59.5%, respectively. Considering TIRADS 2, 3, and 4 as probable benign and TIRADS 5 as probable malignant, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were found to be as 0.82, 0.91, 0.60, and 0.97, respectively. The overall accuracy of ultrasound was determined as 0.90.

Conclusion: EU-TIRADS is an easy tool to apply and it is reliable in prediction of malignancy risk of thyroid nodules.

Key Words: TIRADS, fine needle aspiration biopsy, thyroid nodule, ultrasound.

Sağtaş E, Demirci E. Differentiation of benign thyroid nodules from malignant ones using European thyroid imaging reporting and data system (EU-TIRADS). Pam Med J 2019;12:445-455.

Özet

Amaç: Tiroid nodüllerinde malignite riskini tahmin etmek esastır. Bu amaçla, TIRADS sınıflandırma sistemi malignite riskini değerlendirmek ve tedavi stratejisini planlamak için kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı, EU-TIRADS sınıflamasının klinik uygulanabilirliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Mayıs 2013 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında ultrason eşliğinde tiroid İİAB yapılan 156 hasta dahil edildi. Ultrason görüntüleri incelendi ve ultrason rehberliğinde İİAB sonuçları elde edildi. EU-TIRADS sistemi kullanılarak her bir nodül, ultrason özelliklerine göre TIRADS 1 ile 5 arasında sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Yüz doksan altı nodüle İİAB yapıldı. Yirmi yedi (%14) nodül histopatolojik olarak malign teşhis edildi. TIRADS 2, 3, 4 ve 5 malignite riski sırasıyla %0, %2,2, %5,1, %59,5 idi. TIRADS 2, 3 ve 4'ün muhtemel benign ve TIRADS 5'in muhtemel malign olduğu düşünüldüğünde; duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer, sırasıyla 0,82, 0,91, 0,60 ve 0,97 bulundu. Ultrasonun genel tanılabilirliği 0,90 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: EU-TIRADS uygulaması kolay bir yöntemdir ve tiroid nodüllerinin malignite riskini tahmin etmede güvenilirdir.

Anahtar Kelimeler: TIRADS, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodülü, ultrasonografi.

Sağtaş E, Demirci E. Avrupa tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi (EU-TIRADS) kullanılarak benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımı. Pam Tıp Derg 2019;12:445-455.

Introduction

Thyroid nodules have been diagnosed with the aid of radiological studies, following routine screenings or upon suspicion in physical examination. Radiological studies such as ultrasonography (US), computerized tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) have been increasing the number of incidentally diagnosed thyroid nodules, which can not be palpated [1]. Thyroid nodules are diagnosed by palpation in 10% in women and 2% in men. With the use of US, these rates reach approximately 50% [1, 2]. In several autopsy studies, the rate of the patients diagnosed with thyroid nodules were reported as 8-65% [3, 4]. Annual incidence rate of thyroid cancer is 3.2 in every 100.000 women and 1.3 in every 100.000 men. Even though thyroid nodules are very common, thyroid malignancies are relatively rare and they count for 1% of total malignant neoplasms [2, 5].

Thyroid nodules are clinically important due to the local symptoms, possible hyperthyroidism, and the risk of thyroid cancer counts for about 4-6.5% of all thyroid nodules [6, 7]. Most thyroid malignancies are slow in growth, and most patients are expected to have a long life span following initial diagnosis.

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is the most used diagnosis method in thyroid nodules. Today, this method is considered as one of the most effective methods in distinguishment of benign thyroid nodules from malignant ones with a 95% success rate [7, 8]. According to the study of Griffin, FNAB increased the diagnosis rates of annual preoperative thyroid carcinoma from 24% to 56% [9]. Hawkins et al. reported that FNAB decreased surgical operation rates in all thyroid diseases from 61% to 14% and increased diagnosis rates of preoperative thyroid carcinoma from 8.3% to 37.3% [10]. In this situation, the approach to an incidentally diagnosed single nodule and nodule choice for FNAB in multinodular goiter should be well evaluated. Several studies have reported US findings, such as solid structure, microcalcification, hypoechogenicity, irregular borders, microlobulation, absence of peripheral halo, and taller than wider shape in differentiating benign and malign thyroid nodules. The presence of more than one of

these US parameters increases the diagnostic accuracy rate [11-23].

Materials and methods

In all, 156 patients who underwent US-guided thyroid FNAB between May 2013 and May 2016 were included in this retrospective study. US-guided FNAB was performed in a total of 196 thyroid nodules. FNAB results and US images were evaluated. Ethics committee approval was received from local ethical committee.

TIRADS

Even though there are some useful guidelines, there is not a consensus on this issue [11, 12]. When different strategies were applied to some types of nodules, different diagnoses and treatment results can be achieved. "Thyroid Imaging Reporting and Data System" (TIRADS) terminology is first used by Horvath et al. [12]. TIRADS terminology is partially inspired by "Breast Imaging and Data System" (BIRADS) [24]. The use of standard US findings in diagnosis of nodules is important for the physician in understanding nodule characteristics as well as predicting the risk for malignancy. Horvath et al. defined 10 US patterns that can help to assess the malignancy risk [12]. However, these US patterns can not be used in every nodule and they may cause some difficulties in routine clinical usage. Park et al. [13] reported 12 US findings to assess the malignancy risk in thyroid nodules. Although these approaches allow us to categorize the nodules, it is occasionally hard to apply these in every nodule. The positive feedback of users showed us that TIRADS classification is a reliable, repeatable, and practical method in daily clinical usage.

Recently, various TIRADS guidelines have been reported from several institutions and societies [25-28]. To increase the success rate in thyroid nodule analysis and the accordance between the physician and radiologist, Russ et al. presented TIRADS classification [17] that was laterly named French-TIRADS [28]. Shortly after, the European Thyroid Association (ETA) developed a new and useful reporting system (European Thyroid Imaging and Reporting Data System; EU-TIRADS), which classifies the risk of malignancy of thyroid nodules to the following categories; benign, low-risk, intermediate-risk,

and high-risk nodules [29]. The aim of this study is to evaluate the clinical usability and reliability of EU-TIRADS classification.

Imaging and image analysis

All neck and thyroid gland US studies were performed using Philips HD15 US System (Philips, Bothell, WA, USA) with 12 to 5 MHz surface probe. All examinations were performed by a radiologist with more than 5 years' experience in this field. All features of nodules, such as internal components (solid, mixed, cystic), echogenicity, calcification, and shape were noted. The margins were classified as regular, lobulated, or irregular. The echogenicity was classified as hyperechoic, isoechoic, hypoechoic, and marked hypoechoic. The isoechoic nodule was defined as a

nodule consisting of the same echogenicity with surrounding normal thyroid tissue. It was classified as marked hypoechoic when it is less echogenic than surrounding superficial neck muscles. The calcifications less than 1 mm were defined as microcalcification, while calcifications greater than 1 mm with acoustic shadows were defined as macrocalcification. The shape of the nodule was categorized as "taller-than-wide" shape (greater in its antero-posterior dimension than in its transverse dimension) or "wider-than-tall" shape.

Considering the EU-TIRADS classification, each nodule is categorized as TIRADS 1, 2, 3, 4, and 5 according to its US features (Table 1). The sample images of a nodule according to the EU-TIRADS classification are shown (Figures 1-6).

Table 1. EU-TIRADS Classification System.

Category	US features
EU-TIRADS 1: normal	No nodules
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform
EU-TIRADS 3: low-risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion
EU-TIRADS 4: intermediate-risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion
EU-TIRADS 5: high-risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechoic (and solid)

EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound

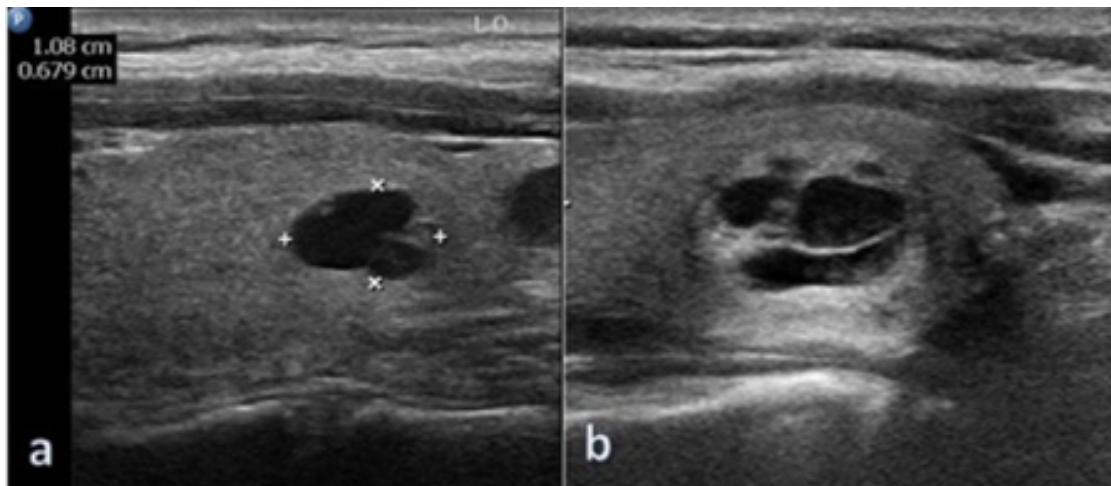


Figure 1. EU-TIRADS 2 A: US image of typical colloid cysts: anechoic areas with minimal isoechoic debris. B: US image of a semicystic nodule, the internal component is classified as solid portion less than 50%, and the solid portion is hyperechoic.

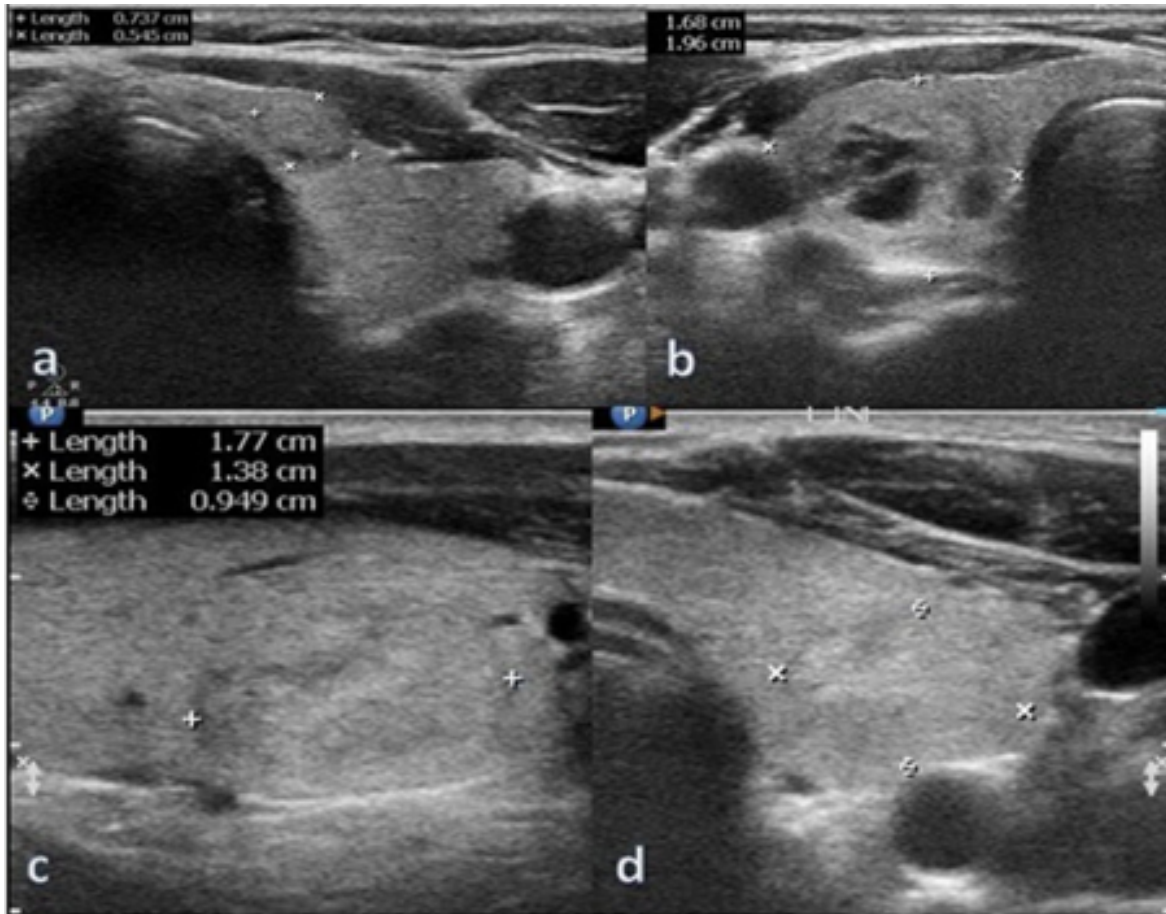


Figure 2. EU-TIRADS 3; A: Solid isoechoic nodule surrounded by a thin capsule with well-defined border and without calcifications. B: On ultrasound image of a semisolid nodule, the internal component is classified as solid portion greater than 50%, the solid portion is isoechoic and the nodule is well-defined. C, D: A macrolobulated solid isoechoic nodule surrounded by a thin capsule, without calcifications or irregular margins.

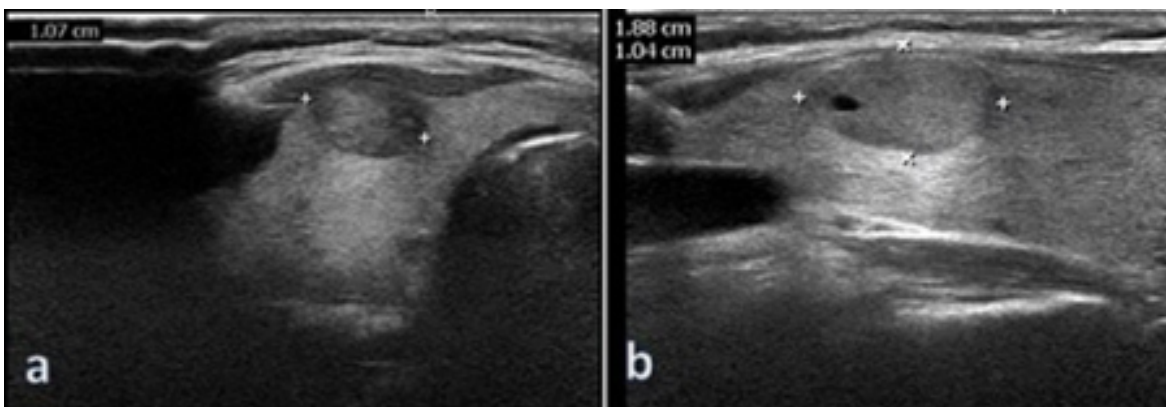


Figure 3. EU-TIRADS 4; A: Moderately heterogenous nodule with isoechoic and mildly hypoechoic regions, regular shape and borders. B: Mildly hypoechoic nodule is defined as more hypoechoic than the surrounding gland but less than strap muscles, regular shape and borders.

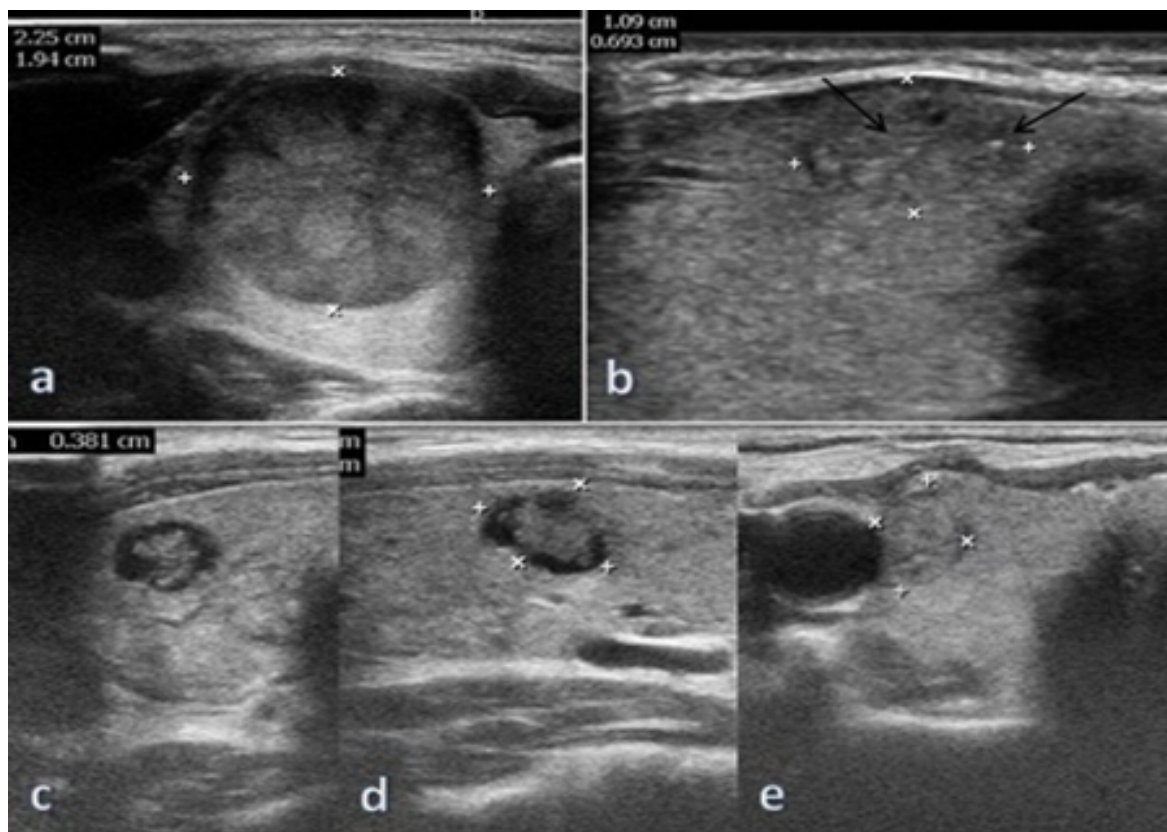


Figure 4. EU-TIRADS 5; A: Markedly hypoechoic nodule with regular borders. B: Solid isoechoic or mildly hypoechoic nodule with microcalcifications (arrows). C, D: Heterogenous nodule with microlobulated borders and surrounded by a thick capsule. E: Isoechoic nodule with taller-than-wide shape. There is only one major US finding in these cases.

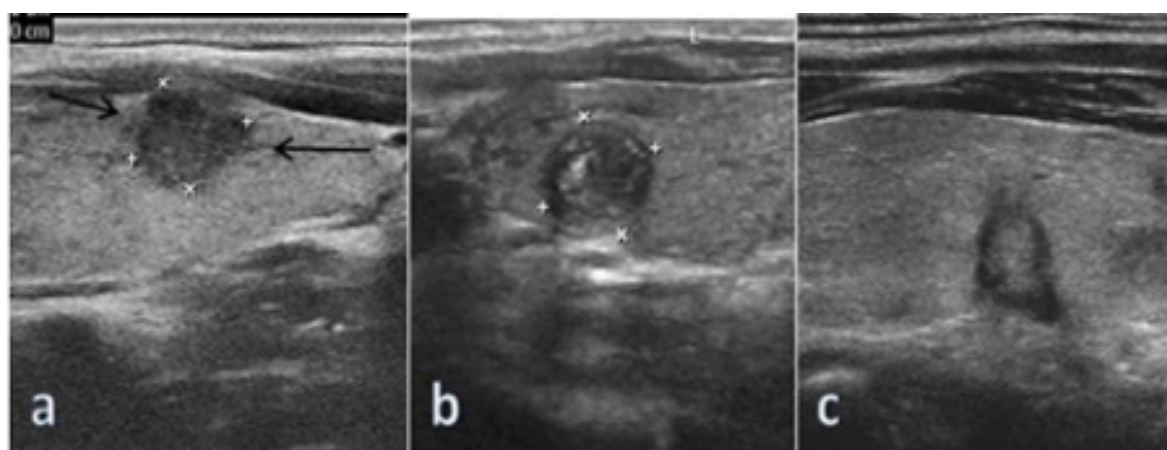


Figure 5. EU-TIRADS 5; A: Solid markedly hypoechoic nodule with irregular margins (arrows) without taller-than-wide shape and microcalcifications. B: Solid markedly hypoechoic nodule with microcalcifications without taller-than-wide shape. C: Moderately heterogenous nodule with taller-than-wide shape and microlobulated borders without microcalcifications. There are two major US findings in these cases.

US guided FNAB

After the thyroid US examination, FNAB was performed in the biopsy recommended patients. Before the biopsies, the patients were asked for contraindications (anticoagulant usage or high anxiety level that do not allow FNAB to be performed). Patients' consents were obtained. The biopsy region was sterilized and locally anesthetized. A sterile cover was used to cover 12 to 5 MHz surface probe with Philips HD15 US System (Philips, Bothell, WA, USA). Aspiration was performed using 22-gauge 10 cc disposable plastic injectors. The specimens were carefully obtained in solid and semisolid nodules. FNAB was repeated 2-4 times to collect enough materials. Hemostasis was achieved following FNAB, and bleeding was checked using repeated US. Patients were discharged after an appropriate follow-up period.

Aspirated materials were sent to the pathology department for a histopathological analysis. Thyroid cytologies were classified as follows; benign, indeterminate, suspicious for malignancy, malignant, or inadequate. Since January 2010, the Bethesda system was used to classify cytologic results in our hospital [30]. In patients with cytological results as indeterminate or suspicious for carcinoma, tru-cut biopsy was performed. Twelve patients with inadequate materials were excluded from the study.

Data analysis

The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated for each of the "major" ultrasound imaging features that highly suggest malignancy (irregular borders, taller-than-wide feature, presence of microcalcifications, and marked hypoechogenicity) according to previous studies [18, 20]. Risk prediction (odds ratio) was calculated and specified using 95% confidence interval (CI). The malignancy risk of each TIRADS category was evaluated. P value less than 0.05 was considered as statistically significant. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 24.0 (Armonk, NY: IBM, United States)

Results

FNAB was performed in 156 patients and 196 nodules. Twenty-seven nodules (14%) were histopathologically diagnosed as malignant

nodules. Patients' demographics and features of nodules are presented in Table 2.

The different TIRADS categories were confronted with the results of pathology, and the risk of malignancy was evaluated (Table 3).

Considering TIRADS 2, 3, and 4 as probable benign and TIRADS 5 as probable malignant (Table 4), the sensitivity, specificity, PPV, and NPV of US were 0.82, 0.91, 0.60, and 0.97, respectively. The overall accuracy of US was determined as 0.90.

The "major" US features suggestive for malignancy were analyzed according to TIRADS categories. The sensitivity, specificity, PPV, and NPV were calculated for each US feature. The results are presented in Table 5.

Seven of 27 (26%) malignant patients had two major findings, and nine of them (33%) had three or more major findings. Six of them (22%) had only one major finding, while five of them (19%) had no major findings at all. When major US findings were reviewed, one major finding had a sensitivity of 0.32 and accuracy of 0.83, two major findings had a sensitivity of 0.88 and accuracy of 0.89, and more than 3 findings had a sensitivity of 0.90 and accuracy of 0.90 ($p < 0.05$). Seventeen (10%) of 169 benign nodules had a single major finding (5 with marked hypoechogenicity, 6 with microcalcification, 4 with irregular margins, and 2 with taller-than-wide shape). Two (1.2%) nodules were diagnosed with 2 or more major findings with benign cytological diagnosis ($p < 0.05$).

Discussion

Some US findings were defined as findings for suspected malignancy in the previous studies [11-23]. Malignancy criteria on US include microcalcification, solid or predominantly solid structure, irregular margins or microlobulation, marked hypoechogenicity, and taller-than-wide shape [11-23]. The nodules with marked hypoechogenicity, microcalcification, irregular borders, and taller-than-wide shape were defined as high malignancy risk in our study. In 27 malignant patients, 15 patients (56%) had nodules with marked hypoechogenicity, 16 patients (59%) had nodules with

Table 2. Demographics of the patients and features of nodules.

		Benign	Malign	Total	Malignancy Rate(%)
Sex	Male	25	6	31	19.4
	Female	144	21	165	12.7
Age	30 <	13	6	19	31.6
	30-60	136	21	157	13.4
	> 60	20	0	20	0
Shape	Taller-than-wide shape	3	7	10	70
	Regular shape and borders	166	20	186	10.8
Borders	Regular	165	15	180	8.3
	Irregular	4	12	16	75
Calcification	None	150	11	161	6.8
	Micro	6	16	22	72.7
	Macro	13	0	13	0
Echogenicity	Hypoechoogenicity	55	10	65	15.4
	Isoechoogenicity	87	2	89	2.2
	Hyperechoogenicity	21	0	21	0
	Marked hypoechoogenicity	6	15	21	71.4
Nodular - MNG	Nodular	16	5	21	23.8
	Multinodular	153	22	175	12.6
Cystic Changes	Cystic Degeneration	112	8	120	6.7
	None	57	19	76	25
Peripheral Halo	None	137	25	162	15.4
	Thin Halo	29	1	30	3.3
	Thick Halo	3	1	4	25
Dimension (mm)	1-10	18	5	23	21.7
	11-20	97	13	110	11.8
	20 >	54	9	63	14.3

Table 3. TIRADS categories.

TIRADS category	Pathology		Total	Risk of malignancy (%)
	Benign	Malign		
TIRADS 2	11	0	11	0
TIRADS 3	87	2	89	2.2
TIRADS 4	56	3	59	5.1
TIRADS 5	15	22	37	59.5
Total	169	27	196	

TIRADS, Thyroid Imaging Reporting and Data System.

Table 4. Diagnostic value of US in TIRADS categories.

TIRADS category	Pathology		Total
	Malignant	Benign	
TIRADS 2, 3, 4	5	154	159
TIRADS 5	22	15	37
Total	27	169	196

TIRADS, Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of ultrasound were 0.82, 0.91, 0.60 and 0.97, respectively. The overall accuracy of ultrasound was 0.90 ($p<0.05$).

Table 5. Major US findings and pathology results.

	Pathology		Total	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	O.R	p	Correct %
	Benign	Malign								
Shape			186							
Regular shape and borders	166	20	186	25.9%	98.2%	70.0%	89.2%	19.367 (4.635 – 80.916)	0.0001*	88.30%
Taller-than-wide shape	3	7	10							
Border			180							
Regular	165	15	180	44.4%	97.6%	75.0%	91.7%	33 (9.465 – 115.06)	0.0001*	90.30%
Irregular	4	12	16							
Calcification			174							
Others	163	11	174	59.3%	96.4%	72.7%	93.7%	39.515 (12.9- 121.039)	0.0001*	91.30%
Micro	6	16	22							
Echogenicity			175							
Others	163	12	175	55.6%	96.4%	71.4%	93.1%	33.958 (11.151 – 103.41)	0.0001*	90.80%
Marked hypoechoogenicity	6	15	21							
Total	169	27	196							

Se=Sensitivity; Sp=Specificity; PPV=Positive Predictive Value; NPV=Negative Predictive Value; OR=Odd Ratio. * $p<0.05$ statistically significant.

microcalcification. The nodules of 12 patients (44%) had irregular margins and the nodules of 7 patients (26%) had taller-than-wide shape. According to our study, the novel EU-TIRADS classification system created recently by the European Thyroid Association is both practical and reliable for predicting thyroid malignancies.

Hong et al. [19] reported that the presence of microcalcification, marked hypoechogenicity, and taller-than-wide shape were 3 significant findings for malignancy. In a multicentric and retrospective study, risk factors for malignancy were defined as hypo-echogenicity, marked hypo-echogenicity, non-parallel orientation, microlobulated or spiculated margin, ill-defined margins, and the presence of microcalcification [20]. In their study, 7.3% of malignant nodules didn't have suspicious malignant features on US. In our study, 27 (17%) of 156 FNAB performed patients were diagnosed with thyroid malignancy. Five (2.6%) malignant nodules didn't have suspicious malignant features on US.

Microcalcification within nodules, which is a specific US finding for thyroid malignancies, was demonstrated in 29-59% of primary thyroid carcinomas, especially in papillary type [5, 23]. In our study, this type was the most presented carcinoma type (70.3%). Microcalcification was present in 15 of 19 papillary carcinoma cases (79%).

Papini et al. reported that malignancy risk increased in hypoechoic nodules with irregular margins and microcalcification [11]. In our study, major US findings presented together increases significantly the malignancy risk. We found that 7 of 27 (26%) malignant patients had 2 major findings, and 9 of them (33%) had 3 or more major findings. Six of them (22%) had only one major finding, while five of them (18.5%) had no major findings at all (2 patients were diagnosed as TIRADS 3 and 3 patients were diagnosed as TIRADS 4). On the other hand, 17 (10%) of 169 benign nodules had single major finding (5 with marked hypoechogenicity, 6 with microcalcification, 4 with irregular margins, and 2 with taller-than-wider shape). Only 2 (1.2%) nodules with 2 or more major findings were diagnosed as having benign cytological changes. This points that the nodules with 2 or more major findings tend to be malignant.

TIRADS classification system should be easily applicable, repeatable, and quite reliable so that it can be routinely used in clinical practice. EU-TIRADS system used by Russ et al. seemed to be easily performed, and we achieved reliable results with the use of it [29]. We detected that malignancy risk significantly increases from TIRADS 3 to 5. In addition, this risk was found to be as 0 in TIRADS 2 pointing that TIRADS 2 can be considered as a benign lesion. Similar to our study, Horvarth et al. stated that malignancy risk was smaller than 5% in TIRADS 3, 5-10% in TIRADS 4, and 10-80% in TIRADS 5 [12].

Most cancers were found to be as TIRADS 4 and 5, thus FNAB should be definitely performed in nodules within these groups. Coming to the other categories, TIRADS 2 (benign) and TIRADS 3 (possibly benign) nodules should be followed, risk factors should be assessed, and FNAB should be performed if necessary.

This study has several limitations. First, this study has a retrospective design with small sample size. Second, the lack of US elastography made our study limited in terms of nodule elasticity.

In conclusion, EU-TIRADS classification is a reliable classification system for predicting thyroid malignancies. TIRADS classification system may improve the accordance between the physician and radiologist. It may also help to evaluate the thyroid malignancy risk in centers where FNAB is not possible and to avoid unnecessary FNAB interventions in low-risk groups. Further studies are required to show more evidence in this field and increase the compliance between physician and radiologist.

Conflict of Interest: The authors report no conflict of interest.

References

1. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1338-1340.
2. Perros P. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd ed. London: Royal College of Physicians, 2007;5-11.

3. Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: Prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 1974;34:2072-2076.
4. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:901-911. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.019>
5. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800. <https://doi.org/10.1148/radiol.2373050220>
6. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-1771. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp031436>
7. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005;15:708-717. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.708>
8. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-49. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)61611-5](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61611-5)
9. Griffin JE. Management of thyroid nodules. *Am J Med Sci* 1988;296:336-347.
10. Hawkins F, Bellido D, Bernal C, et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer* 1987;59:1206-1209.
11. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8504>
12. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-1751. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
13. Park JY, Lee HJ, Jang HW, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:1257-1264. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0021>
14. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 2013;168:649-655. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0936>
15. Kim KM, Park JB, Kang SJ, Bae KS. Ultrasonographic guideline for thyroid nodules cytology: Single institute experience. *J Korean Surg Soc* 2013;84:73-79. <https://doi.org/10.4174/jkss.2013.84.2.73>
16. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: Prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001;136:334-337.
17. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard W. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *J Radiol* 2011;92:701-713. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.03.022>
18. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-691. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.3.1780687>
19. Hong YJ, Son EJ, Kim EK, Kwak JY, Hong SW, Chang HS. Positive predictive values of sonographic features of solid thyroid nodule. *Clin Imaging* 2010;34:127-133. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2008.10.034>
20. Kwak JY, Jung I, Baek JH, et al. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: Multicentric Korean retrospective study. *Korean J Radiol* 2013;14:110-117. <https://doi.org/10.3348/kjr.2013.14.1.110>
21. Moon HJ, Kim EK, Kwak JY. Malignancy risk stratification in thyroid nodules with benign results on cytology: combination of thyroid imaging reporting and data system and Bethesda system. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1898-1903. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3556-2>
22. Ko SY, Lee HS, Kim EK, Kwak JY. Application of the thyroid imaging reporting and data system in thyroid ultrasonography interpretation by less experienced physicians. *Ultrasonography* 2014;33:49-57. <https://doi.org/10.14366/usg.13016>
23. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-1090.
24. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system. Breast imaging atlas. 4th edition. Reston, ACR 2003;1-86.
25. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
26. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: Revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17:370-395. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370>

27. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:622-639. <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>
28. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: Description and reflections. *Ultrasonography* 2016;35:25-38. <https://doi.org/10.14366/usg.15027>
29. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European thyroid association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-237. <https://doi.org/10.1159/000478927>
30. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009;19:1159-1165. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0274>

Knowledge and attitudes of primary health care workers about cervical cancer and HPV vaccine.

Birinci basamak sağlık çalışanlarının serviks kanseri ve HPV aşısı konusundaki bilgi düzeyleri ve tutumları

Nazmiye Özbakır Acar, Aysun Özşahin, Tamer Edirne

Gönderilme tarihi:28.01.2019

Kabul tarihi:15.08.2019

Abstract

Purpose: To assess family doctors and primary health care personnels' (nurses and midwives) knowledge and attitudes about cervical cancer (risk factors, screening, prevention) and the HPV vaccine.

Material and Methods: This descriptive study was conducted in Family Health Centers in a province in Turkey. No sample was selected. All family physicians and nurses and midwives working in all the Family Health Centers in this province were planned to include in the study. Data were collected with a questionnaire.

Results: This study revealed that only 28.4% of the physicians and 35.3% of the nurses and midwives stated they had enough knowledge about cervical cancer. Knowledge rates about when to initiate screening for cervical cancer was higher, but knowledge about when to discontinue was lower. Only 15% of the physicians and 35% of the nurses and midwives cited postmenopausal bleeding as a possible symptom of cervical cancer and only 18% of the physicians and 25% of the nurses and midwives knew that the HPV vaccine is suitable for both girls and boys. Although 84% of the physicians and 88% of the nurses and midwives were aware of the protective role of the HPV vaccine and 83% and 79% of them, respectively, stated to recommend their patients vaccination, lower rates were reported in case of a vaccination of their own daughters (65% and 52%, respectively). Reasons against vaccination were stated as not believing that it protects against the virus and lack of knowledge about its side effects.

Conclusion: Lack of knowledge and conflicting attitudes about cervical cancer, HPV and HPV vaccination are existing among primary care workers.

Key Words: Cervical cancer, primary care, health workers, attitude, knowledge levels.

Özbakır Acar N, Özşahin A, Edirne T. Knowledge and attitudes of primary health care workers about cervical cancer and HPV vaccine. Pam Med J 2019;12:457-466.

Özet

Amaç: Aile hekimleri ve aile sağlığı elemanlarının (hemşire ve ebeler) serviks kanseri (risk faktörleri, tarama, önleme) ve HPV aşısı hakkındaki bilgi ve tutumlarını değerlendirmek.

Gereç ve yöntem: Bu tanımlayıcı tipteki çalışma, Türkiye'de bir ilde Aile Sağlığı Merkezlerinde yapılmıştır. Örneklem seçilmemiştir. Bu ildeki Aile Sağlığı Merkezlerinde çalışan tüm aile hekimleri ve hemşire/ebelerin çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Veriler anket formu ile toplanmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada hekimlerin sadece %28,4'ü ve hemşire/ebelerin %35,3'ü serviks kanseri hakkındaki bilgilerinin yeterli olduğunu belirtti. Serviks kanseri taramasının ne zaman başlayacağına ilişkin bilgi oranları daha yüksekti, ancak taramanın ne zaman kesileceği konusundaki bilgi daha düşüktü. Hekimlerin sadece %15'i ve hemşire/ebelerin %35'i serviks kanserinin olası bir belirtisi olarak menapoz sonrası kanamayı doğru bilirken hekimlerin sadece %18'i ve hemşire/ebelerin %25'i HPV aşısının hem kız hem de erkek çocuklar için uygun olduğunu biliyordu. Hekimlerin %84'ünün ve hemşire/ebelerin %88'inin HPV aşısının koruyucu rolünün farkında olmasına karşın sırasıyla %83'ü ve %79'u hastalarına HPV aşısını önerdiklerini, kendi kızlarına ise daha düşük oranlarda önereceklerini bildirdiler (sırasıyla %65 ve %52). Aşıya karşı olma nedenleri olarak en sık aşının virüse karşı koruduğuna inanmama ve yan etkileri hakkında bilgi sahibi olmama gerekçe gösterildi.

Sonuç: Birinci basamak sağlık çalışanları arasında serviks kanseri, HPV ve aşı önerileri konusunda bilgi eksikliği ve çelişkili tutumlar mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, birinci basamak, sağlık çalışanları, tutum, bilgi düzeyleri.

Özbakır Acar N, Özşahin A, Edirne T. Birinci basamak sağlık çalışanlarının serviks kanseri ve HPV aşısı konusundaki bilgi düzeyleri ve tutumları. Pam Tıp Derg 2019;12:457-466.

Nazmiye Özbakır Acar, MD. Gaziosman Paşa Aile Sağlığı Merkezi, YALOVA, e-posta: drnazo86@gmail.com (orcid.org/000-0002-5768-4146)

Aysun Özşahin, Ass. Prof. MD. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: draysun1966@yahoo.com, (orcid.org/0000-0002-5768-4146) (Sorumlu yazar)

Tamer Edirne, Prof. MD. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: tamedirne@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-9683-5624)

Introduction

Cervical cancer is the fourth most common type of cancer affecting women worldwide after breast, colorectal, and lung cancers. In 2018, 569,847 new cervical cancer cases were diagnosed worldwide, and 84% of them (478, 671) were in underdeveloped countries. It is the eighth most common type of cancer in Turkey [1, 2].

Since cervical cancer has a long carcinogenic process, pre-invasive stage and screening program, and thus patients can be diagnosed at an early stage and treated effectively, it should be carefully dealt with in "primary health care institutions [3].

Human Papilloma Virus (HPV) infections are the most common genital infections worldwide and the most important risk factor for cervical cancer. Some other risk factors for cervical cancer are having the first sexual intercourse at an early age (<16 years), having multiple sex partners and having sexually transmitted diseases, having a mother or sister with cervical cancer history, getting pregnant under the age of 20, having given birth to 3 or more children, low socioeconomic status, smoking, alcohol use, lack of physical activity, being overweight or obese, using oral contraceptives (OCPs) more than 5 years [4, 5].

The Cervical Pap smear is the most widely used screening method today for early detection. It is cheap, easy to apply and can easily be accepted by patients if appropriately explained. With the Pap smear test, cervical cancer can be diagnosed at an early stage, and its morbidity and mortality can be prevented [6].

In Turkey, preventive health services are provided by health staff working in primary care. Primary care physicians and N/Ms who are knowledgeable about risk factors, screening, prevention and treatment of cervical cancer can accurately enlighten people about it and provide guidance to them. Preventive health services are rendered in Family Health Centers (FHC) and Community Health Centers (CHC). These centers are based on Family Health Units consisting of one family physician and one nurse or midwife (N/Ms).

This study aims to investigate whether family doctors and N/Ms who work in primary care and

whose main task is providing preventive health services are knowledgeable of cervical cancer (risk factors, screening, and prevention) and the HPV vaccine.

Materials and method

This cross-sectional study was conducted in 47 Family Health Centers in Denizli, a province in Western Turkey.

No sample was selected. Although 154 family physicians and 154 nurses and midwives (N/Ms) working in all the FHCs in Denizli were planned to include in the study, 87.0% of the physicians and 88.3% of the N/Ms were included. Since the whole population was included in the sample, no power calculations were made. Physicians and primary health care persons who did not want to participate in the study were excluded from this study.

Data were collected with a questionnaire including 35 items. Most of the items were closed-ended, the rest were open-ended and Likert-type. The questionnaires were handed out to physicians and nurses and collected in sealed envelopes.

Before the study, Pamukkale University Medical Ethics Committee's approval was obtained.

Statistical analysis was performed with the SPSS software. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation, categorical variables were expressed as numbers and percentages. To compare independent groups, Mann-Whitney U test was used, and to compare qualitative variables, the chi-square test was used. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

This study was conducted among health personnel with a mean age of 42.2 ± 6.5 years and a mean of work experience of 19.4 ± 5.9 years. Socio-demographic characteristics of the participants are shown in Table 1.

Of the physicians, 56.7% stated their knowledge was average and 28.4% stated they had enough knowledge about cervical cancer. Among the N/Ms these percentages were 42.6% and 35.3%, respectively. While 88.1% of the physicians gained knowledge about cervical

Table 1. Socio-demographic characteristics of family physicians and nurses.

Socio-demographic Parameters	Physicians		N/Ms	
	n	%	n	%
Gender				
Female	40	29.9	131	96.3
Male	94	70.1	5	3.7
Total	134	100.0	136	100.0
Age, years				
25-34	3	2.2	16	11.8
35-44	48	35.8	104	76.5
45-54	71	53.0	15	11.0
≥55	12	9.0	1	0.7
Total	134	100.0	136	100.0
Marital Status				
Married	125	93.3	123	90.5
Single	3	2.2	7	5.1
Widow	2	1.5	3	2.2
Divorced	4	3.0	3	2.2
Total	134	100.0	136	100.0
Monthly Income Status				
Income less than expenses	5	3.7	27	19.9
Income equal to expenses	59	44.0	91	66.9
Income more than expenses	70	52.3	18	13.2
Total	134	100.0	136	100.0
Length of service				
≤ 10 years	4	3.0	16	11.8
11-20 years	58	43.3	81	59.5
21-30 years	67	50.0	37	27.2
≥ 31 years	5	3.7	2	1.5
Total	134	100.0	136	100.0

* Mean of the age 42.2±6.5.

** Mean of the length of service 19.4±5.9.

cancer during medical education, 69.8% of the N/Ms acquired it during post-graduate training. According to 91.8% of the physicians and 92.6% of the N/Ms, cervical cancer could be prevented. In the study, 37.3% of the physicians and 33.8% of the N/Ms correctly knew which age group was more prone to cervical cancer.

The rates of the participants knowing the risk factors are shown in Table 2. HPV was questioned separately from other risk factors. While 94.8% of the physicians and 82.4% of the N/Ms stated that HPV could lead to cancer in genital organs, 70.9% of the physicians and 61.8% of the N/Ms said that HPV could be transmitted only through skin contact in the genital area without having a full sexual intercourse.

Measures to be taken to prevent cervical cancer are shown in Table 3. The mean values among the physicians and nurses were 56.9%±21.9% and 56.2%±19.8% respectively ($p>0.05$).

The rates of being aware of the signs of cervical cancer among the participating physicians and N/Ms are given in Table 4. The mean values among the physicians and N/Ms were 29.3%±16.6% and 29.4%±5.2% respectively ($p>0.05$).

While 95.5% of the physicians and 91.9% of the N/Ms correctly knew what the most commonly used cervical cancer screening test. While 52.2% of the physicians knew what the

Table 2. Family physicians and nurses' knowledge about cervical cancer risk factors.

Risk Factors*	Physicians		N/Ms	
	n	%	n	%
Sexual intercourse at an early age	104	77.6	107	78.7
Having multiple sexual partners	126	90.0	119	87.5
High socioeconomic level **	12	8.9	7	5.1
Mother/sister with a history of cervical cancer	97	72.4	116	85.3
The age at first birth is ≤20	46	34.3	47	34.6
Early menarche	24	17.9	12	8.8
Not having regular health checks	62	46.2	57	41.9
Living with someone with multiple sex partners	113	84.3	108	79.4
Smoking	97	72.4	96	70.6
Becoming pregnant before the age 20	39	29.1	36	26.5
Late menarche**	16	11.9	10	7.4
Having sex at an advanced age **	9	6.7	5	3.7
Giving birth 3 or more times	34	25.4	18	13.2
Diet poor in vegetables and fruits	37	27.6	25	18.4
Low socioeconomic level	52	38.8	46	33.8
Using oral contraceptives more than 5 years	30	22.4	25	18.4
Having sexually transmitted diseases	86	64.2	98	72.1

* More than one risk factor was expressed by the participants.

** Wrong answers to the question.

Table 3. Family physicians and nurses' knowledge about how to prevent cervical cancer.

Measures to be taken *	Physicians		N/Ms	
	n	%	n	%
Quitting smoking	84	62.7	86	63.2
Avoiding sexual intercourse at a young age	75	55.9	75	55.1
Using condoms during sexual intercourse	96	71.6	93	68.4
Having fewer sexual partners	110	82.1	93	68.4
Getting vaccinated	112	83.6	119	87.5
Paying attention to hygiene	80	59.7	94	69.1
Giving birth 3 or more times**	11	8.2	6	4.4
Having regular Pap smear	119	88.8	127	93.4
Losing weight	29	21.6	21	15.4
Avoiding sexual intercourse at an advanced age **	6	4.5	5	3.7
Having a balanced diet	52	38.8	55	40.4
Using oral contraceptives	12	8.9	10	7.4
I do not know	3	2.2	1	0.7

* More than one measure was expressed by the participants.

** Wrong answers to the question.

Table 4. Family physicians and nurses' knowledge about the symptoms of cervical cancer.

<i>Symptoms*</i>	Physicians		N/Ms	
	n	%	n	%
No symptom	8	5.9	20	14.7
Intermenstrual bleeding	43	32.1	62	45.6
Postcoital bleeding	64	47.8	54	39.7
Postmenopausal bleeding	20	14.9	48	35.3
Foul-smelling vaginal discharge	38	28.4	50	36.8
Thigh pain	22	16.4	21	15.4
Rectal bleeding	3	2.2	3	2.2
Uremia	4	2.9	1	0.7
Edema in the extremities	7	5.2	7	5.1
Weight loss	25	18.7	39	28.7
All of the above	11	8.2	12	8.8
Not knowledgeable	1	0.7	5	3.7

* More than one symptom was expressed by the participants.

best time to conduct the screening test was, the rate was 82.4% among the N/Ms. The N/Ms knowledge on this topic was better (Table 5).

The physicians' and N/Ms knowledge levels about the HPV vaccine is shown in Table 6. While 88.1% of the physicians knew that HPV vaccine would not treat the disease which already developed, the rate was 76.5% among the N/Ms.

When they were asked whether they would suggest their daughters to receive the HPV vaccine 64.9% of the family physicians and 52.2% of the N/Ms responded as "probably yes" whereas 17.9% of the physicians and 19.9% of the N/Ms said "no". However, 82.8% of the family physicians and 78.7% of the N/Ms stated that they would recommend their patients to receive the HPV vaccine.

Some of the participants stated that they are not recommending their patients to receive the HPV vaccine due to the following reasons: they do not believe the vaccine protects against HPV; they do not know the effects and side effects of the vaccine; the vaccine is expensive (Table 7).

Discussion

While the physicians gained knowledge about cervical cancer during medical education, the N/Ms acquired it during post-graduate

training. In Turkey, neither the Ministry of Health, nor universities nor the Turkish Medical Association has conducted a scheduled, regular postgraduate training for physicians. This is a very important issue for the primary care. However, N/Ms are trained by the Provincial Health Directorates supervised by the Ministry of Health from time to time [7].

Cervical cancer has a pre-invasive stage and thus it can be treated if diagnosed early, and its development can be prevented if risk factors are avoided. In our study, 91.8% of the physicians and 92.6% of the N/Ms had the opinion that cervical cancer could be prevented. Similar results have been obtained in other studies conducted in Turkey and other countries [8, 9].

The most important risk factor for cervical cancer is HPV [5]. The risk is particularly high in those who started to have sex at an age close to menarche [10]. The majority of the physicians and N/Ms noted that HPV could cause cancer in the reproductive organs. Studies conducted in other countries found similar results [8, 11].

Low socioeconomic level, not having regular health checks, getting pregnant under the age of 20, having given birth to 3 or more children and using oral contraceptives (OCPs) more than 5 years were the least mentioned risk factors by the participants in both groups in

Table 5. Family physicians and nurses' knowledge about the age to start having screening tests, best time to have screening tests and age to discontinue screening tests.

Screening Test Parameters	Physicians		N/Ms	
	n	%	n	%
Age to Begin Cervical Screening				
20 years of age	18	13.4	41	30.2
30 years of age *	81	60.5	77	56.6
40 years of age	29	21.7	12	8.8
50 years of age	1	0.7	0	0.0
60 years of age	0	0.0	1	0.7
I do not know	5	3.7	5	3.7
Total	134	100.0	136	100.0
Best Time to Have the Test				
Within the first 3 days of menstruation	11	8.2	4	2.9
Between the 10 th and 18 th days after the onset of the last menstruation *	70	52.2	112	82.4
As soon as the menstruation is over	27	20.2	9	6.6
Anytime	6	14.9	1	0.7
I do not know	20	4.5	10	7.4
Total	134	100.0	136	100.0
Age to Discontinue the Screening program				
**60 years of age	51	38.1	30	22.1
**65 years of age *	60	44.8	56	41.2
**70 years of age	9	6.7	36	26.4
I do not know	14	10.4	14	10.3
Total	134	100.0	136	100.0

* Correct answer to the question.

**Those whose last test results are negative.

Table 6. Family physicians and nurses' knowledge about gender, age range, number of doses for HPV vaccine.

Parameters related to HPV vaccine	Physicians		N/Ms	
	n	%	n	%
Gender to receive HPV vaccine				
Female	103	76.9	92	67.7
Male	2	1.5	3	2.2
Female and male*	24	17.9	34	25.0
I do not know	5	3.7	7	5.1
Total	134	100.0	136	100.0
Age range for the vaccine				
8-12 years of age	16	11.9	9	6.6
11-18 years of age	22	16.4	22	16.2
12-25 years of age	38	28.4	32	23.5
9-26 years of age *	39	29.1	46	33.8
Immediately after delivery	0	0.0	2	1.5
I do not know	19	14.2	25	18.4
Total	134	100.0	136	100.0
Number of doses of HPV vaccine				
1 dose	5	3.7	6	4.4
2 doses	39	29.1	34	25.0
3 doses*	54	40.3	61	44.9
I do not know	36	26.9	35	25.7
Total	134	100.0	136	100.0

* Correct answer to the question.

Table 7. Reasons the physicians and nurses do not recommend HPV vaccine.

Reasons not to Recommend Vaccination	n	%
Expensive	6	17.6
Not believing that it protects	11	32.4
Not knowing its effects and side effects	10	29.4
Not in the national immunization program	2	5.9
Not having any knowledge about the vaccine	4	11.8
Turkish societal issues	1	2.9
Total	34	100.0

our study, which indicates that the participants lacked knowledge about cervical cancer. Similar results have been found in other studies [9, 12].

Of the measures to be taken to avoid cervical cancer, the most important one is to avoid risk factors. Having regular Pap smears, being vaccinated, paying attention to hygiene and using condoms play an important role in the prevention of cervical cancer. Condoms which can prevent sexually transmitted diseases cannot be sufficiently effective in the prevention of cervical cancer because HPV can be transmitted through skin contact in the genital area without having a full sexual intercourse [13]. Anyway, the importance of condom use should not be underestimated, because it can reduce the risk of developing HPV infection and HPV-related diseases such as cervical cancer and genital warts [14]. In our study, 71.6% of the physicians and 68.4% of the N/Ms believed that condom use during sexual intercourse would be important in the prevention of cervical cancer. This rate is consistent with the ones in the literature [8, 9]. However, we still believe that health workers' knowledge about this issue is not enough.

During the pre-invasive period of cervical cancer, usually there are no symptoms. The symptoms are observed when abnormal cervical cells turn into cancer and invade nearby tissues [15]. In our study, more than half of the physicians and N/Ms stated that cervical cancer would exhibit symptoms during the pre-cancer period.

The most common symptom of cervical cancer is postcoital and irregular bleedings [13]. In our study, the symptom mentioned most by both groups was postcoital bleeding. The rate of the participants in our study who mentioned intermenstrual bleeding and foul-smelling

vaginal discharge as the common symptoms of cervical cancer was lower than 50%. That the rates in two other studies conducted in Turkey were higher than that in our study indicates that the participants' knowledge about the issue in our study was significantly low [9, 16].

The great majority of the physicians and N/Ms indicated the Pap smear test as the most commonly used cervical cancer screening test. The results of other studies are similar to these results [8, 16].

In our country, Pap smear test is repeated every five years [18]. However, in our study, the majority of the participants in both groups indicated that the screening test was repeated once a year. This is probably due to the fact that the American Cancer Society recommends that Pap smear should be repeated every year in high-risk groups and that most of the health workers did not know the Ministry of Health in Turkey proposed that Pap smear tests should be repeated every five years [15, 17].

Development of invasive cervical cancer is slow and spreads over a period of 10-20 years. Cervical cancer is rare before the age of 30. When deciding on the target age group and frequency of screening, these points defined by the WHO for screening should be taken into account. Screening in young women will lead to the identification of many lesions which will never develop into cancer and is not cost effective. What is more, three-year screenings are almost as effective as annual screenings. If resources are limited, one screening between 35 and 45 years of age and a routine screening every 5-10 years in other cases will significantly reduce cancer mortality [18].

Considering the conditions of Turkey, the target in Pap smear is to carry out a community-

based screening including 30-65 years-old women [17]. In our study, the number of the participants in both groups who knew at what age women should start and terminate having Pap smear was lower than expected. Similar results were found in another study [12].

According to the National Cervical Cancer Screening Program Standards published by the Ministry of Health of the Republic of Turkey, Pap smear screening should be discontinued in women over 65 years old whose last two HPV test or Pap smear results were negative [17]. In our study, about half of the participants in both groups knew that women at age 65 or more whose last two screening test results were negative could be removed from screening programs.

In this study, 52.2% of the physicians and 82.4% of the N/Ms correctly knew what the best time to have a screening test is. The reason why more nurses were knowledgeable on this issue is probably due to the fact that Pap smear was performed by them and that primary care physicians lacked training on the issue after graduation. Similar results were found in another study conducted in Turkey [19].

HPV is mainly transmitted through sexual contact. In addition, since HPV is resistant to inactivation by physical and chemical agents, it is known to infect through contaminated surfaces and items (towels, etc.) and skin contact without having a full sexual intercourse [20]. Approximately two-thirds of the participants knew that HPV could be transmitted through skin contact in the genital area without having a full sexual intercourse. Various studies have found different results on this subject [12-21]. If the physicians and N/Ms know that HPV can be transmitted through skin contact in the genital area without having a full sexual intercourse, they can better educate their patients on this issue.

In our study, the number of the participants in both groups who knew how many kinds of HPV vaccine were available, and at what age and in how many doses it should be given was low. In the literature, there are different results on this issue [22, 23].

Depending on the prevalence of oncogenic types of HPV in the community, the vaccine has been proven to prevent HPV infection rate by

65-76%. On the other hand, the vaccine is 100% effective in the prevention of precancerous cervical lesions caused by HPV types 16 and 18. The vaccine does not treat the existing disease [24, 25].

In our study, 64.9% of the physicians and 52.2% of the N/Ms said they would have their daughters receive HPV vaccination. However, more of them recommended their patients to receive HPV vaccination.

Of the participants who did not recommend HPV vaccine, the majority gave the following reasons: they do not believe the vaccine protect against HPV, they do not know the effects and side effects of the vaccine, the vaccine is expensive, they knew nothing about the vaccine, and the vaccine is not in the vaccination program. Our study results on this topic are consistent with those in the literature [25].

Due to the high cost of HPV vaccines in Turkey, the Ministry of Health does not include them in the national immunization program, and the social security institutions do not bear the cost [17].

In conclusion, lack of knowledge and conflicting attitudes about cervical cancer, HPV and vaccination recommendation are existing among primary care workers. The majority of the participants declared the level of their knowledge as average or adequate. However, the results of the study revealed that their knowledge was insufficient. It is worrisome that both groups were unaware of their lack of knowledge because they will not be in an effort to close the gap.

Limitations

In this study, the fact that HPV vaccine was questioned only for girls is an important limitation of the study.

Recommendations

We believe that if health workers are educated about and the aforementioned vaccine-related concerns are eliminated, more people will be vaccinated against HPV. In addition, inclusion of HPV vaccine in routine immunization programs will reduce reluctance to recommend or receive it due to its high cost.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. World Health Organization (WHO). International agency for research on cancer. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://publications.iarc.fr/Databases/larc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>. Accessed February 06, 2019.
2. World Health Organization (WHO). Cervical cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccines-Key points for policy-makers and health professionals. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland; 2007. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69873/WHO_RHR_08.14_eng.pdf;jsessionid=89F73726F3A88138FE604B8C15B582F8?sequence=1 Accessed February 06, 2019.-
3. Herrero R, Murillo R. Cervical cancer. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018:925-946.
4. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: A narrative review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2011;155:698-705. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00377>
5. American Cancer Society. Cervical cancer causes, risk factors and prevention. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8600.00.pdf>. Accessed February 06, 2019.
6. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Cervical cancer screening. <http://www.acog.org/~media/For%20Patients/faq085.pdf?dmc=1&ts=20140612T1434446948>. Accessed December 20, 2018.
7. Republic of Turkey Ministry of Health. General directorate of public health. Department of cancer. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/483-serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>. Accessed February 06, 2019.
8. Oranratanaphan S, Amatyakul P, Iramaneerat K, Srithipayawan S. Knowledge, attitudes and practices about the Pap smear among medical workers in Naresuan University Hospital, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1727-1730.
9. Pinar G, Algier L, Çolak M, Abbasoğlu A. Nurses' knowledge levels of cervical cancer and HPV vaccine. *Turk J Gynec Oncol* 2007;10:94-98.
10. Gómez DT, Santos JL. Human papillomavirus infection and cervical cancer: pathogenesis and epidemiology. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology* 2007;680-688. <http://www.formatex.org/microbio/pdf/pages680-688.pdf>. Accessed December 12, 2018.
11. Henninger J. Human papillomavirus and papillomavirus vaccines: knowledge, attitudes and intentions of general practitioners and practice nurses in Christchurch. *J Prim Health Care* 2009;1:278-285.
12. Güdücü N, Gönenç G, İşçi H, Yiğiter AB, Dündar İ. Awareness of human papilloma virus, cervical cancer and HPV vaccine in healthcare workers and students of medical and nursing schools. *J Clin Exp Invest* 2012;3:318-325.
13. American Cancer Society. Cervical cancer. Early Detection, Diagnosis, and Staging <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging.html>. Accessed February 06, 2019.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Department of Health and Human Services. Condoms and STDs: Fact sheet for public health personnel. https://www.cdc.gov/condomeffectiveness/docs/condoms_and_std.pdf. Accessed December 10, 2018.
15. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2014.html>. Accessed December 10, 2018.
16. Bekar M, Güler G, Doğaner G, et al. Academicians' knowledge levels of cervical cancer. *Turk J Gynec Oncol*. 2011;14:102-109.
17. Republic of Turkey Ministry of Health. <https://www.saglik.gov.tr/TR,21088/sagliga-asilanin.html>. Accessed February 06, 2019.
18. World Health Organization. *Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice*. Geneva: Switzerland, 2006.
19. Karaca M, Vural ZT, Palancı Y, Çaylan A, Volkan İ. Attitudes towards the use of Pap smear among family medicine specialists and residents in Turkey. *Turkish Journal of Family Practice* 2009;13:68-74. <https://dx.doi.org/10.2399/tahd.09.068>
20. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Human papillomavirus. In: Patterson BK, ed. *Clinical Microbiology*. Ankara, Atlas Yayınevi, 2009:1601-1607.
21. Pitts M, Clarke T. Human papillomavirus infections and risks of cervical cancer: What do women know? *Health Educ Res* 2002;17:706-714.
22. Duval B, Gilca V, Boulianne N, et al. Cervical cancer prevention by vaccination: Nurses' knowledge, attitudes and intentions. *J Adv Nurs* 2009;65:499-508.

23. Yıldırım M, Düzovalı Ö, Kanık A, Kırık Ö. Pediatricians' knowledge about and attitudes towards Human Papilloma Virus vaccine in Turkey. J Pediatr Inf 2009;3:62-68.
24. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. Clin Vaccine Immunol 2012;19:261-267.
25. Post RE, Carek PJ, Mainous AG 3rd, Diaz VA, Johnson SP. Factors affecting HPV vaccine use among recent family medicine residency graduates. Fam Med 2013;45:90-94.

Nöroloji Kliniği'nde yatan hastalarda nutrisyonel durumun polifarmasi ve hastane yatış süresi ile ilişkisi

Nutritional status of the patients in neurology clinic and its relation with polypharmacy and length of hospital stay

Nedim Ongun

Gönderilme tarihi:05.03.2019

Kabul tarihi:21.06.2019

Özet

Amaç: Malnutrisyon hastane yatışı sırasında mevcut olabileceği gibi yatış sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Hastanede yatan hastalarda malnutrisyon birçok klinik sonuç ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı nöroloji kliniğine yatan hastalarda nutrisyonel durumun ve polifarmasi ve hastane yatış süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Eylül 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında Burdur Devlet Hastanesi nöroloji kliniğinde takip edilen 1422 hasta geriye dönük dosya incelemesi şeklinde taranarak değerlendirildi. Hastaların nutrisyonel durumları NRS-2002 skorları ile dosya üzerinden kayıt edildi. Toplam skoru ≥ 3 olan hastalar malnutrisyon riski altında olarak kabul edildi. Polifarmasi, altı ve daha fazla ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hastane yatış süresi on günden uzun olan hastalar uzamış yatış süresi olarak değerlendirildi. Normal nutrisyonel durum ve malnutrisyon riski altındaki hasta gruplarının özellikleri t-testi ile karşılaştırıldı. Nutrisyonel risk, polifarmasi ve hastane yatış süresi arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular: 760 kadın (%53,5), 662 erkek (%46,5) hasta çalışmaya alındı. Hastane başvurusu sırasında 656 hastada (%46,2) malnutrisyon riski saptanmaz iken 766 hasta (%53,8) malnutrisyon riski altında olarak değerlendirildi. Malnutrisyon riski cinsiyetler arasında farklılık göstermemekle birlikte yaş artışı ile ilişkili olarak saptandı. Malnutrisyon riski altındaki hastalarda malnutrisyon riski olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun hastane yatış süreleri saptandı ($p < 0,001$). 328 hastada (%23) polifarmasi olduğu görüldü. Malnutrisyon riskinin ilaç kullanım sayısı ve hastane yatış süresi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görüldü ($r:0,462$, $p < 0,001$; $r:0,414$, $p < 0,001$).

Sonuç: Özellikle ileri yaşta ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalar malnutrisyon açısından yakından takip edilmelidir. Hastanede yatan hastalarda malnutrisyonun yaşlanma sürecinin veya alta yatan hastalıkların kaçınılmaz bir sonucu olmadığı, ancak aktif yönetim gerektiren spesifik bir hastalık olduğu kabul edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Malnutrisyon, polifarmasi, hastane yatış süresi.

Ongun N. Nöroloji Kliniğinde yatan hastalarda nutrisyonel durumu, polifarmasi ve hastane yatış süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:467-473.

Abstract

Purpose: Malnutrition may be present during hospitalization or may occur after hospitalization. Malnutrition in hospitalized patients is associated with many clinical outcomes. The aim of this study is to determine the nutritional status and evaluate the relationship between nutritional status and polypharmacy and length of stay in hospital in neurology clinic.

Materials and method: This study was conducted on 1422 patients retrospectively who were hospitalized in Burdur State Hospital neurology clinic between September 2017 and September 2018. The nutritional status of the patients was recorded with the NRS-2002 scores. Patients with a total score of ≥ 3 were considered to be at risk of malnutrition. Polypharmacy was defined as the use of six and more drugs. Patients with a hospital stay longer than ten days were evaluated as prolonged hospital stay. The characteristics of patients with normal nutritional status and malnutrition risk were compared with the t-test. The relationship between nutritional risk, polypharmacy and length of hospital stay were evaluated by correlation analysis.

Results: 760 women (53.5%) and 662 men (46.5%) were included in the study. 656 patients (46.2%) were not at risk of malnutrition during hospital admission and 766 patients (53.8%) were at risk of malnutrition. The risk of malnutrition was not associated with genders, but was associated with an increase in age. The length of hospital stay was longer in patients with malnutrition risk than patients without malnutrition risk ($p < 0.001$). Polypharmacy was found in 328 patients (23%). Malnutrition risk was significantly associated with number of drug use and length of hospital stay ($r:0,462$, $p < 0.001$, $r:0,414$, $p < 0.001$).

Conclusion: Patients with older ages and multiple drug use should be closely monitored for malnutrition. It should be accepted that malnutrition is not an inevitable consequence of the aging process or underlying diseases in hospitalized patients, but it is a specific disease requiring active management.

Key Words: Malnutrition, polypharmacy, length of hospitalisation.

Ongun N. Nutritional status of the patients in neurology clinic and its relation with polypharmacy and length of hospital stay. Pam Med J 2019;12:467-473.

Giriş

Hastalık ilişkili malnutrisyon, gelişmekte olan ülkeler için önemli bir sağlık sorunudur. Hastanede yatan hastalarda malnutrisyon prevalansı çeşitli araştırmalarda %30-50 arasında raporlanmış olup, uzun yatış süresi, artmış morbidite ve mortalite ve artmış hastane maliyetleri gibi birçok olumsuz sonuç ile ilişkilidir [1-3]. Bu hastaların büyük çoğunluğu başvuru anında malnütrisyon ile karşı karşıyadır ve hastaların çoğunda yatış süresince malnütrisyon derinleşmektedir [3]. Bu nedenle yatan hastalarda, kabul sırasında nutrisyonel durumun değerlendirilmesi ve beslenme planının yapılması klinik sonuçlar açısından da önemlidir [4]. Bu bağlamda kullanılacak olan nütrisyonel tarama testlerinin amacı nutrisyonel durumun prognoz üzerine etkilerini öngörmek ve beslenme desteğinin fayda sağlayıp sağlamayacağı konusunda fikir sağlamaktır [5].

Çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi), beşten daha fazla ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır [6]. Polifarmasi, ilaç yan etkileri başta olmak üzere birçok mekanizma ile malnutrisyona neden olabilmektedir. Aynı şekilde malnutrisyon nedeni ile ortaya çıkan hastalıklar da çoklu ilaç kullanımı sonucunu doğurabilmektedir [7].

Bu çalışmanın amacı nöroloji kliniğinde yatan hastalarda nutrisyonel durumun değerlendirilmesi ve polifarmasi ve hastane yatış süresi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Çalışmanın etik kurul onamı Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Eylül 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında Burdur Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde takip edilen hastalar geriye dönük dosya incelemesi şeklinde taranarak değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, anamnez, özgeçmiş, ilaç kullanım sayıları ve hastane kalış süreleri elektronik hasta kayıtları üzerinden kayıt edildi. Hastaların nutrisyonel durumları her yatan hastada rutin olarak yapılan NRS-2002 skorları ile dosya üzerinden kayıt edildi. Nutrisyon skorlaması

yapılmayan ya da elektronik hasta kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

NRS-2002, nutrisyonel destek endikasyonunun, hastalığın ciddiyeti ve yetersiz beslenmenin derecesi ile ilişkili olduğundan yola çıkılarak geliştirilmiş ve Avrupa Parenteral Enteral Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Topluluğu (ESPEN) tarafından yatan hastalarda kullanımı önerilmiş bir tarama testidir [4]. Ayrıca Sağlık Bakanlığı kalite standartları gereği hastanelerde yatan tüm hastalara rutin olarak uygulanmaktadır. NRS-2002 ile hastalar beslenme yetersizliği ve hastalık şiddeti bakımından değerlendirildi. Toplam skoru ≥ 3 olan hastalar malnutrisyon riski altında olarak kabul edildi. Polifarmasi altı ve daha fazla ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hastane yatış süresi on günden uzun olan hastalar uzamış yatış süresi olarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel incelemesi SPSS 20,0 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal nutrisyonel durum ve malnutrisyon riski altındaki hasta gruplarının özellikleri t-testi ile karşılaştırıldı. Nutrisyonel risk, polifarmasi ve hastane yatış süresi arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Son bir yıl içerisinde Nöroloji Kliniği'nde takip edilen ve elektronik kayıtlarına ulaşılan 1422 hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubunda 760 kadın (%53,5), 662 erkek (%46,5) yer aldı. Hastaların yaş ortalaması $63,6 \pm 17,9$ yıl olarak saptandı. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastane başvurusu sırasında 656 hastada (%46,2) malnutrisyon riski saptanmaz iken 766 hasta (%53,8) malnutrisyon riski altında olarak değerlendirildi. Malnutrisyon riski altında olan hastaların yaş ortalaması $71,2 \pm 9,4$ yıl, malnutrisyon riski olmayan hastaların yaş ortalaması $59,9 \pm 7,8$ olarak saptandı. Malnutrisyon riski cinsiyetler arasında farklılık göstermedi. Malnutrisyon riski altında olan

Tablo 1. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri (n:1422).

Özellik	Değer
Yaş (yıl-ortalama±SS)	63,6±17,9
Cinsiyet (n,%)	Kadın 760 (53,5) Erkek 662 (46,5)
NRS-2002 (n,%)	0 221 (15,6) 1 180 (12,7) 2 255 (17,9) ≥ 3 766 (53,8)
İlaç kullanım sayısı (n,%)	< 6 1094 (77) ≥ 6 328 (23)
Nörolojik Hastalık (n,%)	Beyin Damar Hastalığı 639 (44,9) Hareket Bozukluğu 219 (15,4) Demans 361 (25,3) Epilepsi 112 (7,8) Diğer 475 (33,4)

SS: Standart sapma

hastaların anlamlı olarak daha ileri yaşta hastalar olduğu görüldü ($p=0,004$). Malnutrisyon riski altındaki hastalarda malnutrisyon riski olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun hastane yatış süreleri saptandı ($p<0,001$) (Tablo 2). 515 hastada (%36,2) uzamış hastane yatışı (>10 gün) olduğu görüldü. Uzamış hastane yatışı olan hastalardan 341 (%44,5)'i malnutrisyon riski altındaydı. 328 hastada (%23) polifarmasi (≥ 6 ilaç kullanımı) olduğu

görüldü (Tablo 2). Hastalık gruplarına göre değerlendirildiğinde, beyin damar hastalıkları, hareket bozuklukları ve/veya demans öyküsü olan hastaların anlamlı oranda malnutrisyon riski altında oldukları saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,027$, $p<0,001$) (Tablo 2). Malnutrisyon riskinin ilaç kullanım sayısı ve hastane yatış süresi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görüldü ($r:0,462$, $p<0,001$; $r:0,414$, $p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 2. Malnutrisyon riski altında olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri.

Özellik - Altta Yatan Hastalık	Malnutrisyon riski altında (n:766)	Malnutrisyon riski altında değil (n:656)	p değeri
Yaş (yıl±SS)	71,2±9,4	59,9±7,8	0,004
Cinsiyet, kadın	432	328	0,215
Uzamış hastane yatış süresi	341 (%44,5)	174 (%26,5)	<0,001
Polifarmasi	183 (%23,8)	145 (%22,1)	0,011
Beyin Damar Hastalığı (n:639)	469 (%73,3)	170 (%26,7)	<0,001
Hareket Bozukluğu (n:219)	138 (%63)	81 (%37)	0,027
Demans (n:361)	265 (%73,4)	96 (%26,6)	<0,001
Epilepsi (n:112)	9 (%8)	103 (%92)	<0,001

SS: Standart sapma

Tablo 3. Malnutrisyon riski ile ilaç kullanım sayısı ve hastane yatış süresi ilişkisi.

Özellik	İlaç kullanım sayısı	Hastane Yatış Süresi
NRS-2002 skoru	$r:0,462^*$ $p<0,001$	$r:0,414^*$ $p<0,001$

* Pearson korelasyon testi.

Tartışma

Bir yıllık sürede merkezimizde nöroloji kliniğinde yatan 1422 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların %53,8'inin henüz hastane yatışı sırasında malnutrisyon riski altında olduğu görüldü. Malnutrisyon riski altındaki hastaların anlamlı olarak daha ileri yaştaki hastalar olduğu saptandı. Malnutrisyon riski altındaki hastaların daha uzun süre hastane yatışlarının olduğu ve polifarmasi ile malnutrisyon riskinin ilişkili olduğu saptandı.

Hastaneyatışında malnutrisyon prevalansının %20-62 arasında olduğu gösterilmiştir [8, 9]. Başvuru anında malnutrisyon tablosu olabileceği gibi normal nutrisyonel durumdaki hastalarda yatış süresince malnutrisyon gelişebilmektedir. Bu durum artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [10]. Bu nedenle, hastanede yatan hastaların rutin olarak malnutrisyon açısından taranması gerektiği önerilmektedir. NRS-2002, ESPEN tarafından da önerilen bir nutrisyonel tarama testidir [4]. Kilo kaybı, vücut kitle indeksi ve oral alımın yanı sıra hastalığın ciddiyetini sorgulayan ve yaşı da skorlamaya dahil eden bir sistemdir. NRS-2002 sisteminin amacı, yetersiz beslenmenin varlığını ve hastane ortamında yetersiz beslenme riskini tespit etmektir. Çalışmamıza alınan hastaların %53,8'i hastane yatışı sırasında malnutrisyon riski altında saptandı. Bu oran daha önce yapılan ve MNA (Mini Nutrisyonel Değerlendirme) ve SGA (Subjektif Global Değerlendirme) gibi testlerin kullanıldığı çalışmalardan daha yüksek bulundu [11-13]. NRS-2002 içeriği itibari ile malnutrisyon riskini saptamada daha hassas bir test olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak yalnızca Nöroloji Kliniği'nde ve görece daha yüksek yaşlardaki hastalarda yapıldığından malnutrisyon riskinin daha yüksek olarak saptandığı düşünülebilir. Elde edilen bu sonuç, özellikle ileri yaştaki hastaların takip edildiği kliniklerde olmak üzere hastaneye yatan tüm hastalarda beslenme durumu risk taraması yapılması önerisini güçlendirmektedir.

Yaş, malnutrisyon açısından önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda malnutrisyon riski altında saptanan hastaların anlamlı olarak daha ileri yaştaki hastalar olduğu görüldü. Pirlich ve ark. [11] tarafından yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda malnutrisyon prevalansı %43

olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada en yüksek malnutrisyon prevalansı geriatri departmanında saptanmıştır. Bir başka çalışmada 70 yaşın üzerindeki hastalarda malnutrisyon sıklığı %38,2 olarak daha genç hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [14]. İnsanlar yaşlandıkça birçok fizyolojik, sosyal ve psikolojik değişiklik meydana gelmekte ve bu da yaşlıları yetersiz beslenmeye karşı savunmasız hale getirmektedir [15]. İleri yaştaki hastalarda malnutrisyonun yüksek prevalansı göz önüne alındığında, hastanede yatan yaşlı hastaların rutin ve periyodik beslenme değerlendirmesi, uygun beslenme tedavisinin başlangıç aşaması olarak zorunludur. Merkezimizde hastaneye yatan tüm hastalara Sağlık Bakanlığı kalite standartları gereği NRS-2002 skorlaması rutin olarak uygulanmaktadır. Bu sayede henüz yatışın ilk aşamasında malnutrisyon riski altında olan hastalar saptanabilmekte ve uygun beslenme düzenlemesi yapılabilmektedir. NRS-2002 bir tarama testi olarak yalnızca risk altındaki hastaları saptayabilmektedir. Bununla birlikte özellikle yaşlı hastalarda da kullanımı önerilen MNA ve SGA gibi testler de ek olarak uygulanarak malnutrisyonun daha etkin yönetimi sağlanabilir.

Çalışmamızda ilaç kullanım sayısının malnutrisyon riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görüldü. Hastanede yatan hastalar arasında polifarmasi prevalansı %20-60 arasında değişmektedir [16-18]. Polifarmasi ve malnutrisyon, polimorbidite, ileri yaş ve kronik hastalık süresi ile ilişkili olduğundan polifarmasinin malnutrisyona katkısını belirlemek güçtür. Bu nedenle polifarmasi ve malnutrisyon ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. İlaçlar, besin alımı, emilimi ve metabolizmasını doğrudan etkilemektedir. İlaç kullanımından beklenen olumlu etkiler yanında bazı ilaçlar iştah kaybı, dispepsi, bulantı, disfaji, diyare ve konstipasyon gibi yan etkileri nedeni ile beslenme eksikliğine neden olabilmektedir [19, 20]. Bu durum da malnutrisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu yan etkiler ayrıca genellikle hali hazırda mevcut olan subklinik beslenme eksikliklerini veya özellikle yaşlılarda düşük enerji alımını şiddetlendirmektedir. Yaşlanma ile ilaç tedavisine ihtiyaç duyulan hastalıklar artmakta, bu durum polifarmasi prevalansının da artmasına neden olmaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada yaşlı popülasyonda kilo kaybı ile polifarmasi ilişkili

bulunmuştur [21]. Çalışmamızda polifarmasi ve malnutrisyon riski ile ilişkili elde ettiğimiz veriler, literatürde sosyodemografik faktörler ve sağlık durumu göstergelerinin düzeltilmesinden sonra ilaç kullanım sayısı ile malnutrisyon riskinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur [22, 23]. Bununla birlikte, büyük olasılıkla ilaçların beslenme durumu üzerindeki etkisi, sadece yüksek miktarda ilaç kullanıldığında önemlidir. Belirli ilaç gruplarının beslenme durumu üzerindeki rolünü açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Malnutrisyon, hastalarda birçok klinik sonucu da etkilemektedir [1, 24]. Malnutrisyonun iyileşme, hastalık komplikasyonları ve mortalite üzerine olan olumsuz etkileri bilinmektedir [25]. Birçok çalışmada malnutrisyon riski ile uzamış hastane yatışı arasındaki ilişki gösterilmiştir [26-28]. Çalışmamızda malnutrisyon riski altındaki hastalarda, malnutrisyon riski olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun hastane yatış süreleri saptandı. Ayrıca malnutrisyon tarama skoru ile hastane yatış süresi ilişkili bulundu. Malnutrisyon bu nedenle hem doğrudan hem de dolaylı olarak sağlık harcamalarındaki artış ile ilişkilidir. Bir çalışmada malnutrisyon hastanede kalış süresinde uzama ve 90 günlük sağ kalım oranlarının düşmesi ile ilişkili bulunmuştur [14]. Bununla birlikte bazı çalışmalar malnutrisyonu olan hastalar için yeterli beslenme tedavisinin hastanede kalış süresini, bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan komplikasyonları ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir [29-31].

Nörolojik hastalıklarda beslenme durumunun değerlendirildiği birçok çalışma, demans, Parkinson Hastalığı ve inme gibi nörolojik hastalıklar ile malnutrisyon ilişkisini göstermiştir [32-34]. Ancak özellikle klinikte takibi gerekebileen bu hastalar ile ilgili unutulmaması gereken, hastaların henüz hastaneye yatış sırasında malnutrisyon tablosunda olabilecekleridir. Çalışmamızda, beyin damar hastalıkları, hareket bozuklukları ve/veya demans hastalıkları bulunan hastaların hastane yatışı sırasında anlamlı olarak malnutrisyon riski altında oldukları saptandı. Yapılan bir çalışmada Nöroloji Kliniği'nde yatan hastalarda malnutrisyon oranı, yatış anında %41, on günlük yatış sonrasında %79 olarak saptanmıştır [35]. Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada malnutrisyonda ve malnutrisyon riski altındaki

hasta oranı %67 olarak bulunmuştur [33]. Aynı çalışmada nutrisyonel destek ve takip sonrasında hastalık motor ve non-motor özellikleri ile yaşam kalitesi skorlarında anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Kronik nörolojik hastalıklarda %40-84 arasında görülebilen orofarengeal disfaji de [36] henüz yatış anında bile var olabilen malnutrisyonun zamanla derinleşmesine olumsuz katkı sağlayabilmektedir. Elde ettiğimiz veriler literatürdeki birçok çalışma ile birlikte değerlendirildiğinde kronik nörolojik hastalıklarda malnutrisyon riski ve nutrisyonel durumun önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Malnutrisyonun iyi bilinen tıbbi ve ekonomik etkilerine rağmen, hastanede yatan hastaların beslenme durumunun tıbbi personel tarafından sıklıkla değerlendirilmediği ve hastalarda vücut kitle indeksi hesaplanması gibi basit tanı işlemlerinin bile yapılmadığı bilinmektedir [25, 37]. Bu nedenle, tüm hastaneler, yetersiz beslenme riski olan veya olmayan hastaları tanımlamak için bir beslenme taraması programı uygulamalıdır [38, 39]. Ayrıca, bu hastalar yüksek riskli hastaları değerlendirebilecek ve uygun beslenme tedavisi sağlayabilecek multidisipliner bir beslenme destek ekibi tarafından da takip edilmelidir [31].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezde ve retrospektif olarak yapılmıştır. Ayrıca malnutrisyon riski altında saptanan hastalara uygulanan beslenme desteği programı ve sonuçları değerlendirilememiştir. Çalışmamız Nöroloji Kliniği'nde yatan hastalarda malnutrisyon riskinin değerlendirildiği en geniş çaplı çalışma olmakla birlikte sonuçların genellenebilirliği açısından beslenme desteğinin klinik sonuçlara etkisinin de değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak, özellikle ileri yaşta ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalar malnutrisyon açısından yakından takip edilmelidir. Henüz hastane yatışında bile mevcut olabilen malnutrisyonun, tanımlanması ve yönetilmesi için klinisyenler tarafından çaba harcanmalıdır. Eğitim programları ile beslenme durumu taramasında ve değerlendirmesinde hekim, hemşire ve diğer profesyonellerin farkındalığını arttırmaya yönelik çaba gösterilmelidir. En önemlisi, malnutrisyonun yaşlanma sürecinin veya altta yatan hastalıkların kaçınılmaz bir

sonucu olmadığı, ancak aktif yönetim gerektiren spesifik bir hastalık olduğu kabul edilmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: Prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:514-527. <https://doi.org/10.3390/ijerph8020514>
- Allard JP, Keller H, Jeejeebhoy KN, et al. Decline in nutritional status is associated with prolonged length of stay in hospitalized patients admitted for 7 days or more: A prospective cohort study. *Clin Nutr* 2016;35:144-152. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.009>
- Jebb SA. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. J. P. McWhirter and C. R. Pennington *BMJ* 1994;308:945-948. *Clin Nutr* 1994;13:267-268.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-421.
- Anthony PS. Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2008;23:373-382. <https://doi.org/10.1177/0884533608321130>
- Fillit HM, Futterman R, Orland BI, et al. Polypharmacy management in Medicare managed care: Changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews. *Am J Manag Care* 1999;5:587-594.
- Jyrkka J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:514-522. <https://doi.org/10.1002/pds.2116>
- Edington J, Boorman J, Durrant ER, et al. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr* 2000;19:191-195. <https://doi.org/10.1054/clnu.1999.0121>
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: The Brazilian national survey (IBRANUTRI): A study of 4000 patients. *Nutrition* 2001;17:573-580.
- Velasco C, Garcia E, Rodriguez V, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: A multicentre study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:269-274. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.243>
- Pirlich M, Schütz T, Norman K, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006;25:563-572. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.03.005>
- Naber THJ, Schermer T, de Bree A, et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1232-1239. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.5.1232>
- Sacks GS, Dearman K, Replogle WH, Cora VL, Meeks M, Canada T. Use of subjective global assessment to identify nutrition-associated complications and death in geriatric long-term care facility residents. *J Am Coll Nutr* 2000;19:570-577.
- Kang MC, Kim JH, Ryu SW, et al. Prevalence of malnutrition in hospitalized patients: A multicenter cross-sectional study. *J Korean Med Sci* 2018;33:e10. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e10>
- Vanderwee K, Clays E, Bocquaert I, Gobert M, Folens B, Defloor T. Malnutrition and associated factors in elderly hospital patients: A Belgian cross-sectional, multi-centre study. *Clin Nutr* 2010;29:469-476. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.013>
- Corsonello A, Pedone C, Corica F, Antonelli Incalzi R. Polypharmacy in the elderly patients at discharge from the acute care hospital. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3:197-203.
- Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, et al. Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharm World Sci* 2008;30:235-242. <https://doi.org/10.1007/s11096-007-9166-3>
- Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:733-741. <https://doi.org/10.1007/s00508-008-1089-z>
- Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003;15:i49-i59.
- Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. Errors in the medication process: Frequency, type, and potential clinical consequences. *Int J Qual Health Care* 2005;17:15-22. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzi015>
- Agostini JV, Han L, Tinetti ME. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1719-1723. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52467.x>
- Chen CCH, Tang ST, Wang C, Huang GH. Trajectory and determinants of nutritional health in older patients during and six-month post-hospitalisation. *J Clin Nurs* 2009;18:3299-3307. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.02932.x>
- Schilp J, Winjhoven HA, Deeg DJ, Visser M. Early determinants for the development of undernutrition in an older general population: Longitudinal aging study Amsterdam. *Br J Nutr* 2011;106:708-717. <https://doi.org/10.1017/S0007114511000717>

24. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.10.007>
25. Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K, Kristensen H, Wengler A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. *Clin Nutr* 2004;23:1009-1015. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.01.001>
26. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, et al. EuroOOPS study group. EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008;27:340-349. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.03.012>
27. Khalatbari-Soltani S, Marques-Vidal P. The economic cost of hospital malnutrition in Europe: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN* 2015;10:e89-e94. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2015.04.003>
28. Kondrup J, Johansen N, Plum LM, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002;21:461-468.
29. O'Flynn J, Peake H, Hickson M, Foster D, Frost G. The prevalence of malnutrition in hospitals can be reduced: Results from three consecutive cross-sectional studies. *Clin Nutr* 2005;24:1078-1088. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.08.012>
30. Johansen N, Kondrup J, Plum LM, et al. Effect of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk. *Clin Nutr* 2004;23:539-550. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2003.10.008>
31. Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. Critical role of nutrition in improving quality of care: An interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:482-497. <https://doi.org/10.1177/0148607113484066>
32. White H, Pieper C, Schmader K. The association of weight change in Alzheimer's Disease with severity of disease and mortality: A longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1223-1227.
33. Ongun N. Does nutritional status affect Parkinson's Disease features and quality of life? *PLoS one* 2018;13:e0205100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205100>
34. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke*. 1996;27:1028-1032.
35. Hafsteinsdóttir TB, Mosselman M, Schoneveld C, Riedstra YD, Kruitwagen CL. Malnutrition in hospitalised neurological patients approximately doubles in 10 days of hospitalisation. *J Clin Nurs* 2010;19:639-648. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.03142.x>
36. Clavé P, Terré R, de Kraa M, Serra M. Approaching oropharyngeal dysphagia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:119-131.
37. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994;308:945-948.
38. Khalatbari-Soltani S, Marques-Vidal P. Impact of nutritional risk screening in hospitalized patients on management, outcome and costs: A retrospective study. *Clin Nutr* 2016;35:1340-1346. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.012>
39. Omidvari AH, Vali Y, Murray SM, Wonderling D, Rashidian A. Nutritional screening for improving professional practice for patient outcomes in hospital and primary care settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005539.pub2>

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.08.2018 tarih ve 16 sayılı toplantısında görüşülerek etik açıdan sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Yarı kırsal alanda 6-14 yaş grubu çocuklarda obezite sıklığı ve ilişkili faktörler

Obesity prevalence and associated factors in children at 6-14 years of age in a semi-rural area

Ahmet Ergin, Nurhan Meydan Acımiş, Caner Özdemir, Betül Akbay, Yeşim Kınacı Çimen, Nurullah Uzuner, Umut Demirenden

Gönderilme tarihi:15.02.2019

Kabul tarihi:22.08.2019

Özet

Amaç: Bu çalışmada Denizli İli Serinhisar İlçesi'nde bulunan ilkokul ve ortaokullarda öğrenim gören 6-14 yaş grubu çocuklardaki fazla tartıllık/obezite prevalansı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipteki bu araştırmanın evrenini Denizli İli Serinhisar İlçesi'ndeki devlet okullarında öğrenim gören tüm 6-14 yaş grubu öğrenciler oluşturmaktadır. Örneklem seçilmemiş olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden 1253 öğrenci (%82,4) üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Öğrencilerin anne-babalarına 26 soruluk bir anket formu uygulanmıştır. Vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri hesaplanmıştır. Beden kitle indeksi 5. persentil altında olanlar zayıf, 85. persentil ve üzeri ile 95. persentil altı olanlar fazla tartılı ve 95. persentil ve üzeri olanlar obez olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Öğrencilerin %4'ü zayıf, %16'sı fazla tartılı ve %12'si obezdir. Erkeklerin fazla tartılı/obez olma durumu (%17,7 ve %15,2) kızlara (%13,3 ve %9,2) göre ($p=0,004$); annesi fazla tartılı/obez olanların fazla tartılı/obez olma durumu (%17,6 ve %16,7) annesi normal tartılı olanlara (%12,2 ve %6,8) göre ($p<0,001$); babası fazla tartılı/obez olanların fazla tartılı/obez olma durumu (%17,2 ve %15,5) babası normal tartılı olanlara (%9,8 ve %4,8) göre ($p<0,001$) ve doğum kilosu yüksek olanların fazla tartılı/obez olma durumu (%22 ve %15,9) doğum kilosu normal olanlara (%13,6 ve %11,3) göre ($p<0,001$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuçlar: Araştırmaya katılan 6-14 yaş arasındaki yaklaşık her üç çocuktan biri fazla tartılı veya obezdir. Fazla tartıllık/obezite; erkeklerde, anne veya babası fazla tartılı/obez olanlarda ve doğum kilosu yüksek olanlarda daha fazladır.

Anahtar Kelimeler: Beden kitle indeksi, çocuk, fazla tartılı, kırsal, obezite.

Ergin A, Meydan Acımiş N, Özdemir C, Akbay B, Kınacı Çimen Y, Uzuner N, Demirenden U. Yarı kırsal alanda 6-14 yaş grubu çocuklarda obezite sıklığı ve ilişkili faktörler. Pam Tıp Derg 2019;12:475-484.

Abstract

Purpose: The aim of this study is to determine the overweight/obesity prevalence and the influencing factors in the primary and middle school students between the ages of 6-14 in Denizli Serinhisar district.

Material and Methods: The universe of this cross-sectional study consists of students between 6-14 years of age who are studying at all public schools in the Denizli province of Serinhisar. The sample was not selected and it is aimed to reach to cover the whole of the universe. A questionnaire consisting of 26 questions was prepared for the parents of the children. The study was completed with 1253 (%82.4) students. The body weights determined by the investigator's measurements. Body Mass Indexes were calculated by dividing the body weight by the squared of height. The obtained body mass indexes were evaluated. Those with body mass index below the 5th percentile was considered underweight, those with between ≥ 85 th and < 95 th percentile, overweight, and those with ≥ 95 th percentile, obese.

Results: Four percent of the students were found to be underweight, 16% overweight and 12% obese. Overweight/obesity in boys (17.7% and 15.2%) comparing with girls (13.3% and 9.2%) ($p=0.004$); in children

Ahmet Ergin, Prof.Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: aergin@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-5236-7507)

Nurhan Meydan Acımiş, Doç.Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e- posta: nmeidanacimis@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-9616-1033)

Caner Özdemir, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e- posta: canerozdemir88@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2940-8694) (Sorumlu yazar)

Betül Akbay, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e- posta: betulakbay@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4424-2063)

Yeşim Kınacı Çimen, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e- posta: yeg13132@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-7066-1299)

Nurullah Uzuner, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, DENİZLİ, e- posta: nurullahuzuner38@gmail.com (orcid.org/0000-0001-6058-3330)

Umut Demirenden, Dr. Denizli İl Sağlık Müdürlüğü Serinhisar İlçe Entegre Devlet Hastanesi Başhekimliği, DENİZLİ, e- posta: umut.demirenden@saglik.gov.tr (orcid.org/0000-0001-7405-5897)

with overweight/obese mother (17.6% and 16.7%) comparing with normal weight mothers (12.2% and 6.8%) ($p<0.001$); in children with overweight/obese father (17.2% and 15.5%) comparing with normal weight father (9.8% and 4.8%) ($p<0.001$); in children with high birth weight (22.0% and 15.9%) comparing with normal birth weight (13.6% and 11.3%) ($p<0.001$) were found to be statistically high.

Conclusions: In this study, one out of every three children were overweight or obese. Overweight/obesity were higher in boys, in mothers or fathers overweight/obese and in those with high birth weight.

Key Words: Body mass index, child, obesity, overweight, rural.

Ergin A, Meydan Acımıs N, Ozdemir C, Akbay B, Kınacı Cimen Y, Uzuner N, Demireriden U. Obesity prevalence and associated factors in children at 6-14 years of age in a semi-rural area. Pam Med J 2019;12:475-484.

Giriş

Obezite, vücut sağlığını etkileyebilecek şekilde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır [1]. Her yaş grubunda sık görülen sağlık sorunlarından biri olan obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkeyi ve ülkemizi epidemik boyutlarda etkilemekte; küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır [2, 3]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 yılı verilerine göre dünyada 5-19 yaş grubundaki 340 milyon çocuk fazla tartılı/obezdir [4]. Sağlık Bakanlığı 2013 yılı verilerine göre, Türkiye'deki 7-8 yaş arası çocukların %2,1'i zayıf, %14,2'si fazla tartılı ve %8,3'ü obezdir [5]. Dünyada 5-19 yaş arası fazla tartılılık/obezite prevalansı yıllar içinde artış göstermiş; 1975'te %4 iken 2016'da %18'in üzerine çıkmıştır [6]. Türkiye'de de çocuk ve adolesan (5-19) yaş grubu fazla tartılılık/obezite prevalansı 1975'te %4,6 ve %5 iken giderek artan bir eğilim göstererek 2016'da %29,5 ve %11,5'e ulaşmıştır [7].

Çocuklarda obezitenin gelişiminde genetik ve hormonal faktörlerin yanı sıra beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sosyoekonomik, sosyokültürel ve psikolojik faktörler etkili olmaktadır [8, 9]. Obezite gelişiminde ailelerin de payı büyüktür. Özellikle yiyecek tercihi, eve alınan gıdaların türü, yemek saati alışkanlıkları (TV karşısında yemek yemek vb.), ailede fazla tartılı/obez birey olma durumunu etkilemektedir [10, 11].

Çocukluk çağında fazla kiloya sahip olmak fiziksel, sosyal ve psikolojik sağlık üzerinde eş zamanlı ve uzun süreli olumsuz etkiler oluşturur. Obezite fiziksel sağlığı etkilemekte ve çocukta astım, uyku apnesi, kemik ve eklem sorunları, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve kalp hastalığı gibi sorunlara yol açmaktadır [12-14]. Obez çocuklar, normal tartılı çocuklara göre

daha fazla zorbalığa uğramakta ve sosyal izolasyon, depresyon ve düşük benlik saygısı riski taşımaktadır. Bu da çocuğun psikolojik ve sosyal sağlığını önemli ölçüde bozmaktadır [15-17].

Okul yılları çocuğun ev ortamından ayrılarak toplum yaşamına ilk kez girdiği zaman dilimidir. Beslenme alışkanlıklarının temelini de atıldığı bu dönemde kazanılabilecek yanlış beslenme ve yaşam tarzı davranışlarının ileride düzeltilmesi de zor olacaktır. Bu nedenle okul dönemindeki çocukların, fazla tartılı ya da obez olma durumlarının ve alta yatan faktörlerin erken dönemde tespit edilmesi, gerekli önlemlerin alınabilmesi ve müdahalelerin planlanması açısından kritik önem taşır.

Bu çalışma Denizli İli Serinhisar İlçesi'nde bulunan ilk ve ortaöğretim kurumlarında öğrenim gören 6-14 yaş çocuklardaki fazla tartılılık/obezite prevalansı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem

Kesitsel tipteki araştırmanın evrenini Denizli İli Serinhisar İlçesi'ndeki devlet okullarında öğrenim gören 6-14 yaş grubu öğrenciler oluşturmaktadır. Örneklem seçilmemiş olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırma bölgesindeki 13 devlet okulunun 7'si ilkökul ve 6'sı ortaokuldur. Evreni oluşturan 1521 kişiden; 73'ü izinli veya devamsız olması, 195'i de araştırmaya katılmak istememesi ya da anketinin geri dönmemesi nedeniyle analize dahil edilmemiştir.

Araştırmaya katılan çocukların anne babalarına tıp yazını taranarak araştırmacılar tarafından oluşturulan 26 soruluk bir anket formu uygulanmıştır. Yirmi soru ile çocuk ve ailenin sosyodemografik özellikleri, ailedeki bireylerin boy-ağırlıkları ve kronik hastalık

varlığı; altı soru ile çocuğun beslenme bilgileri sorgulanmıştır. Veriler 28 Kasım-07 Aralık 2017 tarihleri arasında toplanmıştır. Araştırmaya başlamadan önce bir pilot araştırma yapılmış olup veriler analize dahil edilmiştir.

Ölçüm öncesi çocukların tartıları üzerlerindeki kalın giysiler ve ayakkabılar çıkartılarak kilogram cinsinden ve boyları uzunluğu esnemeyen mezuralar kullanılarak santimetre cinsinden ölçülmüştür. Öğrencilerin beden kitle indeksleri (BKİ) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) "Children's Body Mass Index Group Calculator" aracılığıyla hesaplanmıştır. Referans değerler 5. persentil (p) altı zayıf; 5. persentil ve üstü ile 85. persentil altı arası normal, 85. persentil ve üstü ile 95. persentil altı arası fazla tartılı ve 95. persentil ve üstü obez olarak kabul edilmiştir [18]. Anne ve babaların BKİ'leri; 18,5 altı zayıf, 18,5 ve üstü ile 25 altı normal, 25 ve üstü ile 30 altı fazla tartılı ve 30 ve üstü obez olarak sınıflandırılmıştır [19].

Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (14.11.2017/15), Denizli İl Sağlık Müdürlüğü'nden ve Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izinler ile çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinden onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 17,0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde ve ortalamalar verilmiş, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, fazla tartılılık/obezite ile ilişkili bağımsız faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi (backward) kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya 1253 (%82,4) öğrenci katılmıştır. Öğrencilerin yaş ortalaması (\pm SS) $9,8 \pm 2,1$ yıl olup %51,8'i kızdır. Öğrencilerin %50,8'i ilkokulda öğrenim görmektedir. Annelerin %51,9'u ortaokul mezunu ve üzeri öğrenim düzeyindedir. Annelerin %75,2'si ev hanımı, %14,7'si işçidir ve %9,9'u ise diğer iş gruplarında çalışmaktadır. Annelerin %57'si

fazla tartılı/obez, %41,1'i normal kilolu ve %1,9'u zayıftır. Babaların %54,4'ü ilkokul mezunu ve altı öğrenim düzeyindedir. Babaların %36,7'si işçi, %35'i esnaftır ve %28,7'si diğer meslek gruplarında çalışmaktadır. Babaların %72,5'i fazla tartılı/obez, %27,1'i normal kilolu ve %0,4'ü zayıftır. Öğrencilerin %8,5'i düşük (<2500 gram), %64,7'si normal (2500-3500 gram) ve %26,8'i yüksek doğum ağırlıklıdır (>3500 gram). Yüzde 79,7'si üç öğün yemek yemektedir. Öğrencilerin %37,7'si kahvaltıyı, %20,4'ü öğle yemeğini ve %9,7'si ise akşam yemeğini atlamaktadır. Öğün aralarında yiyecek/içecek atıştırma durumları sorusuna ebeveynlerin %21,5'i hiç/nadiren, %54,4'ü bazen ve %25,5'i ise sıkça/çok sık yanıtını vermiştir. Öğün aralarında en çok tükettiği belirtilen yiyecek/içecekler %76,4 ile sebze/meyve ve %60,2 ile bisküvi, kek vb. şekerli yiyeceklerdir (Tablo 1).

Katılımcıların %15,4'ü fazla kilolu iken %12,1'i obezdir. Kız öğrencilerin %13,3'ü fazla tartılı ve %9,2'si obez; erkeklerin ise %17,7'si fazla tartılı ve %15,2'si obezdir ($p < 0,001$). Ebeveyn öğrenim düzeyi ile çocukların BKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, ortaokul ve üzeri öğrenim düzeyine sahip anne babaların çocuklarında fazla tartılılık/obezite sıklığı daha fazladır ($p > 0,05$). Annesi fazla tartılı/obez olanların %34,3'ünde ve babası fazla tartılı/obez olanların %32,7'sinde fazla tartılılık/obezite saptanmıştır ($p < 0,001$). Doğum kilosu düşük olanların %18,2'si, normal olanların %27'si, yüksek olanların %45,6'sı fazla tartılı veya obezdir ($p < 0,001$) (Tablo 2). Cinsiyete göre doğum kilosu ile fazla tartılılık ve obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, her iki cinsiyette de yüksek doğum ağırlığında olanlarda fazla tartılılık ve obezite daha sıktır ($p < 0,001$).

Erkek çocukların kızlara göre ($p = 0,004$); annesi fazla tartılı/obez olanların annesi normal tartılı olanlara göre ($p < 0,001$); babası fazla tartılı/obez olanların babası normal tartılı olanlara göre ($p < 0,001$) ve doğum kilosu yüksek olanların doğum kilosu normal olanlara göre ($p < 0,001$) istatistiksel olarak fazla tartılı/obez oldukları bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.

Değişkenler	n*	%
Cinsiyet		
Kız	649	51,8
Erkek	604	48,2
Yaş		
6	45	3,6
7	176	14,0
8	194	15,5
9	172	13,7
10	156	12,5
11	184	14,6
12	154	12,3
13	140	11,2
14	32	2,6
Okul		
İlkokul	636	50,8
Ortaokul	617	49,2
Annenin yaşı		
23-30	228	21,2
31-40	687	63,8
≥41	161	15,0
Annenin öğrenim düzeyi		
Okuryazar değil	21	1,7
Okuryazar	19	1,6
İlkokul mezunu	556	44,9
Ortaokul mezunu	317	25,6
Lise mezunu	268	21,7
Yüksekokul-fakülte mezunu	56	4,5
Annenin işi		
Ev hanımı	936	75,3
İşçi	183	14,8
Diğer	125	9,9
Annede kronik hastalık		
Var	137	11,1
Yok	1097	88,9
Anne beden kitle indeksi (BKİ)**		
Zayıf	22	1,9
Normal	480	41,1
Fazla tartılı	463	39,6
Obez	203	17,4
Babanın yaşı		
26-35	216	20,9
36-45	649	62,9
≥46	167	16,2
Babanın öğrenim düzeyi		
Okuryazar değil	9	0,7
Okuryazar	10	0,8
İlkokul mezunu	648	52,9
Ortaokul mezunu	267	21,8
Lise mezunu	212	17,4
Yüksekokul-fakülte mezunu	79	6,4

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (devamı).

Babanın işi		
İşçi	445	36,8
Esnaf	424	35,1
Diğer	338	28,1
Baba Beden Kitle İndeksi (BKİ)**		
Zayıf	5	0,4
Normal	310	27,1
Fazla tartılı	543	47,4
Obez	288	25,1
Kardeş sahibi olma durumu		
Var	1181	96,9
Yok	38	3,1
Kardeş sayısı		
1	535	45,3
2	523	44,3
3	101	8,6
4 ve üzeri	22	1,8
Doğum kilosu***		
Düşük	99	8,5
Normal	974	83,2
Yüksek	98	8,4
Anne sütü alma durumu		
Evet	1206	98,0
Hayır	24	2,0
Anne sütü alma süresi		
<6 ay	101	8,6
6-24 ay	1007	85,3
≥24 ay	72	6,1
Öğün sayısı		
1	5	0,4
2	59	4,9
3	969	79,7
4 ve üzeri	183	15,0
Kahvaltı		
Bazen atlar	365	29,7
Sık sık atlar	98	8,0
Düzenli yapar	767	62,3
Öğle yemeği		
Bazen atlar	223	18,3
Sık sık atlar	26	2,1
Düzenli yapar	969	79,6
Akşam yemeği		
Bazen atlar	105	8,6
Sık sık atlar	13	1,1
Düzenli yapar	1106	90,4
Öğün arası yeme davranışı		
Hiç	60	4,8
Nadiren	207	16,7
Bazen	668	54,0
Sıkça	239	19,3
Çok sık	64	5,2

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (devamı).

Öğün aralarında tüketilen yiyecek/ içecek****		
Meyve-sebze	930	74,6
Bisküvi, kek vb. şekerli yiyecekler	749	60,2
Süt/ayran	530	42,5
Meyve suyu	500	40,2
Kola, gazoz vb. şekerli ve gazlı içecekler	242	19,4
Sandviç, tost, hamburger	211	16,9
Katılımcı BKİ*****		
Zayıf	54	4,3
Normal	854	68,2
Fazla tartılı	193	15,4
Obez	152	12,1

*Araştırmaya toplam 1253 kişi katılmış olup yanıtlanmayan sorular olması nedeniyle değişkenlerde sayısal farklılıklar bulunmaktadır.

**Ebeveyn beden kitle indeksleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre zayıf (<18,5), normal (³18,5–<25), fazla tartılı (≥25–<30) ve obez (³30,0) olarak kabul edilmiştir.

***Doğum kilosu; düşük (<2500 gr), normal (≥2500-<4000 gr), yüksek (³4000 gr) olarak kabul edilmiştir.

****Birden fazla seçenek işaretlenebilmektedir.

*****Katılımcı beden kitle indeksleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) 2-20 yaş grubu çocuklar için sınıflamasına göre zayıf (<5p), normal (≥5p-85p<), fazla tartılı (≥85p-95p<) ve obez (≥95p) şeklindedir.

Tablo 2. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin beden kitle indeksi persentil kategorilerine göre dağılımı.*

Değişkenler	Zayıf n (%)	Normal n (%)	Fazla kilolu n (%)	Obez n (%)	p
Yaş					
6	2 (4,4)	33 (73,4)	4 (8,9)	6 (13,3)	0,064
7	5 (2,8)	131 (74,5)	25 (14,2)	15 (8,5)	
8	5 (2,6)	131 (67,5)	37 (19,1)	21 (10,8)	
9	4 (2,3)	126 (73,3)	24 (14,0)	18 (10,4)	
10	7 (4,5)	111 (71,2)	20 (12,8)	18 (11,5)	
11	15 (8,2)	112 (60,8)	35 (19,0)	22 (12,0)	
12	4 (2,6)	97 (63,0)	25 (16,2)	28 (18,2)	
13	9 (6,4)	92 (65,7)	17 (12,1)	22 (15,8)	
14	3 (9,3)	21 (65,6)	6 (18,8)	2 (6,3)	
Cinsiyet					
Kız	25 (3,9)	478 (73,6)	86 (13,3)	60 (9,2)	<0,001
Erkek	29 (4,8)	376 (62,3)	107 (17,7)	92 (15,2)	
Okul					
İlkokul	17 (2,7)	451 (70,9)	100 (15,7)	68 (10,7)	0,008
Ortaokul	37 (6,0)	403 (65,3)	93 (15,1)	84 (13,6)	
Anne eğitim düzeyi					
İlkokul ve altı	22 (3,7)	409 (68,6)	86 (14,4)	79 (13,3)	0,382
Ortaokul ve üzeri	32 (5,0)	432 (67,4)	105 (16,4)	72 (11,2)	
Baba eğitim düzeyi					
İlkokul ve altı	39 (4,2)	42 (68,7)	147 (15,8)	106 (11,3)	0,553
Ortaokul ve üzeri	13 (4,5)	192 (66,0)	44 (15,1)	42 (14,4)	
Anne BKİ**					
Zayıf/Normal	28 (5,6)	379 (75,5)	61 (12,2)	34 (6,7)	<0,001
Fazla tartılı/Obez	23 (3,5)	415 (62,3)	117 (17,6)	111 (16,6)	
Baba BKİ**					
Zayıf/Normal	27 (8,6)	242 (76,8)	31 (9,8)	15 (4,8)	<0,001
Fazla tartılı/Obez	24 (2,9)	535 (64,4)	143 (17,2)	129 (15,5)	

Tablo 2. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin beden kitle indeksi persentil kategorilerine göre dağılımı.* (devamı)

Öğün sayısı					
1-2	4 (6,3)	42 (65,6)	10 (15,6)	8 (12,5)	0,073
3	41 (4,2)	664 (68,5)	139 (14,4)	125 (12,9)	
4 ve daha fazla	7 (3,8)	117 (63,9)	43 (23,6)	16 (8,7)	
Kahvaltı atlama durumu					
Evet	17 (3,7)	303 (65,4)	74 (16,0)	69 (14,9)	0,143
Hayır	37 (4,8)	30 (69,1)	117 (15,3)	83 (10,8)	
Öğle yemeği atlama durumu					
Evet	14 (5,6)	177 (71,2)	31 (12,4)	27 (10,8)	0,276
Hayır	39 (4,0)	652 (67,3)	158 (16,3)	120 (12,4)	
Akşam yemeği atlama durumu					
Evet	6 (5,1)	85 (72,0)	9 (7,6)	18 (15,3)	0,079
Hayır	47 (4,2)	748 (67,6)	181 (16,4)	130 (11,8)	
Öğün arası yeme davranışı					
Evet	34 (3,5)	662 (68,2)	158 (16,3)	117 (12,0)	0,072
Hayır	18 (6,7)	181 (67,9)	34 (12,7)	34 (12,7)	
Doğum kilosu***					
Düşük	11 (11,1)	70 (70,7)	9 (9,1)	9 (9,1)	<0,001
Normal	38 (3,9)	673 (69,1)	146 (15,0)	117 (12,0)	
Yüksek	2 (2,0)	51 (52,0)	26 (26,5)	19 (19,5)	
Anne sütü alma süresi					
<6 ay	6 (5,9)	67 (66,3)	14 (13,9)	14 (13,9)	0,743
6-24 ay	41 (4,1)	692 (68,7)	154 (15,3)	120 (11,9)	

*Araştırmaya toplam 1253 kişi katılmış olup yanıtlanmayan sorular olması nedeniyle değişkenlerde sayısal farklılıklar bulunmaktadır.

**Beden kitle indeksleri Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre zayıf (<18,5), normal (<18,5-<25), fazla tartılı (≥25-<30), obez (≥30,00) olarak kabul edilmiştir.

***Doğum kilosu; düşük (<2500 gr), normal (≥2500-<4000 gr), yüksek (≥4000 gr) olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3. Fazla tartılı/obez olma durumunu etkileyen faktörler*

	Odds Ratio (OR)	%95 Güven Aralığı	p Değeri
Erkek (kız çocuklarına göre)	1,53	1,16-2,03	0,002
Anne fazla tartılı/obez (annesini zayıf/normal kilolu olanlara göre)	1,85	1,38-2,48	<0,001
Baba fazla tartılı/obez (babası zayıf/normal kilolu olanlara göre)	2,48	1,72-3,56	<0,001
Yüksek doğum ağırlığı (≥4000 gr) (normal doğum ağırlığına göre)	2,63	1,65-4,19	<0,001

*Modele yaş, cinsiyet, anne ve baba BKİ kategorisi ve doğum ağırlığı dahil edilmiş olup lojistik regresyon analizi (backward) yapılmıştır.

Tartışma

Araştırmamıza göre 6-14 yaş grubundaki yaklaşık her üç çocuktan biri fazla tartılı/obezdir. Fazla tartılılık/obez olma durumu, çocukluk yaşlarında erkeklerde daha sık görülmektedir. Yurtdışında yapılan çalışmalarda fazla tartılılık/obezite sıklığının %29 ila %34 arasında olduğu bildirilmiştir [20-22]. Ülkeler arası bu farklılık etnik, sosyoekonomik ve sosyokültürel faktörlerden kaynaklandığı gibi beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının da ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermesinden kaynaklanabilir [23-25]. Celmeli ve arkadaşları [26] 2015 yılında Antalya'da 6-14 yaş grubu çocuklarda fazla kiloluluk/obezite sıklığını %33 olarak tespit etmişlerdir. Olaya ve arkadaşlarının 2010 yılında İtalya, Almanya, Hollanda, Romanya, Bulgaristan, Litvanya ve Türkiye'de yaptıkları araştırmalarında genel prevalans %20,9 olarak belirlenirken, Türkiye'de fazla kiloluluk prevalansı %21, obezite prevalansı %7,7 olarak tespit edilmiştir [27]. Ankara'da yapılan bir araştırmada 11-14 yaş grubu 4638 çocukta fazla tartılılık prevalansı %7,1 ve obezite prevalansı %5,9 olarak bulunmuş olup, bu değer araştırmamıza ve Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılmış olan diğer araştırmalara göre düşüktür [28]. Araştırmalar zaman açısından benzer olsa da prevalanslardaki bu farklılıklar benzer yaş gruplarında bölgesel ve toplumsal farklılıkların olabildiğini göstermektedir.

Araştırmaya katılan yaklaşık her beş kız çocuktan biri ve her üç erkek çocuktan biri fazla tartılı/obezdir. Tıp yazını fazla tartılı/obez olma durumunun çocukluk yaşlarında erkeklerde daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur. Çok merkezin katıldığı 2011 yılında yapılan bir araştırmada kızlarda fazla tartılılık/obezite prevalansı %27,4 iken erkeklerde %30,7 çıkmıştır [22]. Rao ve arkadaşları [29] Kanada'da bu sıklıkları sırasıyla %28,9 ve %33,3; Ayyıldız ve arkadaşları [30] %30,9 ve %38,6 olarak; Polat ve arkadaşları [31] ise %24,9 ve %30,3 olarak belirlemiştir. Dünyada ve Türkiye'de yıllar içinde fazla tartılılık/obezite prevalansı artsa da araştırmalar bu yaş grubu erkeklerdeki prevalansın kızlardaki prevalansa göre yüksek olduğunu göstermektedir.

Araştırmamızda anne veya babası fazla tartılı/obez olan çocuklarda fazla tartılılık/obezite sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde 7-9 yaş arası çocuklarda

obezite ile ilişkili faktörlerin değerlendirildiği bir araştırmada; çocuğun bakımından sorumlu kişinin fazla tartılı/obez olmasının, çocukta obezite riskini artıran bağımsız risk faktörlerinden biri olduğu, bakım verenin obez olmasının fazla kilolu olmasına göre riski daha da arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır [32]. 2011 yılında İran'da 12-14 yaş grubu çocuklarda yapılan diğer bir araştırmada da araştırmamıza benzer olarak anne/baba BKİ'sinin çocuk BKİ'si ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [22]. Çocukta fazla tartılı/obez olma durumunun, anne ve babanın fazla tartılı/obez olması ile ilişkili bulunması tüm aile bireylerinde benzer beslenme örüntüsünün, yeme içme davranışının, fiziksel aktivite ve ekran zamanının olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir [11].

Araştırmamızda doğum ağırlığının yüksek olmasının çocukluk döneminde fazla tartılılık/obezite riskini arttırdığı saptanmıştır. On iki ülkede 9-11 yaş grubu çocuklarda yapılan bir araştırmada yüksek doğum ağırlıklı çocuklarda (>4000 gr) obezite riski düşük doğum ağırlığında olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (OR:2,08; %95 GA:1,47-2,93) [33]. Leonard ve arkadaşları [25] doğum kilosunun çocuğun gelişimi boyunca vücut kompozisyonunu etkilediğini saptamışlardır. Benzer durum literatürde yer alan çalışmalarda da gösterilmiş olup; Barker hipotezine dayandırılarak fetal beslenmenin ileriki yaşamdaki bu etkiden sorumlu olabileceği öne sürülmüş, genetik faktörler ve benzer beslenme, fiziksel aktivite durumunun da çocukta obezite gelişimine neden olabileceği belirtilmiştir [34, 35].

Bölgedeki tüm ilk ve ortaöğretim kurumları araştırmaya dahil edilmiş olması ve katılım düzeyinin yüksekliği araştırmamızın güçlü yanlarıdır. Ayrıca fazla tartılılık/obezite durumu ile ilişkili olabilecek katılımcı özellikleri ve ailesel özellikler birlikte değerlendirilebilmiştir. Anket formlarının katılımcılara dağıtılıp aileleri tarafından doldurulduktan sonra geri toplanması anketöre bağlı taraf tutma olasılığını engellemiştir.

Araştırmamızın kısıtlılığı örneklemin altı yaşından küçük ve 14 yaşından büyük çocukları içermemesi ve kesitsel yöntemden kaynaklanan fazla tartılılık/obezite ile ilişkili faktörler arasında nedensel bir ilişki kurmanın mümkün olmamasıdır. Ayrıca yarı kırsal alanda ailelerin araştırmaya katılım oranını arttırmak için fazla tartılılık/obezite riskini arttıracabilecek diğer kafa

karıştırıcı faktörlere (çocuğun egzersiz durumu, ekran zamanı vs.) ait bilgi toplanmamıştır. Bunun yerine anne-babanın antropometrik verileri bir "proxy" olarak kullanılmıştır. Bu yaklaşımın dayanağı tıp yazınında anne-baba antropometrisinin çocuğun egzersiz, ekran zamanı ile yüksek korelasyon göstermesidir. Araştırmamızda da ailenin fazla tartıllık/obezite durumunun çocukların antropometrelerini etkilediği bulunmuştur [11].

Sonuç olarak, yarı kırsal alanda her üç çocuktan biri fazla kilolu veya obezdir. Fazla tartıllık /obezite; erkek çocuklarda, anne veya babası fazla tartılı/obez olanlarda ve doğum kilosu yüksek olanlarda daha yüksektir. Çocuklarda fazla tartıllık/obezite sıklığını azaltmaya yönelik müdahale programlarının geliştirilmesi ve yürürlüğe konması, müdahale programlarına ailelerin de dahil edilmesi ve konuyla ilgili farkındalığın artırılması, gebelik izlemleri sırasında anneye beslenmeye yönelik eğitim verilmesi, yüksek doğum ağırlığı ile doğan çocukların risk grubu olarak kabul edilmesi ve müdahalede önceliğin bu gruba verilmesi önem arz etmektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkileri bulunmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Obesity. Available at: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>. Erişim tarihi 29 Mayıs 2019. (Accessed May 29, 2019)
2. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril* 2017;107:833-839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.104>
3. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Available at: http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144108.pdf. Erişim tarihi 29 Mayıs 2019. (Accessed May 29, 2019)
4. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Erişim tarihi 29 Mayıs 2019. (Accessed May 29, 2019)
5. Türkiye çocukluk çağı (7-8 Yaş) şişmanlık araştırması (COSI-TUR) 2013. Available at: http://www.halksagligiens.hacettepe.edu.tr/cosi_tr-2014.pdf. Erişim tarihi 30 Mayıs 2019. (Accessed May 30, 2019)
6. World Health Organization (WHO). Growth reference data for 5-19 years. Available at: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/. Erişim tarihi 30 Mayıs 2019. (Accessed May 30, 2019)
7. Vicente-Rodríguez G, Rey-López J, MartínMatillas M, et al. Television watching, videogames, and excess of body fat in Spanish adolescents: The AVENA study. *Nutrition* 2008;24:654-662. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.03.011>
8. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Family Med Prim Care* 2015;4:187-192. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154628>
9. Xu S, Xue Y. Pediatric obesity: causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp Ther Med* 2016;11:15-20. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2853>
10. Boswell N, Byrne R, Davies PSW. Family food environment factors associated with obesity outcomes in early childhood. *BMC Obes* 2019;6:17. <https://doi.org/10.1186/s40608-019-0241-9>
11. Etsuko W, Jung SL, Katsumi M, Kiyoshi K. Clustering patterns of obesity-related multiple lifestyle behaviours and their associations with overweight and family environments: a cross-sectional study in Japanese preschool children. *BMJ Open* 2016;6:e012773. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012773>
12. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann NY Acad Sci* 2018;1411:166-183. <https://doi.org/10.1111/nyas.13602>
13. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: The health issue. *Obes Res* 2001;9:239-243. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.125>
14. Reilly J, Methven E, McDowell Z, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003;88:748-752. <https://doi.org/10.1136/adc.88.9.748>
15. Judge S, Jahns L. Association of overweight with academic performance and social and behavioral problems: An update from the early childhood longitudinal study. *J Sch Health* 2007;77:672-678. <https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2007.00250.x>
16. Davison KK, Birch LL. Weight status, parent reaction, and self-concept in five-year-old girls. *Pediatrics* 2001;107:46-53. <https://doi.org/10.1542/peds.107.1.46>
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Childhood obesity causes and consequences. Available at: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/causes.html>. Erişim tarihi 20 Ocak 2018. (Accessed January 20, 2018)
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Defining childhood obesity. BMI for children and teens. Available at: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html> Erişim tarihi 20 Ocak 2018. (Accessed January 20, 2018)
19. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Erişim tarihi 20 Ocak 2018. (Accessed January 20, 2018)

20. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311:806-814. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.732>
21. Cai Y, Zhu X, Wu X. Overweight, obesity, and screen-time viewing among Chinese school-aged children: National prevalence estimates from the 2016 Physical Activity and Fitness in China-The Youth Study. *J Sport Health Sci* 2017;6:404-409. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2017.09.002>
22. Shafaghi K, Shariff ZM, Taib MN, Rahman HA, Mobarhan MG, Jabbari H. Parental body mass index is associated with adolescent overweight and obesity in Mashhad, Iran. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014;23:225-231. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2014.23.2.11>
23. Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: Epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev* 2012;33:48-70. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0028>
24. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J Nutr* 2001;131:871-873. <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.871S>
25. Leonard SA, Petito LC, Rehkopf DH, Ritchie LD, Abrams B. Weight gain in pregnancy and child weight status from birth to adulthood in the United States. *Pediatr Obes* 2017;12:18-25. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12163>
26. Celmeli G, Curek Y, Arslan Gulden Z, et al. Remarkable increase in the prevalence of overweight and obesity among school age children in Antalya, Turkey, between 2003 and 2015. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11:76-81. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0108>
27. Olaya B, Moneta MV, Pez O, et al. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: A cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health* 2015;15:475. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1809-z>
28. Ercan S, Dallar YD, Önen S, Engiz Ö. Prevalence of obesity and associated risk factors among adolescents in Ankara, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:204-207. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.714>
29. Rao DP, Kropac E, Do MT, Roberts KC, Jayaraman GC. Childhood overweight and obesity trends in Canada. *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2016;36:194-98. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.36.9.03>
30. Ayyildiz TK, Kurtuncu M, Kulakci H, Celik S. Factors affecting the prevalence of obesity among primary school students in Turkey. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16:e17785. <https://doi.org/10.5812/ircmj.17785>
31. Polat M, Yıkılkan H, Aypak C, Görpelioğlu S. The relationship between BMI and blood pressure in children aged 7-12 years in Ankara, Turkey. *Public Health Nutr* 2014;17:2419-42. <https://doi.org/10.1017/S1368980014000846>
32. Honório RF, Costa Monteiro Hadler MC. Factors associated with obesity in Brazilian children enrolled in the school health program: A case-control study. *Nutr Hosp* 2014;30:526-34. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.3.7095>
33. Qiao Y, Ma J, Wang Y, et al. Birth weight and childhood obesity: A 12-country study. *Int J Obes Suppl* 2015;5:74-79. <https://doi.org/10.1038/ijosup.2015.23>
34. Kapral N, Miller SE, Scharf RJ, Gurka MJ, DeBoer MD. Associations between birthweight and overweight and obesity in school-age children. *Pediatr Obes* 2018;13:333-341. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12227>
35. Kang M, Yoo JE, Kim K, Choi S, Park SM. Associations between birth weight, obesity, fat mass and lean mass in Korean adolescents: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open* 2018;8:e018039. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018039>

Teşekkür: Katkılarından dolayı Uzm. Dr. Emel Dikbaş, intern doktorlar Canan Algan, Küpra Balban, Ahmet Canan, Gizem Çetinkaya, Ömer Osman Dağ, Yiğit Davutoğlu, Berfin Fidan, Abdulkadir İzci, Hatice Merve Kaçar, Taha Berkan Kadioğlu, Fatma Betül Kıvanç, Saffet Kocayığıt, Kerem Yiğithan Koçak, Barış Polatdemir, Hande Şendişçi, Rahmetullah Tezcan, Merve Türkaslan, Aykut Uçkun, Esra Uğur ve Abdulkadir Zengin'e teşekkürlerimizi sunarız.

Bu çalışma 2. Uluslararası 20. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde Kasım 2018 tarihinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (14.11.2017/15), Denizli İl Sağlık Müdürlüğü'nden ve Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izinler ile çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinden onam alınmıştır.

Diyare ilişkili hemolitik üremik sendromlu çocuk hastalarımız; bölgesel sıklık artışı ve klinik sonuçları

The pediatric patients with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome; increase of regional frequency and clinical outcomes

İlknur Girişgen, Selçuk Yüksel

Gönderilme tarihi:03.08.2019

Kabul tarihi:22.08.2019

Özet

Amaç: Hemolitik üremik sendrom (HÜS), akut böbrek hasarı, mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni üçlüsü ile karakterize bir tablodur. Şigatoksin üreten Escherichia coli (STEC) çocukluk çağındaki HÜS'ün en sık sebebidir. Yerel STEC gastroenterit salgınları, STEC ile ilişkili HÜS sıklığının artmasına neden olur. STEC ile ilişkili HÜS'ün sıklığının 2018'de arttığını gözlemledik. Bu çalışmanın amacı, HÜS'lü hastaların klinik özellikleri, tedavilerini sunmak ve diğer HÜS salgınları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde 2018 yılında ishal ile ilişkili hemolitik üremik sendrom tanısı alan 10 çocuğun verilerini geriye dönük olarak inceledik. Hastaların demografik bilgileri, ilk başvuru bulguları ve laboratuvar incelemeleri, son değerlendirme ve laboratuvar bulguları kayıt edildi.

Bulgular: Hastaların median yaş değeri 17 (10-108) ay olup dördü kız, altısı erkekti. Hastaların geliş zamanı mevsimsel özellik göstermiyordu. Altı hastada iyi pişirilmemiş et yeme şüphesi var idi. Beş hastada şigatoksin ya da verotoksin üreten E. Coli saptandı. Altı hastada diyaliz ihtiyacı oldu. Dört hastaya nörolojik tutulum ve şiddetli HÜS bulguları nedeniyle eculizumab tedavisi uygulandı. On hastanın yedisi tam olarak iyileşti, üç tanesi proteinüri nedeni ile ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü tedavisi almaktadır.

Sonuç: Çalışmamızda toplam 10 ishal ilişkili HÜS'lü hasta başarı ile tedavi edilmiştir. Erken renal replasman tedavisinin hastalığın prognozunda etkili olduğunu düşünmekteyiz. İlk başvuruda şiddetli anüri gelişen hastalarda dirençli proteinürinin komplikasyon olarak gelişebileceğini gözlemledik. Ek olarak nörolojik tutulumu olan ve seçilmiş şiddetli HÜS bulguları olan diyare ilişkili HÜS vakalarında eculizumab başarılı bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik üremik sendrom, çocuk.

Girişgen İ, Yüksel S. Diyare ilişkili hemolitik üremik sendromlu çocuk hastalarımız; bölgesel sıklık artışı ve klinik sonuçları. Pam Tıp Derg 2019;12:485-495.

Abstract

Purpose: The hemolytic uremic syndrome is characterized by the triad of acute kidney injury, microangiopathic hemolytic anemia, and thrombocytopenia. Shiga toxin producing E. Coli (STEC) the most common cause of hemolytic uremic syndrome in children. The local outbreak of STEC gastroenteritis results in an increased frequency of STEC related HUS. We observed that the frequency of STEC related HUS increased in 2018. The aim of this study is to present the clinical features and treatment of the patients with HUS and compare with that of other HUS outbreaks.

Materials and methods: We investigated retrospectively the data of 10 children diagnosed with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome in 2018 in our clinic. Demographic data, first admission findings and laboratory examinations, final evaluation and laboratory findings of the patients were recorded.

Results: The median age of patients was 17 (10-108) months and four were girls, six were boys. The time of admission the patients was not seasonal. Six patients were suspected of eating the meat which was not cooked enough. It was determined shiga toxin or verotoxin producing E. Coli in five patients. Six patients required dialysis. Eculizumab was used in four cases because of neurological complications and severe HUS symptoms. Seven out of ten patients have fully recovered, and three have been receiving ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors for proteinuria.

Conclusion: In our study, 10 patients with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome were treated successfully. We think that early renal replacement therapy is effective in the prognosis of the disease. We observed that persistent proteinuria may develop as a complication in patients who suffered from anuria as complaint in first admission. In addition, eculizumab may be a successful option in patients with neurological involvement and selected severe HUS symptoms.

Key Words: Hemolytic uremic syndrome, children.

İlknur Girişgen, Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: igirisgen78@hotmail.com Orcid no: 0000-0003-2617-4466

Selçuk Yüksel, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: selcukyuksel.nephrology@gmail.com (orcid.org/0000-0001-9415-1640) (Sorumlu yazar)

Girişgen İ, Yüksel S. The pediatric patients with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome; increase of regional frequency and clinical outcomes. Pam Med J 2019;12:485-495.

Giriş

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, akut böbrek hasarı ile karakterize bir tablodur [1]. Hemolitik üremik sendrom, şigatoksin (shigatoxin) üreten *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumonia* gibi enfeksiyonlar, ilaçlar, malign hipertansiyon, malign hastalıklar, gebelik ve kompleman sisteminin disregülasyonu gibi çok farklı nedenlerle ortaya çıkabilen bir sendromdur. Bununla birlikte çocukluk çağında ortaya çıkan en sık tipi şigatoksin üreten *Escherichia coli* (STEC) diyaresi sonrası gelişen tipik HÜS'tür. Genelde yaz ve sonbahar aylarında bölgesel epidemiler yaptığı gözlenmektedir. Almanya'da 2011 yılında daha çok erişkinlerde görülen STEC'e bağlı HÜS salgını sırasında ülkemizde de aynı yıl çocuklarda HÜS epidemisi görülmüştür [2, 3]. Özellikle bu epidemiler sonrasında HÜS farkındalığı artmış, erken tanı ve uygun tedavi ile mortalite azalmıştır. Ancak yine de böbrekle ilgili hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek hasarı gibi kalıcı etkileri olabilmektedir.

Benzer şekilde 2018 yılında da merkezimize bağlı bölgede HÜS sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmamızda ishal sonrası HÜS gelişen, etyolojisinde STEC düşünülen hastaların sonuçları geriye dönük olarak taranmış ve diğer epidemilerle karşılaştırılmış, klinik deneyimlerimiz ile birlikte tartışılmıştır.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde 2018 yılında bir yıl içinde toplam 10 hasta ishal sonrası gelişen HÜS tanısı ile tedavi edildi. Hastaların dosyaları sistemden geriye dönük olarak tarandı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, öykülerinde geliş şikayetleri, kanlı diyare varlığı, diyare başlangıcı ile HÜS tanısı arasında geçen süre, öncesinde antibiyotik kullanıp kullanmadıkları, aynı zamanda ailede benzer hastalık olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların başvuruda, taburcu olduğu dönem ve 3 ay sonraki tam kan sayımı, periferik yayması, haptoglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH), serum üre, kreatinin, elektrolitleri, kompleman düzeyleri, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, D-dimer, coombs testleri,

idrara tetkiki, idrarda protein, başvuru sırasında kan ve dışkı kültürleri, gaytadan PCR ile şigatoksin bakıldı.

İshale bağlı HÜS tanısı; gastroenterit sonrası mikroanjiopatik hemolitik anemi (hemoglobin<9g/dl, retikülositoz, periferik yaymada şistositler), trombositopeni (trombosit sayısı<150000/µL), böbrek fonksiyonlarında bozulma (glomeruler filtrasyon hızında azalma, anormal sediment bulguları, proteinüri veya hematüri) ile konuldu [3].

Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) Schwartz formülü ile boyXk/plazma kreatinin formülüne göre hesaplandı (k sabiti olarak preterm infant:0,33 term infant:0,45 çocuk-adölesan kız:0,55 adölesan erkek:0,7 değerleri kullanıldı) [4]. Hipertansiyon yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik ve/veya diastolik kan basıncının 95 persentilin üzerinde olması olarak tanımlandı [5]. Oligüri idrar çıkışının 0,5cc/kg/saat altında olması olarak kabul edildi [6]. Proteinüri spot idrar protein/kreatinin değerinin 0,2'nin üzerinde olması subnefrotik, 2'nin üzerinde olması nefrotik düzeyde proteinüri olarak değerlendirildi [3].

Hastaların oligüri süreleri, diyaliz tedavisi verilip verilmediği, diyaliz tedavi süresi, ekulizumab tedavisi verilip verilmediği ve ekstrarenal semptomları kaydedildi.

Çalışmanın etik kurul onayı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: 60116787-020/54431, Tarih:08.08.2019).

Bulgular

Hastaların median yaş değeri 17 (10-108) ay olup dördü kız, altısı erkek cinsiyetten oluşmakta idi. Hastaların dördü Denizli'den, ikisi Afyon'dan diğerleri, Manisa, Isparta, Kütahya ve Muğla'dan başvuran hastalardı. Üç hasta kış, üç hasta ilkbahar, üç hasta yaz mevsiminde kabul edilmiştir.

Tüm hastaların ishali olup dokuzunda kanlı ishal mevcuttu. İshal başlangıcı ile hemolitik üremik sendrom bulgularının ortaya çıkması için geçen süre ortalama 4 gündü. Hastaların sekiz tanesi dış merkezden antibiyotik kullanarak

gelmişti. Ekstrarenal tutulum olarak iki hastada konvulziyon geçirme; bir tanesi nöbet sonrası entübe edilerek gönderilmişti, iki hastada rektal prolapsus mevcuttu. Beş hastada anüri, dört hastada oligüri saptandı (Tablo 1).

Tüm hastaların anemi, trombositopeni, yaymalarında şistosit, retikülositoz, LDH yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğü, D-dimer yüksekliği mevcuttu (Tablo 2). Tüm hastaların ilk elde edilen idrar tetkiklerinde, idrarda hematüri ve nefrotik düzeyde proteinürileri olduğu görüldü. Hastaların ikisinde C3 düzeyleri yaşına göre düşük saptandı. Sekiz hastadan dışkı kültür ve PCR ile şigatoksin bakıldı, 5 hastada şigatoksin ya da verotoksin üreten *E.Coli* saptandı (Tablo 3).

Altı hastaya renal replasman tedavisi olarak birine hemodiyaliz, birine hemodiyafiltrasyon dördüne periton diyalizi yapıldı. Dört hastaya ekulizumab tedavisi uygulandı (Tablo 4). Beş hastaya hipertansiyon nedeni ile antihipertansif tedavi verildi.

Taburcu edildiğinde ve takipte tüm hastaların GFR'leri normale dönmüştü. Beş hasta proteinüri nedeni ile ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü verilerek taburcu edildi. Üç ay sonundaki değerlendirmede 3 hastanın mikroalbuminürisi sürmesi nedeni ile ADE inhibitörü tedavisi halen devam edilmektedir.

Tartışma

Bu çalışmada 2018 yılında ishal sonrası gelişen bir kısmında STEC pozitifliği saptadığımız 10 hastanın verilerini sunmayı amaçladık. Hastalarımızda uygun destek, erken diyaliz ve gerektiğinde ekulizumab tedavisi ile tam sağkalım sağladık. Hastalarımızın sonuçlarını 2011 yılında Almanya'daki ve ülkemizdeki HÜS epidemisi sonuçları ile karşılaştırdığımızda STEC ilişkili HÜS vakalarımızın erken müdahale ile iyi seyirli olduğunu gözlemledik.

Ülkemizde farklı yıllarda yapılan 2 ayrı çalışmadan elde edilen verilerde, 2000 yılında bölgesel bir yayında akut böbrek hasarlı olguların %2'sinin nedenini HÜS oluştururken, 2010 yılında akut böbrek hasarı çalışma grubunun topladığı ülke çapındaki verilere göre olguların %4'ünün (18/472) nedeninin HÜS olduğu bildirilmiştir [7, 8]. İkibinonbir Almanya salgınından sonra aynı yıl ülkemizde özellikle Marmara bölgesinde olmak üzere HÜS olgularında artışlar saptanmıştır [3].

Çocukluk çağı HÜS'lerinin çoğunluğu STEC ilişkili HÜS'tür. STEC'in HÜS'e yol açan en sık serotipi O157:H7 olup (%43) 2011 yılında Almanya'da görülen epidemide ise serotip O104:H4'ün neden olduğu saptanmıştır [2]. Aynı yıl ülkemizde olan epidemide ise 4 hastada O104:H4 serotipi saptanmıştır. Almanya'daki salgında toplam 3222 STEC diyareli vaka olup 810 tanesinde HÜS gelişmiş, bu vakalar erişkin ve çoğunluğu kadın cinsiyetinde olup ilkbahar mevsiminde başvurmuşlardır [2]. Ülkemizdeki salgın sonrası toplam 18 merkezden elde edilen verilere göre tümü çocuk 70 ishale bağlı HÜS olgularının verileri paylaşılmıştır [3]. Bu çalışmada vakaların çoğunluğu İstanbul, Sakarya ve Kocaeli'nden gelen ve yaz aylarında başvuran hastalardı. Çalışmamızda hastaların geliş zamanı mevsimsel özellik göstermemekteydi. Sığır, koyun gibi hayvanlar STEC için ana rezervuardır ve insana hayvan dışkısı bulaşan yiyeceklerin tüketimi ile, doğrudan dokunma ile yine insandan insana da fekal oral yolla bulaşır. Ayrıca özellikle pastörize olmamış et ve iyi yıkanmamış sebze, meyvelerden bulaşabilmektedir. Almanya'daki salgında neden iyi yıkanmamış sebzeler olarak tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızın da 6 tanesinin az pişmiş, işlem görmüş salam, sucuk, sosis, hamburger gibi et ürünleri yeme şüphesi mevcuttu.

Tablo 1. Hastaların başvuru anındaki klinik ve demografik özellikleri.

Hasta numarası	Yaş	Cinsiyet	Şehir	Başvuru Tarihi	Geliş şikayet	Ishal ile HÜS tanısı arasında geçen süre	Başvuru öncesi antibiyotik kullanımı	Ek bulgu	Anüri	Hipertansiyon
1	19 ay	K	Manisa	01.01.2018	Ishal (kanlı) Nöbet geçirme Bilinç kapanıklığı	5 gün	+	Konvulziyon Kardiyak arrest	8 gün	+
2	14 ay	K	Denizli	27.07.2018	Ishal (kanlı)	4 gün	-	-	-	-
3	24 ay	E	Denizli	19.05.2018	Ishal (kanlı) İdrar çıkışında azalma Kanlı idrar yapma	5 gün	+	-	-	+
4	16 ay	K	Afyon	29.05.2018	Ishal (kanlı)	2 gün	+	Rektal Prolapsus	3 gün	+
5	10 ay	K	Afyon	30.05.2018	Ishal (kanlı)	7 gün	+	-	-	-
6	15 ay	K	Isparta	07.06.2018	Ishal (kansız)	3 gün	+	Konvulziyon geçirme Rektal prolapses	8 gün	-
7	24 ay	E	Muğla	12.06.2018	Ishal (kanlı)	4 gün	+	-	3 gün	-
8	7,5 yaş	E	Kütahya	08.09.2018	Ishal (kanlı) Bilinç bulanıklığı	4 gün	+	-	-	+
9	9 yaş	E	Denizli	16.01.2019	Ishal (kanlı) Bilinç bulanıklığı	4 gün	+	-	-	-
10	12 ay	K	Denizli	29.01.2019	Ishal (kanlı) Vücutta şişlik İdrar yapamama	5 gün	-	-	5 gün	+

Tablo 2. Hastaların klinik izleminde hematolojik parametreleri ve böbrek fonksiyon testlerinin değişimleri.

Hasta numarası	Zaman	Hb (g/dl)	Trombosit sayısı (µL)	LDH (U/L)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	GFR	İdrar protein/ Kreatinin (mg/ mg)	Proteinüri (strip)	Hematüri (strip)
1	Tanı	5,6	82000	1519	117	3,87	12	3,9	+++	+++
	Taburcu	9,8	271000	298	54	0,64	74	0,3	++	-
	Takip	13	345000	289	46	0,47	101	0,2	+	-
2	Tanı	6,3	22000	1777	62	0,91	44	2,1	+++	+++
	Taburcu	9,9	395000	514	26	0,22	140	1	+	-
	Takip	11,2	297000	308	15	0,23	140	0,4	-	-
3	Tanı	4,1	52000	3349	188	4,3	13	7,8	+++	+++
	Taburcu	8,7	281000	871	44	0,37	141	2,7	++	+++
	Takip	11,2	209000	231	30	0,35	140	0,19	-	-
4	Tanı	4,6	35000	1519	127	3,26	10	40	+++	+++
	Taburcu	8,6	30000	422	26	0,22	140	2	++	-
	Takip	10,8	36400	264	20	0,24	140	1	+	-
5	Tanı	5,8	60000	1061	45	0,37	91	8,5	+++	+++
	Taburcu	9,1	142000	399	21	0,21	130	1,5	++	+++
	Takip	11,9	193000	235	26	0,32	105	0,25	Eser	-
6	Tanı	6,2	61000	2071	153	4,6	10	2,7	+++	+++
	Taburcu	9	180000	431	64	0,6	68	1,4	Eser	-
	Takip	11,7	306000	281	23	0,46	101	0,3	-	-
7	Tanı	5,5	90000	1962	127	2,47	19	4	+++	+++
	Taburcu	8,3	448000	537	42	0,68	68	2	+	-
	Takip	10,2	402000	285	26	0,35	133	0,5	-	-
8	Tanı	4,4	20000	2006	138	5,95	11	27	+++	+++
	Taburcu	8,5	341000	277	35	0,8	86	1,7	+++	-
	Takip	12,8	261000	190	27	0,44	152	0,2	-	-
9	Tanı	6,9	27000	1904	148	3,8	21	4	+++	+++
	Taburcu	9,3	311000	323	26	0,54	142	0,38	Eser	-
	Takip	13,7	294000	258	37	0,6	130	0,14	-	-
10	Tanı	6,5	79000	2209	94	4,1	10	5,8	+++	+++
	Taburcu	9,4	213000	560	43	0,48	87	5,9	+++	-
	Takip	11,5	250000	227	33	0,47	110	1,6	+	-

Tablo 3. Hastaların başvurudaki diğer laboratuvar verileri.

Hasta numarası	Haptoglobulin (mg/dl)	C3 (73-195 mg/dl)*	C4 (12-40 mg/dl)*	D-dimer (ng/ml)	ADAMTS-13 (%)	Enterohemorajik E. Coli
1	5,3	62	17	3229	50,8	-
2	3,6	114	20	2112	80	-
3	3	78	16	5378	74	-
4	3,9	95	21	1933	52,3	-
5	0,9	114	13	881	87	Shiga like toksin
6	2,6	80	15	9770	Bakılamadı	Shiga like toksin
7	4,8	103	15	2009	Bakılamadı	Verotoksin
8	6,3	107	14	4019	51,8	Shiga like toksin
9	5,8	110	13	3465	Bakılamadı	Shiga like toksin
10	8	49	4	2561	54,6	-

C3: Kompleman 3

C4: Kompleman 4

*C3 ve C4'ün 1-9 yaş arası çocuklardaki en düşük ve en yüksek referans değerleri.

Tablo 4. Hastaların tedavi, hastanede yatış süreleri ve son durumları.

Hasta numarası	Renal replasman tedavisi	Renal replasman tedavi süresi	Renal replasman tedavi süresi	Eculizumab tedavisi/günü/doz	Eritrosit transfüzyonu	Yatış süresi	Antihipertansif tedavi	Son durum
1	PD	17 gün	+/2.9.16.gün/3 doz	+	41 gün	+	Proteinüri	
2	-	-	-	+	14 gün	-	Tam iyileşme	
3	-	-	+/2.gün/1 doz	+	11 gün	+	Tam iyileşme	
4	HDF	3 gün	+/2.gün/1 doz	+	16 gün	+	Proteinüri	
5	-	-	-	+	8 gün	-	Proteinüri	
6	PD	12 gün	-	+	18 gün	-	Tam iyileşme	
7	PD	11 gün	-	+	16 gün	-	Tam iyileşme	
8	HD	10 seans	+/6.gün/1 doz	+	30 gün	+	Tam iyileşme	
9	-	-	-	+	19 gün	-	Tam iyileşme	
10	PD	11 gün	-	+	21 gün	+	Proteinüri	

PD: Periton diyalizi
HD: Hemodiyaliz

STEC vücuda alındıktan ortalama 4 gün sonra kanlı ishal gelişmekte, kanlı ishalden 7 gün sonra da hemolitik üremik sendrom bulguları ortaya çıkabilmektedir. Erişkinde diyare ile HÜS ortaya çıkması arasında prodromal dönem olmayıp ishal ile HÜS bulgularının aynı anda ortaya çıktığı bilinmektedir [2]. Bizim olgularımızda HÜS bulgularının ortaya çıkışı ise ishalden ortalama 4 gün sonraydı. STEC'e bağlı ishalden antitotiliter ajanlar ve antibiyotik kullanımının bakteriyel lizis ve şigatoksin salınımını arttırdığından HÜS riskini arttırabildiği ve progresyona yol açtığı bilinmektedir [9, 10] Hastalarımızın 9 tanesi dış merkezden antibiyotik ve antitotiliter ajan başlanarak gönderilmişti.

Hemolitik üremik sendrom genellikle 1-5 yaş arası çocuklarda görülür. Hastalarımızın da sekiz tanesi 5 yaş altı çocuklardan oluşmakta idi. Ancak Almanya'daki salgında olduğu gibi erişkin olgularda da görülmekte ve erişkinlerde daha komplikasyonlu seyretmektedir [2]. Tipik HÜS vakaları salgınlar halinde çıktığı gibi sporadik olarak ta görülebilirler. Hastalarımızın 6 tanesi aynı iki ay içinde başvurmuştu, ancak geldikleri şehirler farklı idi. Bu dönemde Sağlık Müdürlüğü bulaşıcı hastalıklar şubesine sürveyans çalışması için bildirim yapılmış ve birlikte mücadele programı planlanmıştır.

Şigatoksin ya da verotoksin enterositlere ve oradan dolaşıma geçtikten sonra şigatoksin reseptörlerine bağlanır (Gb3 reseptör). Bu reseptörler özellikle çocuklarda ve böbrekte fazla bulunur [9]. Shiga toksin reseptörlere bağlandıktan sonra sistemik toksinemi, mikroanjyopatik hemolitik anemi, endotel hasarı, lokal tromboza, alternatif kompleman yol aktivasyonuna ve enflamatuar yanıtı neden olur. Böylece hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarına bağlı laboratuvar bulguları ortaya çıkar [9].

Hemolitik anemi; non immün, coombs-, retikülositoz, LDH yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğü, periferik yaymada şistositlerin eşlik ettiği bir anemidir [11]. Hemoglobin 6gr/dl altına düştüğünde eritrosit transfüzyonu önerilmektedir [11]. Ülkemizdeki HÜS epidemisi sırasında ortalama hemoglobin (hb) düzeyi 6,65gr/dl olarak bildirilmişken, bizdeki ortalama hb düzeyi 5,59±0,9gr/dl saptandı. Tüm hastalarımıza eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olması nedeni ile eritrosit verilmiştir. Hemolitik

üremik sendromda trombositopeni tedavisinde trombosittransfüzyonunun, yeni tromboz oluşma riski nedeni ile özel durumlar dışında (cerrahi girişim, biyopsi gerekliliği) yeri yoktur [10]. Ülkemizdeki HÜS salgını verilerinde en düşük trombosit sayısı ortalaması 56000/μL olarak bildirilmişken bizim çalışmamızda 52000/μL idi. Hematoloji parametreleri ile HÜS dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile karışabilir. Ancak HÜS'te özellikle glomeruler kapiller ve arteriollerinde lokal koagülasyon aktivasyonu, trombosit agregasyonu ve tüketimi olup protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) normaldir. Hastalarımızın PT, PTT normal, D-dimer değerleri artmış idi. Bu bulgunun DİK ayırıcı tanısı için çok önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Şigatoksinin affinite gösterdiği Gb3 reseptörleri ile başlayan süreçte damar lümeninde trombüs oluşumu ve böbrek perfüzyonunun bozulması hematüri, proteinüri, hipertansiyon, akut böbrek hasarı geliştirmektedir. Böbrek yetmezliği genellikle oligoanürik böbrek yetmezliği şeklindedir. Hastalarda mortalite yaklaşık %5, son dönem böbrek hasarı gelişme oranı %10, hipertansiyon, proteinüri gibi komplikasyonlar ise %20-30 oranında görülür [11, 12]. Almanya'daki salgında 39 hasta (%3,3) Türkiye'deki HÜS salgınında 3 hasta (%4) kaybedilmiştir. Hemolitik üremik sendrom tedavisinde ilk basamak sıvı-elektrolit dengesi takibi yapılmasıdır. Hipertansiyon, volüm yükü, hiperkalemi, metabolik asidoz gibi komplikasyonlar tedavi edilmeli, medikal tedaviye rağmen düzelmeyen volüm yükü, elektrolit bozukluğu, üremi gibi durumlarda diyaliz yapılmalıdır. Ülkemizdeki epidemide böbrek hasarı değerlendirildiğinde 10 hastada oligüri olup hastaların %72'sine diyaliz tedavisi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda da 10 hastanın 6'sında diyaliz gereksinimi olmuştur. Erken diyalize başlanmasının böbrek sağkalım oranında artışa neden olduğu bilinmektedir [11, 13]. Çalışmamızda diyaliz başlanan hastaların diyalizi genellikle ilk değerlendirme sonrası 24-48. saatlerde başlanmıştır. Diyaliz türü merkezin deneyimi ve teknik donanımına bağlı değişmektedir, hemodiyaliz ya da periton diyalizinin birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir, ancak çocukların yaşları genellikle küçük olduğu için periton diyalizi daha sık tercih edilmektedir. Bizim hastalarımızdan diyaliz yapılan 6 hastanın dördüne periton diyalizi, birine hemodiyaliz,

birine hemodiyafiltrasyon yapılmıştır. Tüm diyaliz yapılan hastalarımızın GFR'leri taburcu edildiğinde normal sınırlarda idi. Bunun sebebinin renal replasman tedavisinin hastalara çok erken başlanması ile ilgili olabilir.

Beş hastaya başlangıç döneminde hipertansiyon nedeni ile antihipertansif başlanırken, bir hasta taburcu edildiğinde tedavisine devam edilmiş, 3 ayın sonundaki değerlendirmede kan basınçları regüle olduğu için tedavisi kesilmişti. İlk başvuruda tüm hastanın hematüri ve proteinürileri mevcut iken, 7 hastanın proteinüri ve hematürisi düzelmiş, 3 hasta ADE inhibitörü tedavisi ile taburcu edilmiştir. Altı ay sonraki değerlendirmede bu üç hastanın mikroalbuminürisi devam ettiği için halen ADE inhibitörü tedavisine devam edilmekteydi (%30). Proteinüri gibi böbrek hasar göstergelerinin anüri süresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bizde proteinürileri devam eden tüm hastaların anüri süreleri 3 günün üzerindeydi. Ülkemizdeki HÜS salgını verilerinde 4 hastada kronik böbrek yetmezliği (%5,7), 8 hastada proteinüri (%11), 4 hastada hipertansiyon (%5,7), 4 hastada proteinüri, hipertansiyon birlikteliği (%5,7) olarak bildirilmiştir. Bu oranlar bizim hastalarımıza göre yüksek oranlardır.

Diyare ilişkili HÜS'te ekstrarenal en sık tutulan sistem santral sinir sistemidir, %20-25 oranında görülür ve en sık mortalite nedenidir [9]. Hemolitik üremik sendromda nörolojik tutulum; üremi, hipertansiyon, elektrolit bozuklukları ve serebral mikrosirkülasyonda trombotik mikroanjyopati sonucu gelişir. Bu konu ile ilgili literatürde yapılan en geniş olgulu çalışmada 10 yıl içinde tedavi edilen 55 HÜS'lü hastanın 12'sinde (%22) nörolojik tutulum saptanmıştır. Bu çalışmada nörolojik tutulum olan hastalar için; bilinç değişikliği, epileptik nöbet, nistagmus, kas tonus değişiklikleri, EEG ve görüntüleme bulgularına göre skorlama yapılmış. Skorlamaya göre 10 numaranın üzerinde puan alan 5 hastaya ekulizumab tedavisi verilmiş ve bu hastaların ekulizumab tedavisi ile düzelmiş olduğu ileri sürülmüştür [10]. Ülkemizdeki epidemide nörolojik tutulum % 22 olup ekulizumab tedavisinin faydalı olduğu ileri sürülmüştür [3]. Hemolitik üremik sendroma bağlı nörolojik tutulumu olan hastalarda difüzyon MR görüntülemesinde özellikle bazal ganglia ve beyaz cevherde akut lezyonlar görülür [10]. Bizim hastalarımızdan özellikle 1 numaralı

hasta nöbet geçirme sonrası entübe şekilde tarafımıza sevk edilmişti. MR görüntülemesinde her iki hemisferde bazal ganglionlar düzeyinde özellikle putamende hiperintens sinyal artışları ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlılık saptandı. Ek olarak şiddetli HÜS bulguları olması nedeni ile hastamıza ekulizumab tedavisi verilmiştir. Hastanın izleminde nörolojik sekeli gelişmedi. Diğer bir hasta (6 numaralı) konvulziyon geçirmiş ancak görüntüleme bulguları normal olup antikonvülzanla ve diğer destek tedavileri ile nöbeti tekrarlamadığı için ekulizumab tedavisi verilmemiştir. İki hastamız (8 ve 9 numaralı) bilinç bulanıklığı uykuya meyilli olup, 8 numaralı hastanın bu bulgusunun üç gün sürmesi ve şiddetli HÜS bulgularının varlığı ile hemodiyaliz yanında tek doz ekulizumab tedavisi verilmiştir. Diğer hastanın bilinç bulanıklığı 24 saat sürmüş olup destek tedavisi ile şikayetleri gerilemiş, diyaliz ve ekulizumab tedavisine gerek kalmamıştır. Ekulizumab tedavisi özellikle kompleman sistemindeki çoğunlukla genetik kökenli bozukluklar ile ortaya çıkan ve son zamanlara kadar atipik HÜS olarak tanımlanan HÜS tipinde etkin ve mutad bir tedavi şeklidir. Çocuklardaki uygulamalarında da bu net bir şekilde ortaya konmuştur [14]. Ekulizumabın diyare ile ilişkili HÜS tedavisinde rutinde yeri olmadığı kabul edilmektedir. Bunun istisnai durumlarından birisi diyare ilişkili HÜS 'teki merkezi sinir sistemi tutulumu olup diğeri ise şigatoksinin kompleman hiperaktivasyonuna yol açması nedeni ile şiddetli HÜS vakalarında başarılı olduğu ileri sürülmüştür [3,10,15]. Ülkemizdeki salgında HÜS'lü olgulara şiddet skoru uygulanarak ki bu kriterler iki haftadan fazla hospitalizasyon, diyalizin 10 günden uzun sürmesi, şok, kardiyak arrest, mekanik ventilasyona bağlanma gibi bulguları olan seçilmiş vakalara ekulizumab verilmiştir [3]. Çalışmamızda nörolojik tutulumu olan 2 ve şiddetli HÜS bulguları olan 2 hasta olmak üzere toplam 4 hastaya ekulizumab verildi. Ekulizumab sonrası anürisi şiddetli hastanın idrar çıkışı başlamış, diyaliz ihtiyacı olmamıştır. Biz de nörolojik tutulumu olan hastalara Giardino ve arkadaşlarının [10] yaptığı skorlama kullanılarak, aynı zamanda destek ve diyaliz tedavisine rağmen şiddetli HÜS bulguları olan olgularda ekulizumab tedavisi verilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Kompleman düşüklüğü olan olgular diyare sonrası HÜS bulguları ile gelse de genetik

alternan kompleman yolağı bozukluğunun habercisi kabul edilip bu olgular kompleman ilişkili HÜS açısından değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Vakalarımızın ikisinde C3 düzeyi düşük olup, C3 düzeyi düşük olan bir numaralı hasta; nörolojik tutulumu olan, anürisi 8 gün süren olgumuz olup periton diyalizi yanında 3 doz ekulizumab verilmiştir. Kompleman düzeyi başvuruda düşük olan on numaralı hasta ise HÜS klinik ve laboratuvar bulguları periton diyalizi ile kontrol altına alınabilmiş, bu hastada 6 aydır izlemde ve GFR normal olup mikroalbuminüresi için ADE inhibitörü tedavisi kullanmaktadır. Bu hastalardan genetik mutasyon incelemesi planlanmış henüz sonuçları elde edilmemiştir. Bununla birlikte hiçbirinde C3 düşüklüğü devam etmemiş ve HÜS nüksü de gözlenmemiştir.

Hemolitik üremik sendromun ekstrarenal bulgularından biri rektal prolapsus olup, literatürde yapılan bir çalışmada rektal prolapsusu olan çocukların, anüri sürelerinin, trombositopeni süresinin ve diğer HÜS bulgularının daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir [16]. Çalışmamızda da 2 hastamızda rektal prolapsus gelişmiş olup bu hastalar anürik olup ikisinde de diyaliz ihtiyacı olmuştur. Hemolitik üremik sendromun diğer klinik laboratuvar bulgularının iyileşmesi ile rektal prolapsusta gerilemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda bir yıl içinde diyare sonrası gelişen toplam 10 HÜS'lü hasta başarı ile tedavi edilmiştir. Erken renal replasman tedavisinin hastalığın prognozunda etkili olduğunu, anüri gelişen hastalarda proteinürinin komplikasyon olarak gelişebileceğini, nörolojik tutulumu olan ve seçilmiş şiddetli HÜS vakalarında ekulizumab tedavisinin başarılı sonuçlarını gözlemledik. Bu hastaların çoğu kontaminasyon ilişkili olduğu düşünüldüğü için bu konuda toplum sağlığı merkezi ile ortak çalışmak ve önlemler almak gereklidir.

Çıkar İlişkisi :Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Talarico V, Aloe M, Monzani A, Miniero R, Bona G. Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva Pediatr* 2016;68:441-455.
2. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:1771-1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106483>

3. Ekinci Z, Candan C, Alpay H, et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr* 2013;55:246-252.
4. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571-590.
5. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576.
6. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1303-1308. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0799-9>
7. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1453-1461. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1541-y>
8. Bircan Z, Kervancioglu M, Katar S, Onur A, Onur H. The etiology of renal failure in south-east Anatolia. *Pediatr Nephrol* 2000;14:87-88.
9. Akgün C, Bektaş Ms, Açıköz M, Aktar F, Temel H, Avni K. Uzamış periton dializi uygulanan hemolitik üremik sendrom olgusu. *Fırat Tıp Derg* 2010;15:107-109.
10. Giordano P, Netti GS, Santangelo L, et al. A pediatric neurologic assessment score may drive the eculizumab-based treatment of *Escherichia coli*-related hemolytic uremic syndrome with neurological involvement. *Pediatr Nephrol* 2019;34:517-527. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4112-2>
11. Canpolat N. Hemolitik üremik sendrom. *Türk Ped Arş* 2015;50:73-82.
12. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Jama* 2003;290:1360-1370.
13. Yildirim ZY, Yılmaz A, Aksu BY, Güntülü Ş, Bilge I, Çitak A, et al. Diyare İst Tıp Fak Derg öyküsü olan hemolitik üremik sendrom tanılı hastaların klinik özellikleri. *İst Tıp Derg* 2015;78:46-50.
14. Yüksel S, Evrengül H, Özçakar ZB, et al. First-line, early and long-term eculizumab therapy in atypical hemolytic uremic syndrome: A case series in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2016;18:413-420. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0194-0>
15. De Ville de Goyet M, Dettaille T, Godefroid N. Typical or atypical hemolytic uremic syndrome and the use of eculizumab: 4 illustrative cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;29 <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001449>

16. Lopez EL, Devoto S, Fayad A, Canepa C, Morrow AL, Cleary TG. Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term prognosis in classic hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;120:210-215.

Çalışmanın etik kurul onayı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: 60116787-020/54431, Tarih:08.08.2019).

Enfektif hastalarda F-18 FDG ile lökosit işaretlemeye insülinin ve glukagonun bağlanma etkinliği üzerindeki etkisi

The effect of insulin and glucagon on leukocyte labeling with F-18 FDG in patients diagnosed with infection

Tarık Şengöz, Özlem Uluyol, Aziz Gültekin, Olga Yaylalı, Doğançün Yüksel

Gönderilme tarihi:28.07.2019

Kabul tarihi:22.08.2019

Özet

Amaç: Enfeksiyon tanısında F-18 FDG ile lökosit işaretleme yaparak PET/BT cihazında görüntüleme henüz rutin pratiğe girmemekle birlikte üzerinde bir süredir çalışılmaktadır. Ancak F-18 FDG ile lökositlerin bağlanma etkinliği düşük düzeyde kalmaktadır. Biz çalışmamızda, enfeksiyon ön tanılı hastalarda insülin ve glukagon kullanımının F-18 FDG ile lökosit işaretleme üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Enfeksiyon ön tanısı ile başvuran 7 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Gönüllülerin açlık kan şekeri 80-120 mg/dl arasında idi. Gönüllülerden alınan 20 ml venöz kandan lökositler izole edildi. Oda ısısında inkübe edilen ve 2 mCi F-18 FDG ile işaretlenen 3 grup oluşturuldu. Grupların birine 10 IU kristalize insülin, ikincisine 0,1 mg glukagon ilave edildi. Son gruba ise herhangi bir şey eklenmedi. Her grup için elde edilen materyal santrifüj edilerek bağlı lökositlerin çökmesi sağlandı. Bağlı olan ve bağlı olmayan komponent aktiviteleri ayrı ayrı ölçülerek total aktivite elde edildi. Bağlı komponent aktivitesi total aktiviteye bölünerek bağlanma yüzdesi hesaplandı. Elde edilen veriler, SPSS 25.0 programıyla analiz edildi. $p < 0,05$ değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: F-18 FDG işaretli lökosit bağlanma yüzdeleri insülinli, glukagonlu ve hiç birşey eklenmeyen gruplarda sırasıyla %31,57 ($\pm 5,9$), %30 ($\pm 6,2$) ve %27,57 ($\pm 4,3$) olarak bulundu. Her 3 grubun bağlanma yüzdeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,418$).

Sonuç: F-18 FDG ile lökosit işaretleme, enfeksiyon tanısında kullanılması mümkün olan bir yöntem olup, invitro işaretleme esnasında insülin ve glukagon kullanımı bağlanma etkinliğini değiştirmemektedir.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG, insülin, glukagon, lökosit.

Şengöz T, Uluyol Ö, Gültekin A, Yaylalı O, Yüksel D. Enfektif hastalarda F-18 FDG ile lökosit işaretlemeye insülinin ve glukagonun bağlanma etkinliği üzerindeki etkisi. Pam Tıp Derg 2019;12:497-501.

Abstract

Purpose: Although F-18 FDG-labeled leukocyte imaging has not been routinely used in the diagnosis of infection, it has been studied for some time. However, F-18 FDG and leukocyte binding efficiency remains low. In this study, we aimed to determine the effect of insulin and glucagon on leukocyte labeling with F-18 FDG in patients with diagnosis of infection.

Materials and methods: Seven volunteers with a preliminary diagnosis of infection were included in the study. The fasting blood glucose of the volunteers was between 80-120 mg/dl. Leukocytes were isolated from 20 ml venous blood from volunteers. Three groups were formed which were incubated at room temperature and labeled with 2 mCi F-18-FDG. 10 IU crystallized insulin was added to one of the groups and 0.1 mg glucagon was added to the second. Nothing was added to the last group. Total activity was obtained by measuring the bound and non-bound component activities separately. The bound component activity was divided into total activity and the binding percentage was obtained. The data were analyzed with SPSS 25.0 program. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The percentages of F-18 FDG-labeled leukocytes were 31.57% ($\pm 5.9\%$), 30% ($\pm 6.2\%$) and 27.57% ($\pm 4.3\%$), respectively, in the groups with insulin, glucagon and nothing added. No statistically significant difference was found between the percentages of the 3 groups ($p=0.418$).

Conclusion: Leukocyte labeling with F-18 FDG is a method that can be used in the diagnosis of infection. The use of insulin and glucagon during in vitro labeling does not alter binding efficiency.

Tarık Şengöz, Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: tsengoz@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-2621-7585) (Sorumlu yazar)

Özlem Uluyol, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: ouluyol@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4140-619X)

Aziz Gültekin, Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: agulteakin@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-0311-8077)

Olga Yaylalı, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: oyaylali@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-4920-865X)

Doğançün Yüksel, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: dyuksel@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-0983-2834)

Key Words: F-18 FDG, insülin, glucagon, leukocyte labeling.

Şengöz T, Uluyol Ö, Gültekin A, Yaylalı O, Yüksel D. The effect of insulin and glucagon on leukocyte labeling with F-18 FDG in patients diagnosed with infection. Pam Med J 2019;12:497-501.

Giriş

Enfeksiyonun varlığını ve lokalizasyonunu belirlemek doğru tedavi seçimi için birincil öneme sahiptir. Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri enfeksiyon/enflamasyon tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Teknesyum-99m (Tc-99m) ve Indium-111 (In-111) ile işaretli otolog lökositlerin görüntülenmesi 1976'dan beri günlük pratikte kullanılmaktadır [1]. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme, neoplastik hücrelerdeki artmış glikolitik aktiviteye bağlı olarak kanser tanısı ve takibinde kullanılmaktadır.

Artmış hücresel glikolitik aktiviteye bağlı olarak enflamatuvar hücrelerde de (özellikle nötrofil ve aktive makrofajlar) F-18 FDG uptake görülebilmektedir [2]. Bu durum, F-18 FDG PET/BT'nin enfeksiyon/enflamasyon tanısında kullanılmasına izin vermektedir [3, 4]. Ancak, F-18 FDG uptake sadece enfeksiyon/enflamasyon odağında tutulmayacağından, F-18 FDG PET/BT nonspesifik bir tetkiktir. Enfeksiyon odağının PET-BT ile görüntülenebilmesi için daha spesifik bir ajana ihtiyaç vardır. Bu yüzden, otolog lökositlerin F-18 FDG ile işaretlenmesi fikri ortaya atılmıştır. Osman S ve Danpure HJ [5], F-18 FDG ile otolog lökositleri işaretlemek suretiyle bu alandaki ilk metodu geliştirmişlerdir. Bugüne dek, bu alanda sınırlı sayıda çalışma yapılmış olup, F-18 FDG-işaretli lökosit bağlanma etkinliği %25-97 arasında saptanmıştır [5-8]. Düşük bağlanma yüzdesi ve F-18 FDG'nin kısa yarı ömrü (110 dakika) F-18 FDG ile lökosit işaretleme işleminin temel dezavantajlarıdır. Ayrıca, işaretleme için standart bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Tüm sınırlılıklarına rağmen, yüksek uzaysal rezolüsyon, kolay ulaşılabilirlik ve iyi görüntü kalitesi nedeniyle F-18 FDG diğer ajanlara göre üstün olarak görülmektedir.

FDG bir glukoz analogudur. Glukoz transporter reseptörleri (GLUT) glukozun hücre içine girişinde etkin bir rol oynar. Enfeksiyon varlığında, lökosit membranında artmış GLUT reseptör ekspresyonu (özellikle GLUT-1, GLUT-3) görülmektedir [9]. İnsülin, pankreas beta

hücrelerinden salınan bir hormondur. İnsülinin moleküler düzeyde etkisi, GLUT reseptörlerini aktive etmek ve glukozun hücre içine girişini arttırmaktır. Glukagon ise pankreas alfa hücrelerinden salınan ve insülin etkisinin tersine çalışan bir hormondur. Bu yüzden, biz insülinin, bir glukoz analogu olan FDG'nin hücre içine girişine pozitif etkisi olacağını düşündük. Ancak, literatürde glukagonun F-18 FDG ile lökosit işaretleme üzerinde etkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Biz çalışmamızda, invitro F-18 FDG ile lökosit işaretleme etkinliği üzerinde insülinin ve glukagonun etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Hastalar

Enfeksiyon ön tanısı olan ve lökositozu bulunan 7 hasta çalışmaya alındı (4 erkek, 3 kadın; yaş aralığı 25-55). Hastaların bilinen bir kronik hastalığı yoktu (Diabet, hipertansiyon, vb.). İşlem günü hastaların hepsinin açlık kan şekeri 80-120 mg/dl aralığında ölçüldü. Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı almıştır. Tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

F-18 FDG ile lökosit işaretleme

Çalışma, invitro şartlarda laminer flow içinde steril koşullarda çalışılarak gerçekleştirildi. Tüm işaretleme süreci aynı kişi tarafından yapıldı. Çalışmaya katılan gönüllülerin açlık kan şekeri düzeyleri glukometre ile ölçülerek, belirlenen değer 80-120 mg/dl olanlardan kan alındı. Antikoagülan olarak 3,5 cc Acit-Citrat-Dextrose (ACD) eklenen enjektörlere 20 ml venöz kan alındı. Bu ACD'li kan inkübasyon tüpüne boşaltılıp 5cc HESPAN ilave edildi ve 45-60 dakika inkübe edildi. Böylece kırmızı kan hücrelerinin çökmesi sağlandı. Üstte biriken plazma kısmı steril pipet yardımı ile ayrı bir tüpe alındı. Ayrılan lökosit zengin plazma santrifüje yerleştirildi. Santrifüj işlemi için, Electromac M415P model masaüstü santrifüj kullanıldı. Tüpe ayrılmış olan

lökosit ve trombosit zengin plazma 1380 devirde 10 dakika santrifüj edildi. İşlem sonrası ayrılan süpernatant steril pipetle çekilerek atıldı. Çökeltinin üzerine 4 cc serum fizyolojik (SF) eklenerek pipetle 8-10 defa em-bırak yapıp çökeltinin SF içine dağılması sağlandı ve 1480 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant pipetle ayrıldıktan sonra, dipte lökositlerden zengin pellet oluştu.

SF ile sulandırılan lökosit çözeltisi 2 ayrı tüpe bölündü. İlk tüpe 10 IU insülin (NovoRapid Flexpen-Novo Nordisk-Bagsvaerd, Denmark), ikinci tüpe 0.1 ml glukagon (Glucogen hypokit, Novo Nordisk-Bagsvaerd, Denmark) ilave edildi. Son tüpe herhangi bir şey eklenmedi. Sonrasında, her tüpe 2 mCi F-18 FDG ilave edilerek oda ısısında 15 dakika inkübe edildi. Her üç tüpteki materyal 1650 g devirde 5 dakika santrifüj edildi ve bağlı lökositler izole edildi. Böylece insülin ilavesi sonrası toplam inkübasyon süresi 40 dak. oldu. Santrifüj sonunda oluşan çökelti, F-18 FDG ile bağlı olan lökositler, süpernatant kısmı ise serbest komponent idi. Üstteki serbest komponent enjektör ile çekilerek bağlı komponentten ayrıldı. Bağlı ve serbest komponent aktivitesi, kuyu tipi dozimetre ile ayrı ayrı ölçüldü. Bulunan değerler total aktiviteye bölünerek bağlı ve serbest komponentlerin yüzdeleri hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software-Armonk, NY:IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma), ortanca (minimum ve maksimum değerler) olarak ifade edilmiştir. Bağımlı grupların karşılaştırmaları için Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Her üç grubu oluşturan hastaların (insülinli, glukagonlu ve hiçbir şey ilave edilmeyen) F-18 FDG-lökosit bağlanma yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

İnsülinli, glukagonlu ve hiçbirşey ilave edilmeyen grupların F-18 FDG-lökosit ortalama bağlanma yüzdesi değerleri sırasıyla %31,57 (\pm 5,9), %30 (\pm 6,2) ve %27,57 (\pm 4,3) olarak hesaplanmıştır. İnsülinli, glukagonlu ve hiçbir şey ilave edilmeyen gruplar arasında F-18 FDG-lökosit bağlanma yüzdeleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,418$) (Tablo 2).

Tartışma

F-18 FDG PET görüntüleme, çoğunlukla neoplastik hücrelerde artan glikolitik aktivite nedeniyle kanser tanısında kullanılmasına

Tablo 1. Her üç grubun F-18 FDG-lökosit bağlanma yüzdeleri.

Hastalar	Bağlanma yüzdeleri		
	İnsülinli (%)	Glukagonlu (%)	Hiçbirşey eklenmeyen (%)
1	26	21	32
2	28	30	34
3	29	30	28
4	29	24	22
5	43	31	23
6	36	40	28
7	30	34	26

Tablo 2. Her üç grubun bağlanma yüzdesi ortalama ve ortanca değerleri.

Grup	Ortalama (\pm SS) (%)	Ortanca (Min-Max) (%)	p değeri
İnsülinli (n=7)	31,57 (\pm 5,9)	29,00 (26-43)	
Glukagonlu (n=7)	30,00 (\pm 6,2)	30,00 (21-40)	
Hiçbirşey eklenmeyen (n=7)	27,57 (\pm 4,3)	28,00 (22-34)	0,418

*SS: Standart Sapma

rağmen, enfekte/enflame dokularda da artan metabolizma ve perfüzyon nedeniyle kullanılmaktadır [10, 11]. Çalışmalar, enfeksiyondan ve enflamasyondan sorumlu hücrelerin (özellikle nötrofiller ve monositler/makrofajlar) yüksek oranda F-18 FDG uptake'ine sahip olduğunu göstermiştir [11]. Bununla birlikte, F-18 FDG PET/BT görüntüleme, spesifik olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Enfeksiyon görüntülemede, F-18 FDG'den daha spesifik PET radyofarmasötiklerinin geliştirilmesi için yoğun çaba sarf edilmektedir. Bu amaçla, lökositlerin PET ajanları ile işaretlenmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte, düşük bağlanma yüzdesi ve F-18 FDG'nin kısa yarı ömrü (110 dakika) yöntemin sınırlayıcı özellikleridir. F-18 FDG ile lökosit işaretleme için standardize edilmiş bir teknik yoktur, ancak bağlanma etkinliğini artırıcı yöntemler denenmektedir.

F-18 FDG ile in-vitro lökosit işaretleme işleminde üstesinden gelinmesi gereken birçok zorluk vardır. FDG bir glikoz analogu olduğundan, kan örneğindeki glikoz miktarının işaretlemeyi etkileyeceği düşünülmektedir. Osman S ve Danpure HJ [5], ortamdaki glikoz düzeyine göre F-18 FDG-lökosit bağlanma oranlarının çok farklı değerler (%2-%80) aldığını göstermişlerdir. Glukoz taşıyıcı reseptörlerinin (GLUT), FDG'nin hücreye girişinde etkili olduğu bilinmektedir. Lökositlerde artmış GLUT reseptörü ekspresyonu ve heksokinaz enzim aktivitesi gösterilmiştir [12]. İnsülinin hegzokinaz enzim aktivitesini değiştirdiği ve GLUT taşıyıcılarını moleküler seviyede (özellikle kas ve yağ hücrelerinde) aktive ederek sinyal geçitlerini etkilediği bilinmektedir. Bu bilgilere dayanarak, çalışmamızda insülinin F-18 FDG-lökosit işaretlemesinde bağlanma etkinliği üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündük. Ancak, çalışmamızda insülinli ve insülinli gruplar arasında bağlanma etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık (sırasıyla 31,57 (±5,9) ve 27,57±4,3)). Paik JY ve ark. F-18 FDG-işaretlemede insülin ilavesinin işlem üzerindeki etkisini çalışmışlardır. İnsülinin lenfositlerin işaretlenmesi üzerinde bir etkisi olmadığını ($p>0,05$), monositlerin işaretlenmesinde bağlanma yüzdesini anlamlı şekilde arttırdığını bulmuşlardır ($p<0,05$) [13]. Biz, rutin uygulamada F-18 FDG ile lökosit işaretlemenin yeri üzerinde çalıştığımızdan, lökositleri alt gruplara ayırmadık. Fostrom LA

ve arkadaşları [14], çalışmalarında, insülinin F-18 FDG-lökosit işaretleme etkinliği üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Onlar, 0.1 IU insülin kullanırken, biz çalışmamızda 10 IU insülin ilavesi yaptık. Daha yüksek düzeyde insülin kullanmamıza rağmen bulgularımız aynı idi. Moon SH ve ark. [15], F-18 FDG-lökosit işaretlemede granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) uyarımı eşliğinde insülin uygulamışlar. Ancak, bağlanma yüzdesini insülinli grupta %40,3±6, insülinli grupta ise %40,3±7,7 olarak saptamışlar ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulgu saptamamışlardır. Bu bulgular, bizim bulgularımızla uyumludur.

Çalışmamızda, invitro işaretlemede insülin dışında glukagon da kullandık. Glukagonlu, insülinli ve hiçbir şey eklenmemiş gruplar arasında bağlanma etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (sırasıyla %30,00 (±%6,2), %31,57 (±%5,9), %27,57 (±%4,3)) ($p=0,418$). Literatürde, F-18 FDG-lökosit işaretleme üzerinde glukagonun etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamıştır.

Bir glukoz analogu olan F-18 FDG ile lökositlerin işaretlenmesi sürecinde invitro insülin ve glukagon uygulamasının işaretleme etkinliği üzerine etkisi olmadığı sonucuna vardık.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2001;1:326-333. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00146-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00146-3)
2. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013;54:647-658. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.112524>
3. Sugawara Y, Gutowski TD, Fisher SJ, Brown RS, Wahl RL. Uptake of positron emission tomography tracers in experimental bacterial infections: A comparative biodistribution study of radiolabeled FDG, thymidine, L-methionine, 67Ga citrate and 125I-HSA. *Eur J Nucl Med* 1999;26:333-341.
4. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:29-37. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1338-3>

5. Osman S, Danpure HJ. The use of 2-[18F]Fluoro-2-deoxyD-glucose as a potential *In vitro* agent for labelling human granulocytes for clinical studies by positron emission tomography. *Int J Rad Appl Instrum B* 1992;19:183-190.
6. Bhattacharya A, Kochhar R, Sharma S, et al. PET/CT with ¹⁸F-FDG-labeled autologous leukocytes for the diagnosis of infected fluid collections in acute pancreatitis. *J Nucl Med* 2014;55:1267-1272. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.137232>
7. Bhargava KK, Gupta RK, Nichols KJ, Palestro CJ. *In vitro* human leukocyte labeling with (64) Cu: An intraindividual comparison with (111) In-oxine and (18) F-FDG. *Nucl Med Biol* 2009;36:545-549.
8. Forstrom LA, Dunn WL, Mullan BP, Hung JC, Lowe VJ, Thorson LM. Biodistribution and dosimetry of [18F] fluorodeoxyglucose labeled leukocytes in normal human subjects. *Nucl Med Commun* 2002;23:721-725. <https://doi.org/10.1097/00006231-200208000-00004>
9. Maratou E, Dimitriadis G, Kollias A, et al. Glucose transporter expression on the plasma membrane of resting and activated white blood cells. *Eur J Clin Invest* 2007;37:282-290. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01786.x>
10. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med Technol* 2013;41:157-169. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.076232>
11. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013;54:647-658. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.112524>
12. Williamson MK, Coombes N, Juszczak F, et al. Upregulation of glucose uptake and hexokinase activity of primary human CD4+ T cells in response to infection with HIV-1. *Viruses* 2018;10:114. <https://doi.org/10.3390/v10030114>
13. Paik JY, Lee KH, Byun SS, Choe YS, Kim BT. Use of insulin to improve [¹⁸F] fluorodeoxyglucose labelling and retention for *in vivo* positron emission tomography imaging of monocyte trafficking. *Nucl Med Commun* 2002;23:551-557. <https://doi.org/10.1097/00006231-200206000-00007>
14. Forstrom LA, Mullan BP, Hung JC, Lowe VJ, Thorson LM. 18-FDG labeling of human leukocytes. *Nucl Med Commun* 2000;21:691-694.
15. Moon SH, Lee HY, Eo JS, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor for fluorine-18-fluorodeoxyglucose labeling in human leukocytes. *Nucl Med Commun* 2011;32:186-191. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328342dea1>

The evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in subjects with insulin resistance

İnsülin rezistansı bulunan bireylerde retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi

Feyzahan Uzun, Hüseyin Fındık, Hatice Beyazal Polat

Gönderilme tarihi:25.03.2019

Kabul tarihi:06.08.2019

Abstract

Purpose: To measure the retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) in prediabetic subjects who were diagnosed with insulin resistance and to compare with healthy controls.

Materials and methods: A standard ophthalmological examination including measurement of best corrected visual acuity and intraocular pressure, anterior segment biomicroscopy and funduscopy was performed. Average and four quadrant (superior, temporal, inferior, nasal) RNFLT measurements were performed using spectral domain optical coherence tomography (OCT). Plasma fasting insulin and glucose levels were noted and homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated.

Results: A total of 37 patients with insulin resistance and 41 healthy controls were included in the study. Mean age of the insulin resistant group and healthy controls were 35.7±9.8 and 34.9±10.7 years, respectively. The average (95.03±11.38 µm vs 99.2±19.73 µm), inferior (119.11±18.27 µm vs 127.5±21.03 µm) and temporal (72.13±12.52 µm vs 79.2±15.97 µm) quadrant RNFL were significantly thinner in subjects with insulin resistance as compared with healthy controls ($p<0.05$). No significant difference was observed between the groups in the superior (121.01±9 µm vs 123.9±01 µm) and nasal (72.03±13.65 µm vs 74.52±10.52 µm) quadrants ($p>0.05$).

Conclusion: Despite there is lack of clinical findings in prediabetic stage, neurodegeneration of the retina may begin in the insulin resistance stage. OCT is a useful tool both in the early diagnosis and follow-up of retinal neurodegeneration.

Key Words: Diabetes mellitus, insulin resistance, optical coherence tomography.

Uzun F, Fındık H, Beyazal Polat H. The evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in subjects with insulin resistance. Pam Med J 2019;12:503-508.

Özet

Amaç:İnsülin rezistansı tanısı ile takip edilen prediabetik bireylerde retina sinir lifi kalınlığının (RSLK) ölçümü ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması.

Gereç ve yöntem: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, ön segment ve fundus muayenelerini içeren tam oftalmolojik inceleme yapıldı. RSLK spectral-domain optik koherans tomografi (OKT) ile ölçüldü. Açlık plazma glikoz ve insülin seviyeleri not edildi ve insülin rezistans indeksi (HOMA-IR) değeri hesaplandı.

Bulgular:İnsülin rezistansı tespit edilen 37 birey ile 41 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması insülin rezistansı ve kontrol grubunda sırasıyla 35,7±9,8 ve 34,9±10,7 yıl idi. İnsülin rezistansı olan grupta ortalama (95,03±11,38 µm vs 99,2±19,73 µm), inferior (119,11±18,27 µm vs 127,5±21,03 µm) ve temporal (72,13±12,52 µm vs 79,2±15,97 µm) kadrantlarda RSLK değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ince tespit edildi ($p<0.05$). Superior (121,01±9 µm vs 123,9±01 µm) ve nazal (72,03±13,65 µm vs 74,52±10,52 µm) kadrantlarda anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Prediabetik hastalarda klinik olarak herhangi bir bulgu vermese de retina sinir lifi tabakasında nörodejenerasyon insülin rezistansı evresinde başlayabilmektedir. OKT prediabetik bireylerde erken retinal nörodejenerasyon tanısı ve takibi için uygun bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, insülin direnci, optik koherans tomografi.

Uzun F, Fındık H, Beyazal Polat H. İnsülin rezistansı bulunan bireylerde retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:503-508.

Feyzahan Uzun, MD. Recep Tayyip Erdogan University, Department of Ophthalmology RİZE, e-mail: feyzahan@gmail.com (orcid.org/0000-0002-3050-0714) (Sorumlu yazar)

Hüseyin Fındık, MD. Recep Tayyip Erdogan University, School of Medicine, Department of Ophthalmology, RİZE, e-mail: drhfnk@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-7343-8757)

Hatice Beyazal Polat, MD. Recep Tayyip Erdogan University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, RİZE, e-mail: drpolat53@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-7947-6874)

Introduction

Diabetic retinopathy (DR), one of the major microvascular complications of diabetes mellitus, is an important health concern worldwide. Although the exact pathophysiological mechanism is still unclear, DR is primarily believed to occur as a result of glucose-mediated vascular damage and overproduction of harmful metabolites triggered by hyperglycemia [1]. Besides, previous experimental studies showed neuronal changes including loss of ganglion cells, neural apoptosis, glial reactivity and degeneration of inner nuclear layers in the diabetic retina [2]. Whether these two aspects of DR, glucose-mediated vascular changes and retinal neurodegeneration, are in a cause-effect relationship or independent phenomena is unknown [3]. Recently a number of clinical studies have reported the evidence of retinal neurodegeneration to confirm the histopathological results from animal models of diabetes. Loss of inner retinal layer thickness and retinal degeneration was showed in diabetic patients with or even without DR [4-6].

Insulin plays an important role in retinal ganglion cell survival by exhibiting anti-apoptotic and anti-inflammatory activity, inhibiting glial activation, glutamate excitotoxicity and oxidative stress [7]. Insulin resistance (IR), a condition in which the cells become resistant to the effects of insulin, is a major risk factor for the development of diabetes and DR [8, 9]. IR was found to cause neuroinflammation and have a role in the pathophysiological mechanisms of some neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis and schizophrenia [10]. In recent clinical studies, beyond hyperglycemia, IR itself was shown to cause retinal nerve fiber layer thinning and ganglion cell loss in patients with metabolic syndrome [11, 12].

The first clinically detectable lesions of DR are vascular changes such as microaneurysms, hard exudates, cotton wool spots and intraretinal hemorrhages. However, the retinal neurodegenerative changes that occur at early phases of disease can not be detected by standard ophthalmological examination [5]. Optical coherence tomography (OCT) provides important clinical data for understanding the disorders of retina and with advances in spectral domain OCT technology even to obtain high

quality segmental sections of retina and retinal nerve fiber layer with excellent repeatability and reproducibility has been possible. OCT is a useful and easily accessible tool in daily practice to detect the structural degeneration of retinal nerve tissue that occurs prior to clinically apparent functional neurovisual impairments. In this study, we aimed to investigate whether IR affects the retinal nerve structure by measuring retinal nerve fiber layer thickness in subjects with no clinically detectable ocular findings and to compare these results with healthy controls.

Materials and methods

In this prospective comparative study, included were all patients who diagnosed to have insulin resistance during the study period; a similar number of healthy individuals with similar age were included as controls. All subjects were informed about the goals of the study and informed consent was obtained. This study followed the tenets of the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the local Ethics Committee.

Each subject was underwent a standard ophthalmological examination including measurement of best-corrected visual acuity (BCVA) and intraocular pressure, anterior segment biomicroscopy and fundoscopy.

Exclusion criteria included any corneal or retinal abnormalities, optic disc disorders and cup/disc ratio abnormalities, any history of ocular surgery or ocular trauma, intraocular pressure higher than 21 mmHg in either eye any systemic disease which may affect retina or optic nerve (e.g. hypertension, diabetes mellitus, neurological diseases, ocular inflammatory diseases), myopia or hyperopia >2.0 diopters.

Plasma fasting insulin and glucose levels were noted for each individual and subjects whose homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR) [fasting insulin (μ U/mL) \times fasting glucose (mmol)/22.5] value \geq 2.7 were accepted to have insulin resistance.

The peripapillary RNFLT measurements were performed with a Cirrus HD spectral domain OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) by the same masked technician. The peripapillary RNFLT of the temporal, nasal, inferior and superior quadrants and the average thickness

of the RNFLT were obtained with the optic disc 200x200 cube scan protocol along a circle with a diameter of 3.45 mm around the center of the disc. Signal strengths >7 were included in the study.

Statistical Analysis

OCT measurements from the right eyes were used for statistical purposes. Data analysis was performed by using SPSS for Windows, version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Whether the distribution of continuous variables was normally or not was determined by Kolmogorov Smirnov test and this test yielded normal distribution for all groups ($p>0.05$). Continuous variables were shown as mean \pm standard deviation (SD). The mean difference between groups was compared by using Student’s *t* test. A *p* value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 37 patients with insulin resistance and 41 healthy controls were included in the

study. Mean age of the subjects who were diagnosed with insulin resistance and healthy controls were 35.7 ± 9.8 and 34.9 ± 10.7 years, respectively. No significant difference was observed between two groups in terms of age and gender. Metabolic parameters such as plasma fasting glucose, plasma insulin, body mass index and HOMA-IR values were significantly higher in the insulin resistant group. Table 1 shows patient demographics and baseline characteristics by groups.

The average ($95.03\pm11.38 \mu\text{m}$ vs $99.2\pm19.73 \mu\text{m}$), inferior ($119.11\pm18.27 \mu\text{m}$ vs $127.5\pm21.03 \mu\text{m}$) and temporal ($72.13\pm12.52 \mu\text{m}$ vs $79.2\pm15.97 \mu\text{m}$) quadrant RNFLT were significantly thinner in subjects with insulin resistance as compared with healthy controls ($p<0.05$). No significant difference was observed between the groups (insulin resistant group vs control group) in the superior ($121.01\pm9 \mu\text{m}$ vs $123.9\pm01 \mu\text{m}$) and nasal ($72.03\pm13.65 \mu\text{m}$ vs $74.52\pm10.52 \mu\text{m}$) quadrants ($p>0.05$). Table 2 summarizes the RNFLT by groups.

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics.

	IR group (N=37)	Control group (N=41)	P value
Age (years)	35.7 \pm 9.8	34.9 \pm 10.7	0.41
Gender (M:F)	6:31	8:33	0.55
BMI (kg/m ²)	31.13 \pm 7.1	25.47 \pm 5.7	0.23
Fasting plasma glucose level (mmol/l)	97.9 \pm 6.8	88.5 \pm 8.4	<0.001
Plasma insulin level (μ U/ml)	18.1 \pm 5.9	6.9 \pm 2.1	<0.001
HOMA-IR	4.1 \pm 1.5	1.47 \pm 0.8	<0.001

IR: Insulin resistance, M: Male, F: Female, BMI: Body mass index, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance index.

Table 2. The comparison of the RNFLT between insulin resistant and control group.

RNFLT (μm)	IR Group (N=37)	Control Group (N=41)	P value
Average	95.03 \pm 11.38	99.2 \pm 19.73	0.003
Superior	121.01 \pm 9	123.9 \pm 01	0.53
Nasal	72.03 \pm 13.65	74.52 \pm 10.52	0.19
Inferior	119.11 \pm 18.27	127.5 \pm 21.03	<0.001
Temporal	72.13 \pm 12.52	79.2 \pm 15.97	0.0018

RNFLT: Retinal nerve fiber layer thickness, IR: Insulin resistance.

Discussion

In this study, we observed that subjects with IR had the evidence for the existence of retinal degeneration. The average, inferior and temporal quadrant RNFL were significantly thinner in subjects with IR as compared with healthy controls.

Hyperglycemia has been proposed as a major risk factor in diabetic microvascular complications such as retinopathy and neuropathy. However retinal neurodegeneration may occur even in the absence of clinically visible retinal microvascular abnormalities and the pathophysiological relationships between retinal neurodegeneration and microvascular complications of retinopathy are still unclear [13]. Numerous possible mechanisms have been demonstrated including chronic hyperglycemia induced low grade inflammation, oxidative stress, and ischemia of neurovascular structures, which finally lead to neural apoptosis, glial cell reactivity, extracellular glutamate accumulation and Muller cell activation, are thought to be associated with both retinal neurodegeneration and microvascular manifestations of diabetes [13, 14].

Recent advances in OCT device technologies allow early visualization of retinal neurovascular impairments before any sign of clinically detectable retinopathy. Several clinical studies showed the retinal neurodegeneration in diabetic patients with or even without clinically apparent retinopathy. Pierro et al. reported that type 2 diabetic patients with early stage retinopathy and without retinopathy have inferior thickness values of ganglion cell complex [15]. Zhu et al. studied the changes in retinal thickness and visual function (contrast sensitivity and pattern ERG) in type 2 diabetic patients without clinical evidence of DR. The results indicated that ganglion cell complex thickness and visual function changes could be observed in diabetic subjects before the onset of any significant DR. Macular ganglion cell complex reduction occurred much earlier than peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in diabetic patients without retinopathy [4]. Toprak et al. investigated retinal layer reflectivities in patients with mild non-proliferative diabetic retinopathy and showed the impaired inner segment ellipsoid layer reflectivity, which might indicate the photoreceptor degeneration [16].

Ng et al. reported a thinning of both RNFL and ganglion cell+inner plexiform layers in diabetic eyes with no signs of retinopathy [17]. van Dijk et al. studied the inner layer thickness of type 1 diabetes patients and concluded that thinning of the total retina in type 1 diabetic patients with minimal retinopathy compared with healthy controls is attributed to a selective thinning of inner retinal layers and supports the concept that early DR includes a neurodegenerative component [6].

Insulin has multiple effects in neurons including the regulation of neuronal proliferation, apoptosis, synaptic transmission and neuronal degeneration [18]. Insulin is suggested to have neuroprotective properties and to exert neurotrophic effects on neurons [19]. Metabolic changes resulting from IR can impact on the neuronal structure, resulting in synaptic dysfunction and promoting triggers of neurodegeneration such as impaired neuronal insulin signalling, vascular endothelial damage, neuroinflammation, tau phosphorylation and amyloid β accumulation [19]. Arıkan et al. reported that the mean average ganglion cell-inner plexiform layer thickness in insulin resistant patients was significantly less in comparison with the healthy subjects. In the same study, there were no statistically significant differences between the two groups in any of the spatial frequencies in the functional acuity contrast test [12]. Similarly, in the present study, it was found that the average, the inferior, and the temporal quadrant RNFL thicknesses in subjects with IR were significantly less than those of the control group and our results indicate IR has an early neurodegenerative effect on the retina.

Although the molecular mechanism by which neurons die under oxidative stress induced by high glucose remains largely unclear, hyperglycemia was believed as the most important factor in neurodegeneration seen in diabetic patients [20]. Additional pathophysiologic mechanism should be present in individuals with IR since plasma glucose levels remain within normal limits. IR, in which a higher insulin concentration is required to maintain glucose uptake into cells via insulin-dependent glucose transporters, has been implicated to have a role in the pathophysiologic mechanisms of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease [21]. Functional insulin

signaling pathway is crucial for neuronal cell survival. Karaca *et al.* reported that the patients with metabolic syndrome have inner and outer retinal thinning on OCT segmentation analysis. They investigated the retinal neurodegenerative factors in patients with metabolic syndrome other than hyperglycemia and speculated that IR, low grade systemic inflammation and hypertension-related endothelial damage might have a neurodegenerative effect independent of the hyperglycemia [11].

Our study may have some limitations. The disease duration and severity may have an effect on retinal nerve fiber layer thickness layer measurements and analysis of these patients based on disease duration might have provided more clear data. Our study population was relatively small, although significant RNFL changes were measured in several quadrants.

In the current study, we investigated the impact of insulin resistance on retinal neural structure. In conclusion, our results provided the proof that early neurodegeneration existed in the retina of prediabetic patients with IR.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interests.

References

1. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
2. Barber AJ, Baccouche B. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Potential for novel therapies. *Vision Res* 2017;139:82-92. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.06.014>
3. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;28:52:1156-1163. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6293>
4. Zhu T, Ma J, Li Y, Zhang Z. Association between retinal neuronal degeneration and visual function impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *Sci China Life Sci* 2015;58:550-555. <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4858-8>
5. Tavares Ferreira J, Alves M, Dias-Santos A, et al. Retinal neurodegeneration in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;1;57:6455-6460 <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20215>
6. Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3404-3409. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3143>
7. Dada T. Is glaucoma a neurodegeneration caused by central insulin resistance: Diabetes type 4? *J Curr Glaucoma Pract* 2017;11:77-79. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10028-1228>
8. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:284-289.
9. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-794. <https://doi.org/10.1172/JCI7231>
10. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Front Neurosci* 2018;11;12:930. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00930>
11. Karaca C, Karaca Z. Beyond hyperglycemia, evidence for retinal neurodegeneration in metabolic syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;1;59:1360-1367. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23376>
12. Arikan S, Ersan I, Eroglu M, et al. Does retinal neurodegeneration seen in diabetic patients begin in the insulin resistance stage? *Turk J Ophthalmol* 2016;46:264-269. <https://doi.org/10.4274/tjo.68888>
13. Kim K, Kim ES, Rhee SY, Chon S, Woo JT, Yu SY. Clinical characteristics and risk factors for retinal diabetic neurodegeneration in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2017;54:993-999. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1043-5>
14. Simo R, Hernandez C. Neurodegeneration in the diabetic eye: New insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:23-33. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.005>
15. Piero L, Iuliano L, Cicinelli MV, Casalino G, Bandello F. Retinal neurovascular changes appear earlier in type 2 diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2017;11;27:346-351. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000887>
16. Toprak I, Yildirim C, Yaylali V. Impaired photoreceptor inner segment ellipsoid layer reflectivity in mild diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2015;50:438-441. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2015.07.009>
17. Ng DS, Chiang PP, Tan G, et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44:243-250. <https://doi.org/10.1111/ceo.12724>
18. Schubert M, Gautam D, Surjo D, et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3100-3105. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308724101>

19. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: Role of insulin signalling and therapeutic implications. *Int J Mol Sci* 2018;24:19. <https://doi.org/10.3390/ijms19113306>
20. Kumar P, Raman T, Swain MM, Mishra R, Pal A. Hyperglycemia-induced oxidative-nitrosative stress induces inflammation and neurodegeneration via augmented tuberous sclerosis complex-2 (TSC-2) activation in neuronal cells. *Mol Neurobiol* 2017;54:238-254. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9667-3>
21. Diehl T, Mullins R, Kapogiannis D. Insulin resistance in alzheimer's disease. *Transl Res* 2017;183:26-40. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.005>

Acknowledgements

This study was presented as poster presentation at 52. National Turkish Ophthalmological Society Congress, Antalya, Turkey.

Gastrointestinal sistemin konjenital nadir görülen kistik lezyonların histopatolojik ve klinik değerlendirmesi

Histopathological and clinical evaluations of congenital rare cystic lesions of the gastrointestinal tract

Saadet Alan

Gönderilme tarihi:06.04.2019

Kabul tarihi:30.07.2019

Özet

Amaç: Gastrointestinal sistem kaynaklı konjenital kistler oldukça nadir görülmektedir. Mezotelyal/omental kistler, lenfanjiomlar, enterik duplikasyon kistleri, Meckel divertikülü, omfalomezenterik duktus kisti gastrointestinal kaynaklı konjenital kistler olarak tanımlanır. Gastrointestinal sistemden köken alan kistik kitleler, farklı klinik ve histopatolojik özellikler göstermektedir. Kistik kitleler genellikle asemptomatik olup rastlantısal olarak saptanmakta veya komplikasyon geliştiğinde acil operasyona alınmaktadır. Operasyon öncesinde benign kistler ile neoplastik kitleleri ayırt etmek için radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Kesin tanı için ise histopatolojik inceleme gerekmektedir. Bu çalışmada, intraabdominal gastrointestinal sistem kaynaklı konjenital benign kistik lezyonların klinik, histopatolojik özellikleri ve ayırıcı tanıları birlikte değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem: Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak mide, ince-kalın bağırsak ve mezenter-omentumdan köken alan gastrointestinal sistem kaynaklı neoplastik olmayan 55 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Olgular yaş, cinsiyet, klinik bulgular, yerleşim yeri, histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildi. Gastrointestinal sistem kaynaklı kistik lezyonlar içerisinde en sık Meckel divertikülü (n:33) görüldü. Daha sonra olguların görülme sıklığına göre mezotelyal/omental kistler (n:8), kistik lenfanjiomalar (n:7) ve duplikasyon kistler (n:6) ve omfalomezenterik duktus kistler (n:1) sıralandı. Olgularda en sık şikayet, karın ağrısıydı.

Sonuç: Kistlerin kökeni ne olursa olsun spesifik tiplendirme, lezyonların histopatolojik olarak değerlendirmesi (epitele sahip olup olmayışı, epitelin tipi) ile yapılmaktadır. Gastrointestinal sistem yerleşimli kistler ile ilgili en önemli sorun, bazen bu kistlerin neoplastik nitelik taşıyan kitlelerden veya parazite bağlı kistlerden ayırt edilememesidir. Fizik muayenede düzgün sınırlı kitle palpe edilen ve görüntüleme yöntemleriyle intraabdominal kistik kitle saptanan, karın ağrısı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda farklı gelişimsel nitelikler taşıyan kistik kitleler göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mezotelyal/omental kistler, kistik lenfanjiom, duplikasyon kisti, Meckel divertikülü, omfalomezenterik duktus kisti.

Alan S. Gastrointestinal sistem kaynaklı konjenital nadir görülen kistik lezyonların klinik ve histopatolojik değerlendirmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:509-516.

Abstract

Purpose: Congenital cysts originating from the gastrointestinal tract are very rare. The mesenteric-omental cysts, lymphangioma, enteric duplication cysts, Meckel diverticulum/omphalomesenteric duct cysts are defined as congenital cysts of the gastrointestinal origin. Cystic masses originating from gastrointestinal system have different clinical and histopathological features. Cystic masses are usually asymptomatic and are detected incidentally or operated urgently when complications occur. Preoperative radiological methods are used to differentiate benign cysts and neoplastic masses. Histopathological examination is required for definitive diagnosis. In this study, the clinical, histopathological features and differential diagnoses of the intraabdominal congenital benign cystic lesions originating from the gastrointestinal system were evaluated.

Materials and methods: The archives of the Department of Pathology were reviewed and 55 cases which were non-neoplastic lesions originating from the stomach, small-large intestine and mesenteric-omentum were included in the study.

Result: The cases were evaluated according to age, sex, clinical findings, location, and histopathological features. Meckel diverticulum (n:33) was the most common cystic lesion originating from the gastrointestinal tract. Mesothelial/omental cysts (n:8), cystic lymphangiomas (n:7), duplication cysts (n:6) and omphalomesenteric duct cysts (n:1) were seen according to the incidence of the cases. Abdominal pain was the most common cause of complaints.

Conclusion: Whatever the origin of cysts, specific typing is indicated by histopathological evaluation of lesions (whether epithelium is present, type of epithelium). The most important problem with cysts located in the gastrointestinal tract is that these cysts sometimes cannot be differentiated from neoplastic masses or parasitic cyst. Cystic masses with different developmental characteristics should be considered in the differential diagnosis

of patients presenting with abdominal pain, palpated mass in the physical examination and intraabdominal cystic masses detected on radiological imaging.

Key Words: Mesothelial/omental cysts, lymphangioma, duplication cysts, Meckel diverticulum, omphalomesenteric duct cyst.

Alan S. Histopathological and clinical evaluations of congenital rare cystic lesions of gastrointestinal tract. Pam Med J 2019;12:509-516.

Giriş

Gastrointestinal sistem (GIS) kaynaklı kistlerin etyopatogenezi, histopatolojik ve klinik özellikleri önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir. Kitleler çoğunlukla tesadüfen saptanırlar. Kitlenin lokalizasyonu, boyutu ve komşu organlarda bası etkisine bağlı olarak; karın ağrısı, erken tokluk, bağırsak tıkanıklığı, ateş vb. bulgular görülebilir [1, 2]. Fizik muayenede abdominal distansiyon ile kitle palpe edilebilir. Radyolojik değerlendirmede X-Ray ve abdominal ultrasonografi ilk tercihtir. Sonrasında kitlelerin organlarla ilişkilerinin belirlenmesi ve detaylı incelenmesi için bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme kullanılır [1]. Gastrointestinal sistem kaynaklı kistler; mezotelyal/omental kistler (MK), kistik lenfanjiomalar (KL), enterik duplikasyon kistleri (DK), Meckel divertikülü (MD) ve omfalomezenterik kistlerdir [1, 2]. Çocuk ve yetişkinlerde nadir görülen neoplastik olmayan kitlelerdir. Yaşamı tehdit edici komplikasyonlara nadiren yol açarlar. Kistin tam olarak çıkarılması, malign dönüşüm ihtimali ve tekrarlamasını önlemek için tercih edilmektedir [3, 4]. Karında kitle nedeni ile başvuran hastalarda konjenital kistler akılda tutulmalıdır.

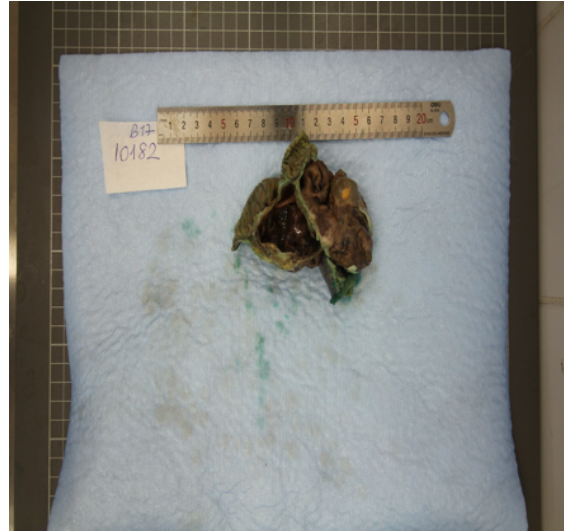
Gereç ve yöntem

Çalışma için etik kurul izni alındı. Gastrointestinal sistem kaynaklı intra-abdominal yerleşimli (mide, ince-kalın bağırsak, mezenter-omentum) 55 kistik kitle çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, klinik semptom, yerleşim

yeri, histopatolojik bulgularına göre olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması ve yaş dağılımı 19,54 (1-82)'tü. Olguların 16'sı (%29,10) kadın, 39'u (%70,90) erkekti. Toplam 55 kistik kitleden 33'ü (%60) Meckel divertikülüydü. Daha sonra olguların sayısı ve görülme oranları sırasıyla; mezotelyal/omental kistler 8 (%14,54), kistik lenfanjiom 7 (%12,72), duplikasyon kisti 6 (%10,90) (Resim 1), omfalomezenterik duktus kisti 1 (%1,8)'di (Tablo 1). Karın ağrısı en sık şikayet sebebi olup, 42 olguda bildirildi. Diğer belirtiler şişkinlik, abdominal distansiyon, bulantı, kusma, kabızlık ve ateşti.

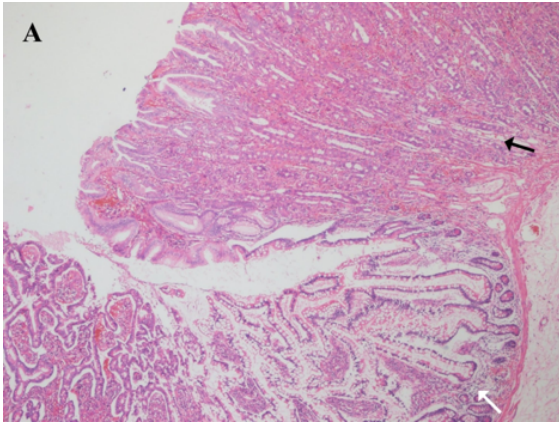


Resim 1. İleal duplikasyon kisti.

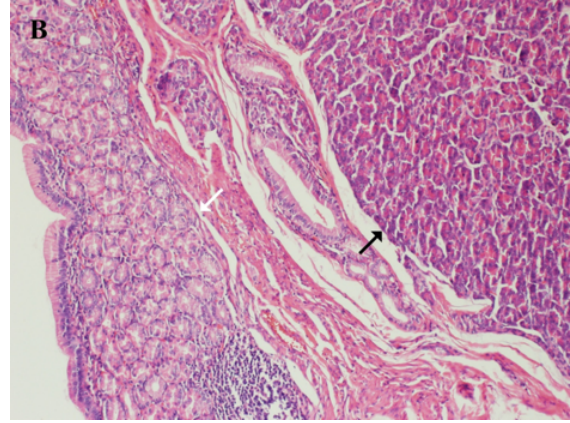
Tablo. Konjenital intrabdominal kistlerin cinsiyet, yaş, boyut ve lokalizasyon açısından dağılımları.

Konjenital kistler	Olgu sayısı	Cinsiyet K/E	Yaş ortalaması, (yaş aralığı)	Boyut	Lokalizasyon
Meckel divertikülü	33	6/27	12,57 (1-49y)	3,8 cm (1,2-8 cm)	İleum
Mezotelyal/ omental kistler	8	4/4	38,2 (5-82y)	5,4 cm (0,5-10 cm)	İleum: 1 Çıkan kolon:6 İnen kolon:1
Lenfatik Kistler	7	4/3	18,3 (9-28)	5,7 cm (5-9 cm)	İleum: 7 İleum: 4
Duplikasyon kistleri	6	2/4	4,2 (2-7y)	6,3cm (3,5-8,5cm)	Mide: 1 Duodenum: 1
Omfalomezenterik duktus kisti	1	0/7	-	1,7 cm	İleum-umblikus

Meckel divertikülü ileum yerleşimliydi. Histopatolojik olarak MD tanısı alan 33 olgudan 14'ünün duvarında heterotopik gastrik mukoza (Resim 2A), 5'inde heterotopik pankreas parankimi, 2'sinde hem gastrik mukoza, hem de pankreas parankimi (Resim 2B) görüldü. Olguların 11'inde hemoraji ve ülserasyon mevcuttu. Bu olguların sadece 4'ünde gastrik mukoza, 1'inde pankreas parankimi izlendi. İnflamasyon 6 olguda eşlik etmekteyken bu olguların 5'inde hemoraji ve ülserasyonda birlikteydi.

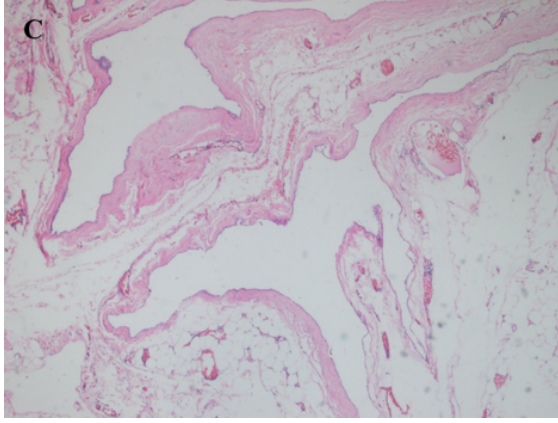


Resim 2A. Meckel Divertikülü; heterotopik mide (siyah ok) ve pankreas dokusu (beyaz ok); Hematoksilen&Eozin, X4BBA).

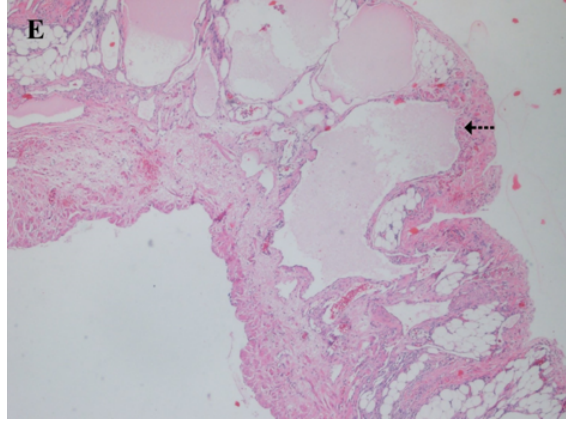


Resim 2B. Meckel Divertikülü; heterotopik mide (beyaz ok) mukozası ve ülserasyon alanı (siyah ok); Hematoksilen&Eozin, X10BBA).

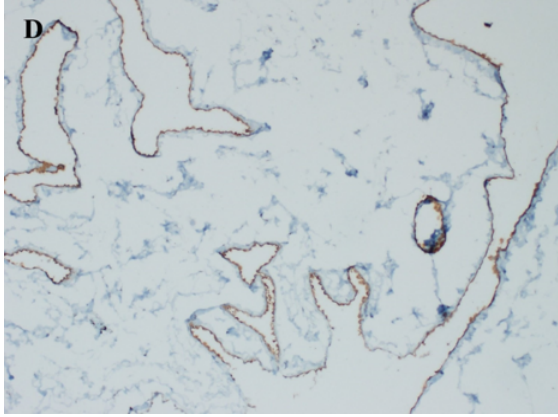
Mezotelyal/omental kistlerin 6'sı çıkan kolonda, 1'i ileumda, 1'i inen kolon komşuluğunda görüldü. Tek/multioküle görünümde, ince duvarlı kistik kitleler içerisinde seröz kıvamda sıvı mevcuttu. Mikroskopik olarak; kuboidal epitelle döşeli fibröz kist duvarı izlendi (Resim 2C). Kas tabakası ve lenfoid agregat görülmedi. İmmünohistokimyasal olarak olgularda keratin, vimentin, Hector Battifora mesothelial-1 (HBME-1) (Resim 2D), Wilms tumor 1 (WT1), thrombomodulin (CD141) ve kalretinin gibi bir veya birkaç belirteç ile pozitiflik izlendi.



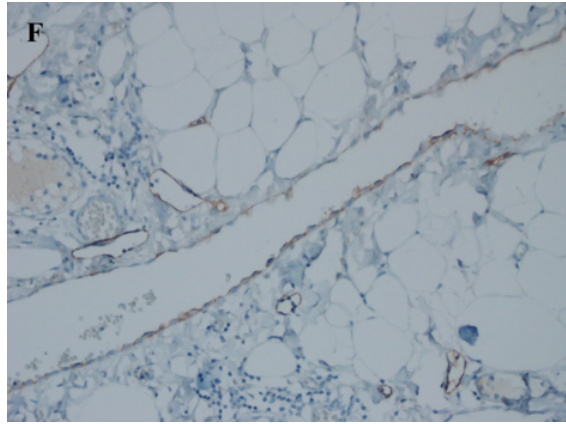
Resim 2C. Mezenterik kist duvarı; tek sıralı yassı epitelle döşeli (Hematoksilen&Eozin, X4BBA).



Resim 2E. Lenfanjiom duvarında çok sayıda dilate lenfatikler (kesikli siyah ok; Hematoksilen&Eozin, X4 BBA).



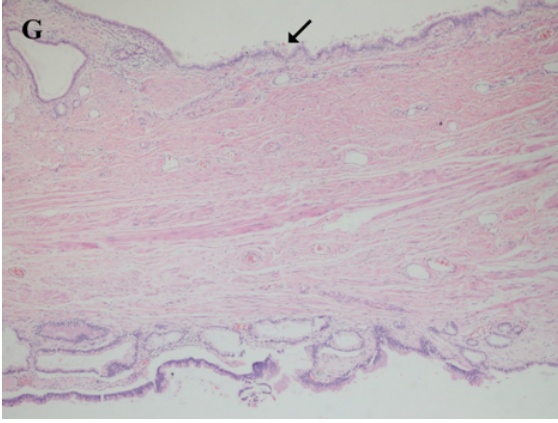
Resim 2D. Mezotelyal/omental kist duvarında HBME-1 ile mezotelyal epitel hücrelerinde boyanma, X20 BBA.



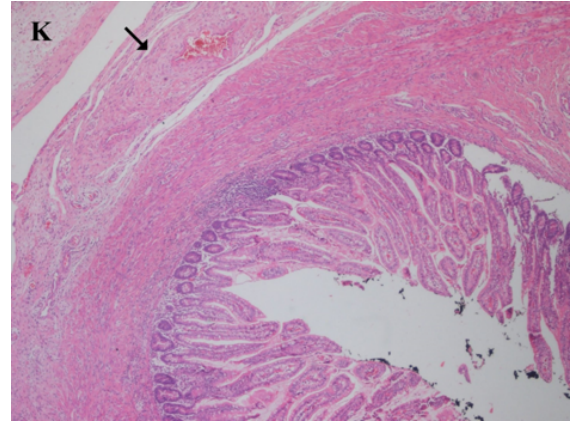
Resim 2F. Lenfanjiomda epitel hücrelerinde D2-40 ile boyanma, X20 BBA.

Kistik lenfanjiom olgularının tamamı ileum yerleşimliydi. Makroskopik olarak; yuvarlak, düzgün dış yüzeyli, fluktuasyon hissi alınan tek/multioküle kistik kitleler şeklinde rapor edilmişlerdi. Kist ince cidarı yapıda olup içerisinde çoğu zaman bulanık akıcı kıvamda sıvı görüldü. Mikroskopik incelemede basıklaşmış endotel ile döşeli kist duvarında düz kas tabakası ve yer yer lenfoid agregatlar izlenmekteydi (Resim 2E). İmmünohistokimyasal olarak olgularda CD31 ve/veya D2-40 (Resim 2F) ile endotel hücrelerinde boyanma izlendi.

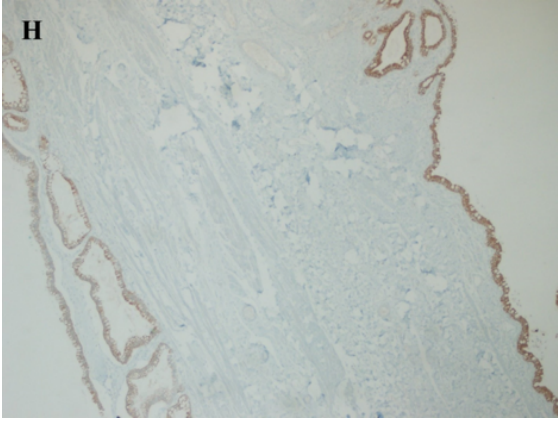
Duplikasyon kisti olgularının 4'ü ileumda, 1'i midede, 1'i duodenumda yerleşti. Duplikasyon kistleri makroskopik olarak köken aldığı organa bitişik, lümenleri ayrı, ortak duvarı paylaşan tübüler yapılar veya unioküle görünümde kistler şeklinde izlendi. Kesitlerinde mukoid kirli beyaz renkte materyal görüldü. Kistlerin duvarında ödem, hemoraji, düzensiz erozyon ve ülser alanları izlendi. Mikroskopik olarak; kuboidal, kolumnar, silli epitelle döşeli mukoza, submukoza ve muskularis propria ve vasküler yapılar izlendi (Resim 2G). Kistlerin 2'sinde mukozada ülserasyon, hemoraji, inflamatuvar hücreler izlendi. İmmünohistokimyasal olarak CK7, CK20 ile ince bağırsak çevresindeki enterik duplikasyon kistlerinde boyanma izlendi (Resim 2H).



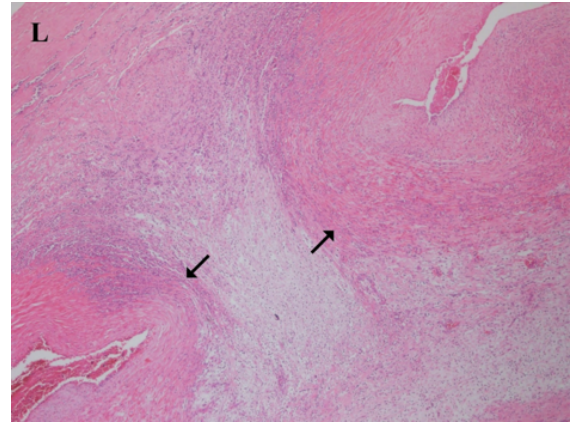
Resim 2G. Enterik duplikasyon kisti; incebarsak duvarında ortak duvarı bulunan duplikasyon kist alanı (siyah ok; Hematoksilen&Eozin, X4 BBA).



Resim 2K. İleum duvarında omfalomezenterik duktus kalıntısına ait kalın duvarlı vasküler yapılar (siyah ok; Hematoksilen&Eozin, X4 BBA).



Resim 2H. Enterik duplikasyon kistinde CK7 ile incebarsak epitelinde boyanma, X4 BBA.



Resim 2L. Omfalomezenterik duktusa kalıntısına ait kalın duvarlı vasküler yapılar (siyah ok; Hematoksilen&Eozin, X4 BBA).

Omfalomezenterik duktus kisti olgusu; yedi yaşında erkek hastanın doğumdan beri umblikus çevresinde kanlı-mukuslu akıntı şikayeti mevcuttu. Operasyonda umblikustan ileuma uzanan fibrovasküler bant izlendi. Makroskopik olarak; 1,7 cm uzunluğunda 0,7 cm çapında sirküler görünümde bağırsak segmentinden oluşmaktaydı. Mikroskopik olarak; ileum mukozası ile döşeli çevresinde çift sıralı düzenli kas tabakası içeren ince bağırsak segmentinin duvarında 3 adet kalın duvarlı omfalomezenterik duktusa ait damar yapıları mevcuttu (Resim 2K-2L).

Tartışma

Mezenterik ve mezotelyal/omental kistler nadir görülen intraabdominal kitlelerdir. İnsidansı, erişkinlerde yaklaşık 1:100,000, pediatrik yaş grubunda 1:20,000'dir [1]. İlk olgu 1507'de sekiz yaşındaki bir çocuğun otopsi sırasında İtalyan patolog Antonio Benivieni tarafından tarif edilmiştir. Mezenterik ve mezotelyal/omental kistler sıklıkla beyaz ırkta görülür [4, 5]. Mezenterik ve mezotelyal/omental kistlerin etyopatogenizi ile ilgili olarak birçok teori vardır. Bunlar konjenital malformasyonla büyümenin devam etmesi, lenfatik dokunun yanlış yerleşmesi, travmaya sekonder oluşabileceği, lenf düğümlerinin dejenerasyonu, mezenter yapraklarının uygun şekilde kaynaşmaması gibi durumlardır. Bu

teorilerde birden fazla etyolojik mekanizmanın mezenterik kistlerin gelişiminde rol alabileceği ileri sürülmektedir [4, 5]. Mezenterik kistler, etiyolojileri ve patolojik özellikleri ile altı grupta sınıflandırılmıştır. Bunlar lenfatik, mezotel/omental, enterik, ürogenital kökenli kistler ile dermoid kistler ve pankreas dışı psödokistlerdir [6-8, 10]. Mezenterik kistler dördüncü dekatta ve kadınlarda hafif artış göstermektedir [4-6]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak mezotelyal kistler, kadınlarda ve dördüncü ve beşinci dekatta görülmüştür. Mezenterik ve mezotelyal/omental kistler çoğunlukla ileum ve sağ kolonda bulunurlar. Kolon ve rektumda daha az oranda görülürler. Nispeten asemptomatik başlangıçlı, yavaş büyüyen ve uzun seyirlidirler. Genellikle tesadüfen tespit edilirler. Kist büyümeye başlayınca iç organ basısına bağlı olarak semptomlar ortaya çıkar. Olgularımızda en sık görülen semptom, karın ağrısı ve şişkinliktir. Ek olarak distansiyon, ishal, hematokezya, kabızlık, hipoproteinemi, intussusepsiyon gibi yakınmalar görüldü. Operasyon öncesinde akut apandisit, ince bağırsak tıkanıklığı veya divertikülit gibi yanlış tanılarına sebep olur. Nadiren rüptür, torsiyon veya bağırsak tıkanıklığı gibi komplikasyonlar ortaya çıktığında semptomların şiddeti artar [7, 8]. Mezenterik ve mezotelyal/omental kistlerin %60'ı ince bağırsak mezenterinde, %24'ü kalın bağırsak mezenterinde ve %14,5'i retroperitondan köken almaktadır [10, 11]. Olgularımızda mezenterik kistlerin 10'u ince bağırsak mezenterinde, 5'i kalın bağırsak mezenterinde yerleşmişti. Şiddetli karın ağrısı olan iki olguya torsiyon tanısıyla cerrahi girişim uygulandı. Mezotelyal/omental kistler radyolojik görüntüleme genellikle kolaylıkla tanımlanabilen, bir duvarı olmayan, sıvı dolu bir boşluk şeklinde izlenir. Bu kistlerde lenfanjiomların aksine, iç septasyonları görülmez [4]. Bununla birlikte, bu tür kistik intraabdominal kitlelerin örtüşen görüntüleme özellikleri göz önüne alındığında, kesin tanının rezeksiyon materyalinde histopatolojik olarak yapılması gerekir. Çalışmamızda mezenterik kistler histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve ayrımı yapılan mezotelyal/omental kistlerin çoğu çıkan kolon komşuluğunda, kistik lenfanjiomların tamamı ince bağırsak duvarında yerleşmişti. Her iki kistik oluşumda makroskopik olarak; yuvarlak, düzgün dış yüzeyli, fluktuasyon hissi alınan tek/multioküle kistik kitleler şeklinde raporlanmışlardı. Kistler ince cidarlı yapıda olup çoğu zaman içerisinde seröz veya şilöz kıvamda

sıvı mevcuttu. Mezotelyal/omental kistler yassı-kuboidal epitelle döşeli fibröz kist duvarına sahipti. Bir kısmında mezotel hücrelerinde proliferasyon sonucu tabaka artışı izlendi. Kistik lenfanjiomlar basık tek sıralı epitelle döşeli olup, duvarında lenfoid agregatlar ve kas tabakası içermekteydi. İmmünohistokimyasal olarak mezotelyal/omental kistlerde, mezotelyal belirteçler ile pozitif boyanma görüldü. Kistik lenfanjiomlarda endotel hücreleri F VIII, D2-40 ve HBM45 pozitif boyanma gösterildi. Literatürde rapor edilen olgularda ayırıcı tanı histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile yapılmaktadır [12].

Enterik duplikasyon kistleri; nadir konjenital anomalilerdir ve 1/4,500 otopsi serisinde bildirilmiştir [13-15]. İlk olarak 1733'te Calder enterik duplikasyon vakası bildirmiştir [14]. Her iki cinsiyette eşit sayıda görülmekte iken bazı serilerde erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir [15-17]. Bu seride ise olguların tamamı yedi yaş altı olup, erkeklerde 2 kat fazla izlenmiştir. Enterik duplikasyon kistleri olguların yarısında başka malformasyonlar ile birlikte (en sık vertebra defektleri). Genellikle asemptomatik olup ağrı, rektal kanama ve intestinal obstrüksiyon görülebilir. Orofarinksten anüse gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünden kaynaklanabilir. Köken aldığı alana bağlı foregut, midgut ve hindgut olarak sınıflandırılabilir [13, 18]. DK sıklıkla ileum ve daha sonra mide, duodenumda görüldü.

Enterik duplikasyonlar; kistik, tübüler veya mikst olabilir [13]. Olgularımızda DK en sık ileum lokalizasyonunda kistik, tübüler morfolojide görüldü. Duplikasyon kistleri komşu bağırsak segmentiyle kan dolaşımını paylaşır. Bu durum kitlenin güvenli rezeksiyonu için güçlük oluşturur. Laboratuvar bulguları spesifik değildir, ancak beraberinde anemi görülebilir. Anemi heterotopik gastrik mukoza nedeniyle kist duvarında kanamaya sekonder oluşur [13, 19]. Olguların 2'sinde mukozada ülserasyon, hemoraji, inflamasyon görüldü. Olgularımızda kist epiteli kuboidal, kolumnar ve silyalı epitelle döşeliydi. Duvarı komşuluğundaki organa ait ortak submukoza ve kas tabakasından oluşmaktadır.

Omphalomezenterik duktus (OMD) ve Meckel divertikülü (MD); normalde bulunan fetal midgut ile yolk sakı bağlayan embriyolojik bir kesedir. Genellikle 5-9'uncu gebelik haftasında

kendiliğinden kapanır [20, 21]. Obliterasyon gerçekleşmezse fistül, enterokist, umblikustan ince bağırsağa uzanan fibröz bant veya Meckel divertikülü ile sonuçlanır. Omfalomezenterik duktus kalıntıları, çoğunlukla Meckel divertikülü olmaya eğilimli olmakla beraber daha nadir olarak omfalomezenterik duktus şeklinde kalır. Meckel divertikülü erken fetal hayatta primitif bağırsağı yolk saka bağlayan bir omfalomezenterik duktus kalıntısıdır. Fibröz bant ile beraber veya tek başına görülen Meckel divertikülleri tüm omfalomezenterik duktus anomalilerinin %90'ını oluşturur [20, 21]. Olgumuzda umblikus çevresinde mukuslu kanlı akıntı şikayeti mevcuttu. Histopatolojik olarak persistan omfalomezenterik duktus kalıntısı olarak rapor edildi. OMD'da anomalinin boyutu, yerleşim yeri, gastrointestinal sistem ile bağlantısı, yapıştığı yapıya basısı, heterotopik mukoza içerip içermemesi ve mezenterik vaskülaritesi önem arz etmektedir [21].

Meckel divertikülü (MD) ilk kez Fadricius Hildamus tarafından 1598 yılında tanımlanmıştır. Alman anatomist Johann Friedrich Meckel 1809'da yayınlandığı makalede embriyolojik ve patolojik özelliklerini tarif etmiştir [22]. GIS'in en sık görülen konjenital anomalisidir. Gerçek bir divertiküldür ve bağırsak duvarının antimezenterik sınırından kaynaklanır. Genel popülasyonun yaklaşık %2'sinde görülür. Erkeklerde, kadınlara göre 2 kat fazla görülür [23]. Bizim çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğu erkekti. Olguların tamamına yakını çocuk ve gençlerden oluşmaktaydı. Sadece bir olgu ileri yaşta tanı almıştı. Olgularımızın 14'ünde (%41) gastrik, 5'inde (%14,7) pankreatik parankim görüldü. İki olguda hem gastrik hemde pankreatik heterotopi mevcuttu. Literatürde olguların %2'sinde semptom görülmektedir. Tüm yaşam boyu komplikasyon oranı yaklaşık %4'tür [22, 23]. En sık rastlanan semptomlar; kanama, takiben bağırsak tıkanıklığı, divertikülit, intussusepsiyon, neoplazi ve perforasyondur [22, 24]. Olgularımızın 4'ünde (%11) perforasyon, 11'inde (%34) hemoraji ve ülserasyon, 6'sında (%17,6) inflamasyon görüldü.

Abdominal hastalıkların birçoğunda barsağın kistik lezyonlarındakine benzer bulgular izlenmektedir. Kistik kitleler semptomatik bulgular verdiğinde doğru tanı, özellikle cerrahi olguları ayırt etmek için önem kazanmaktadır.

Semptomatik olgularda ayırıcı tanıda sıklıkla; bilier kolik, akut pankreatit, akut gastroenterit, renal kolik, akut appendisit, ülser perforasyonu, anevrizma rüptürü, iç organ perforasyonları, over kist torsiyonu akla gelmektedir. Gastrik ve duodenal duplikasyon olguları pankreas başı neoplastik kitleleri ile sıklıkla karışmaktadır. Terminal ileum enfeksiyöz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, vaskülit gibi pek çok hastalıkta sıklıkla tutulur.

Sonuç olarak, kistlerin kökeni ne olursa olsun kesin tanı, histopatolojik olarak konmaktadır. Karın ağrısı ile başvuran, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle intraabdominal düzgün sınırlı kistik kitle saptanan olgularda ayırıcı tanıda farklı gelişimsel nitelikler taşıyan kistik kitleler akılda tutulmalıdır. Intraabdominal konjenital veya edinsel kistler ile ilgili en önemli sorun, bu kistlerin bazen neoplastik nitelik taşıyan kistlerden veya parazite bağlı kistlerden ayırt edilememesidir. Histopatolojik değerlendirme sırasında aşırı inflamatuvar reaksiyon glandlarda reaktif proliferasyon ve yapısal distorsiyona neden olup yanlış malignite tanısına yol açabilir. Kist zemininde nadir olarak malign dönüşüm görülebilir.

Çıkar İlişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Tiwari C, Shah H, Waghmare M, Makhija D, Khedkar K. Cysts of gastrointestinal origin in children: Varied presentation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:94-99. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.2.94>
2. Ferrero L, Guanà R, Carbonaro G, et al. Cystic intra-abdominal masses in children. *Pediatr Rep* 2017;9:7284. <https://doi.org/10.4081/pr.2017.7284>
3. De Perrota M, Bründler M, Tötsch M, Morela P. Mesenteric cysts, toward less confusion? *Dig Surg* 2000;17:323-328. <https://doi.org/10.1159/000018872>
4. Aguirre SV, Mercedes Almagro M, Romero CA, Romero SS, Molina GA, Buenano RA. Giant mesenteric cyst from the small bowel mesentery in a young adult patient. *J Surg Case Rep* 2019;1:1-4. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz002>
5. Tan J, Tan K, Chew S. Mesenteric cysts: An institution experience over 14 years and review of literature. *World J Surg* 2009;33:1961-1965. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0133-0>

6. Chen J, Du L, Wang DR. Experience in the diagnosis and treatment of mesenteric lymphangioma in adults: A case report and review of literature. *World J Gastrointest Oncol* 2018;10:522-527. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i12.522>.
7. Navarro F, Schmieler E, Beversdorf W. Infarcted mesothelial cyst: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2017;30:155-158. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.11.013>
8. Stoupis C, Ros PR, Abbitt PL, Burton SS, Gauger J. Bubbles in the belly: Imaging of cystic mesenteric or omental masses, *Radiographics* 1994;14:729-737. <https://doi.org/10.1148/radiographics.14.4.7938764>
9. Ousadden A, Elboughdouti H, Ibnmajdoub KH, Harmouch T, Mazaz K, Aittaleb KA. Giant peritoneal simple mesothelial cyst: A case report. *J Med Case Rep* 2011;5:361. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-361>
10. Gündeş E, Çakır M, Tekin A, Taşçı Hİ, Vatansev C. Mezenterik kist; 17 olgunun analizi. *Selçuk Tıp Derg* 2013;29:105-107.
11. Yoon JW, Choi DY, Oh YK, Lee SH, Gang DB, Yu ST. A case of mesenteric cyst in a 4-year-old child with acute abdominal pain. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:268-272. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.4.268>
12. Suthiwartnarueput W, Kiatipunsodsai S, Kwankua A, Chaumrattanakul U. Lymphangioma of the small bowel mesentery: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2012;21:6328-6332. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i43.6328>
13. Liaqat N, Latif T, Khan FA, Iqbal A, Nayyar SI, Dar SH. Enteric duplication in children: A case series. *Afr J Paediatr Surg* 2014;11:211-214. <https://doi.org/10.4103/0189-6725.137327>
14. Lopez-Fernandez S, Hernandez-Martin S, Ramirez M, Ortiz R, Martinez L, Tovar JA. Pyloroduodenal duplication cysts: Treatment of 11 cases. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23:312-316. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333640>
15. Lund DP. Alimentary tract duplications. In: Coran AG, Caldamone A, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger R, eds. *Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2012;1155-1163.
16. Ildstad ST, Tollerud DJ, Weiss RG, Ryan DP, McGowan MA, Martin LW. Duplications of the alimentary tract. Clinical characteristics, preferred treatment, and associated malformations. *Ann Surg* 1988;208:184-189. <https://doi.org/10.1097/00000658-198808000-00009>
17. Rasool N, Safdar CA, Ahmad A, Kanwal S. Enteric duplication in children: Clinical presentation and outcome. *Singapore Med J* 2013;54:343-346. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013129>
18. Blank G, Königsrainer A, Sipos B, Ladurner R. Adenocarcinoma arising in a cystic duplication of the small bowel: Case report and review of literature. *World J Surg Oncol* 2012;10:55. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-55>
19. Sheikh MA, Latif T, Shah MA, Hashim I, Jameel A. Ileal duplication cyst causing recurrent abdominal pain and melena. *APSP J Case Rep* 2010;1:4.
20. Khan YA, Qureshi MA, Akhtar J. Omphalomesenteric duct cyst in an omphalocele: A rare association. *Pak J Med Sci* 2013;29:866-868. <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.293.3581>
21. Levy AD, Hobbs CM. From the archives of the AFIP. Meckel diverticulum: Radiologic features with pathologic Correlation. *Radiographics* 2004;24:565-587. <https://doi.org/10.1148/rg.242035187>
22. Abizeid GA, Aref H. Preoperatively diagnosed perforated Meckel's diverticulum containing gastric and pancreatic-type mucosa. *BMC Surg* 2017;11:36. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0236-8>
23. Stone PA, Hofeldt MJ, Lohan JA, Kessel JW, Flaherty SK. A rare case of massive gastrointestinal hemorrhage caused by Meckel's diverticulum in a 53-year-old man. *W V Med J* 2005;101:64-66.
24. Yorganci K, Ozdemir A, Hamaloglu E, Sokmener C. Perforation of acute calculous Meckel's diverticulitis: A rare cause of acute abdomen in elderly. *Acta Chir Belg* 2000;100:226-227.

Bu retrospektif çalışmaya, İnönü Üniversitesi İnsan Yerel Kurulu'nun 19.02.2019 tarih ve 2019/04-14 karar sayısı ile onay alınmıştır.

Kızılay'ın kuruluş dönemi (1877-1878 Osmanlı-Rus Savaşı): Cerrahi girişimler ve çeşitli yaralanmalarda mortalite oranları

The Red Crescent establishment period (1877-1878 Ottoman-Russian War): Mortality rates in surgical interventions and various injuries

Eray Serdar Yurdakul

Gönderilme tarihi:02.07.2019

Kabul tarihi:26.08.2019

Özet

Amaç: On dokuzuncu yüzyılda anestezi uygulamaları ve bakteriyoloji ile ilgili önemli keşifler yapılmış ve bu ilerlemeler amputasyon ve savaş cerrahisinde başarılı sonuçlar alınmasının önünü açmıştır. Bu çalışmada bu yüzyılın ikinci yarısında kurulan Kızılay'ın ilk hastanelerinde uygulanan cerrahi ameliyatlara ve çeşitli yaralanmalarda mortalite oranlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Araştırma sürecinde Osmanlı Türkçesi, İngilizce ve Fransızca rapor ve arşiv belgeleri incelendi ve elde edilen veriler yaralanma bölgeleri, büyük ameliyatlara ve diğer cerrahi uygulamalara göre gruplandırılarak karşılaştırmalı analizleri yapıldı.

Bulgular: Bir yıla yakın süren savaş döneminde Kızılay hastanelerinde tedavi edilen toplam 39011 kişiden detaylı verilerine ulaşılabilen 12516'sında (%32,08) genel mortalite oranları dâhili hastalıklar ve enfeksiyonlar için %13,75 (913/6638), cerrahi hastalıklar ve yaralanmalar için %6,04 (355/5878) olarak bulundu. Cerrahi tedavi uygulamaları ile ilgili detaylı verilerine ulaşılabilen 192 hastada mortalite oranları; amputasyonlarda %24,3 (17/70), rezeksiyonlarda %18,2 (8/44), kırık tedavilerinde %34,1 (14/41), dezartikülasyonlarda %15,4 (2/13) ve diğer cerrahi girişimlerde %28,6 (2/7) olarak bulundu.

Sonuç: Osmanlı Rus Savaşı sırasında Türk hekimler farklı ülkelerde eğitim görmüş olan çok sayıda yabancı hekim ile birlikte çalışmış ve kazandıkları deneyimlerle ülkemizde modern tıbbın temellerini atmışlardır. Bu çalışma aseptik cerrahi ve anestezi eşliğinde yapılan cerrahi uygulamaların ülkemizdeki ilk örneklerine ait verileri içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Amputasyon, yaralanma, anestezi, aseptik cerrahi.

Yurdakul ES. Kızılay'ın kuruluş dönemi (1877-1878 Osmanlı-Rus Savaşı): Cerrahi girişimler ve çeşitli yaralanmalarda mortalite oranları. Pam Tıp Derg 2019;12:517-526.

Abstract

Purpose: In the nineteenth century, important discoveries were made about anesthesia applications and bacteriology, and these advances paved the way for successful results in amputation and war surgery. The aim of this study is to investigate the mortality rates of surgical operations and various injuries in the first hospitals of the Red Crescent, established in the second half of this century.

Materials and methods: During the research process, Ottoman Turkish, English and French reports and archives were examined and the data obtained were grouped according to injury sites, major surgeries and other surgical applications and their comparative analyzes were performed.

Results: A total of 39011 people were treated in Red Crescent hospitals during the war period of nearly one year and detailed data were available for 12516 (32,08%) of whom. The overall mortality rates were 13.75% (913/6638) for internal diseases and infections, and 6.04% (355/5878) for surgical diseases and injuries. Mortality rates in 192 patients with detailed data on surgical treatment were 24.3% (17/70) in amputations, 18.2% (8/44) in resections, 34.1% (14/41) in fractures, and 15.4% (2/13) in disarticulations and 28.6% (2/7) in other surgical interventions.

Conclusion: During the Ottoman-Russian War, Turkish physicians worked with a large number of foreign physicians who were educated in different countries and laid the foundations of modern medicine in our country with the experiences they gained. This study includes data from the first examples of aseptic surgery and anesthesia-guided surgical procedures in our country.

Key Words: Amputation, injury, anesthesia, aseptic surgery.

Yurdakul ES. The Red Crescent establishment period (1877-1878 Ottoman-Russian War): Mortality rates in surgical interventions and various injuries. Pam Med J 2019;12:517-526.

Giriş

On dokuzuncu yüzyılda tıp alanındaki önemli gelişmeler arasında öne çıkanlar anestezinin doğuşu, antiseptik cerrahi ve bakteriyoloji bilimindeki keşifler olmuştur [1, 2]. 1877-1878 Osmanlı-Rus Savaşı, bilimsel gelişmelerin ve dönüşümün Kızılay'ın kuruluşu ve uluslararası alanda kabul gördüğü dönemde gerçekleşmiştir [3-6]. Çatışmalar esnasında yaralı askerlere tarafsız olarak yardım etmek amacıyla 1863 yılında kurulan Kızılhaç ile aynı görevi üstlenmek üzere 1868 tarihinde Osmanlı Devleti tarafından "Mecruhin ve Mardayı Askeriyeye İmdat ve Muavenet Cemiyeti" adıyla bir yardım teşkilatı kurulmuş ve bu kurum 1877 tarihinde "Osmanlı Hilâl-ı Ahmer Cemiyeti" adı ile yeniden organize edilerek günümüzdeki Türk Kızılayı'nın çekirdeğini oluşturmuştur [3-5, 7].

Modern anestezinin ilk inhalasyon anestezikleri olan nitroz oksit ve dietil eter ilk olarak dental girişimlerde kullanılmıştır. Horace Wells, 1842 yılında Conneticut'taki bir halk gösterisinde, nitroz oksitin hipnotik ve analjezik etkisini fark etmiş ve sonraki yıllarda ağırlı dental girişimlerde bu maddeyi hastalarında anestezisi amaçlı kullanmıştır [8]. Amerikalı bir diş hekimi olan ve aynı zamanda tıp eğitimi de alan William Morton, çok ağırlı bir operasyonu hocaları ve öğrenciler huzurunda hastayı eter ile uyutarak, hastaya acı hissettirmeden başarılı biçimde gerçekleştirmiş ve bu denemenin yapıldığı 10 Ekim 1846 tarihi anestezinin başlangıcı olarak kabul görmüştür [8]. Sonraki yıllarda eter askeri cerrahide de kullanılmıştır. Amerikalı hekim Samuel Guthrie tarafından 1831 yılında keşfedilen kloroform 1847 yılına kadar anestezik olarak kullanılmamıştır [1]. Avrupa'da ise kloroform 1848 Özgürlük Hareketleri sırasında, 1850 Danimarka-Prusya savaşında ve 1853-1856 Kırım Savaşı'nda hekimler tarafından anestezik olarak kullanılmıştır [9]. İstanbul'da yayınlanmakta olan Journal de Constantinople dergisine göre 1847-1848 yıllarında Galatasaray'daki Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'de yapılan ameliyatlarda kloroform kullanıldığı ve bunun ülkemizde ilk kullanılan anestetik madde olduğu bilgisi yer almaktadır [10]. Anestezisi uygulamalarının en önemli avantajı hastanın acı çekmemesi sayesinde, hekimin cerrahiye yavaş ve dikkatli bir şekilde yapabilmesine olanak sağlamasıydı. Ayrıca amputasyonlarda daha sonra işe yarayacak olan proteze yönelik güdük oluşumu da sağlıklı olarak yapılabiliyordu

[1]. On dokuzuncu yüzyılda salgın hastalıklarla mücadeledeki başarılı uygulamalar, hastane tıbbi kavramının ortaya çıkışı, asepsi-antisepsi uygulamalarındaki gelişmeler ile cerrahi uygulamalar ve sonrasında gelişen komplikasyonlarla ilişkili ölüm oranları da önemli oranlarda azalmıştır [2].

Bu makalede Kızılay tarafından kurulan ilk sağlık teşekküllerinde uygulanan ameliyatlara, çeşitli cerrahi girişimler ve yaralanmalarla ilişkili mortalite oranlarının belirlenmesi ve savaş koşulları ve sosyokültürel durumun ve ayrıca asepsi-antisepsi uygulamalarındaki gelişmelerin ve anestezisi tekniklerinin cerrahi uygulamalar ve mortalite oranları üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Türkiye'de ortopedinin tarihçesi 1900'lü yılların başlarında eğitim için Osmanlı Hükümeti tarafından Avrupa'ya (başta Almanya ve Fransa olmak üzere) gönderilen hekimlerden başlanarak ele alınmıştır [11]. 1843'lerden itibaren ülkemizde tıp fakültelerinin kurulması ve değişik zamanlarda yurtdışından hocalar getirilmesi gibi gayretlere rağmen cerrah yetişmesinde sıkıntılar yaşanmıştır [12]. Cerrah yetişememesi üzerine, o zamanki hükümet, 1875 de askeri tıbbiyeden çıkan genç doktorlar arasından imtihanla bir hekim (Naim Efendi) Viyana'ya ve üç hekim (Cemil Ziya Bey, Hayrettin ve Osman Efendiler) Paris'e göndermiştir. Bu ilk hekimler yurda döndüklerinde 1877'de Osmanlı-Rus harbi başlamış ve bu genç cerrahlar harp sahasına gönderilmişlerdir [12]. Bu makalede sunulan verilerinin Türk ortopedi ve cerrahi tarihinin günümüz sistematiğine uygun olarak düzenlenmiş ilk kayıtları olması nedeniyle özel önem taşıdığını düşünüyoruz.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmanın verileri 1877-1878 Osmanlı-Rus Savaşında (93 Harbi) Türk Ordularında Askeri Sağlık Hizmetleri'nin araştırıldığı bir doktora tezinden elde edilmiştir [13]. Çalışmada Kızılay tarafından kurulan ilk hastanelerin (27 ayrı hastane) kayıtlarında yer alan cerrahi girişimlerle ilgili veriler metaanaliz prensibi ile birleştirilerek karşılaştırılmıştır.

Araştırma verilerinin toplanması

Bu çalışmada arşiv belgeleri, dönemde yayımlanmış kitaplar, raporlar ve süreli yayınlar gibi dönemin birincil kayıtlarına ulaşılmış ve incelenmiştir. İlk aşamada savaşlarla ilgili

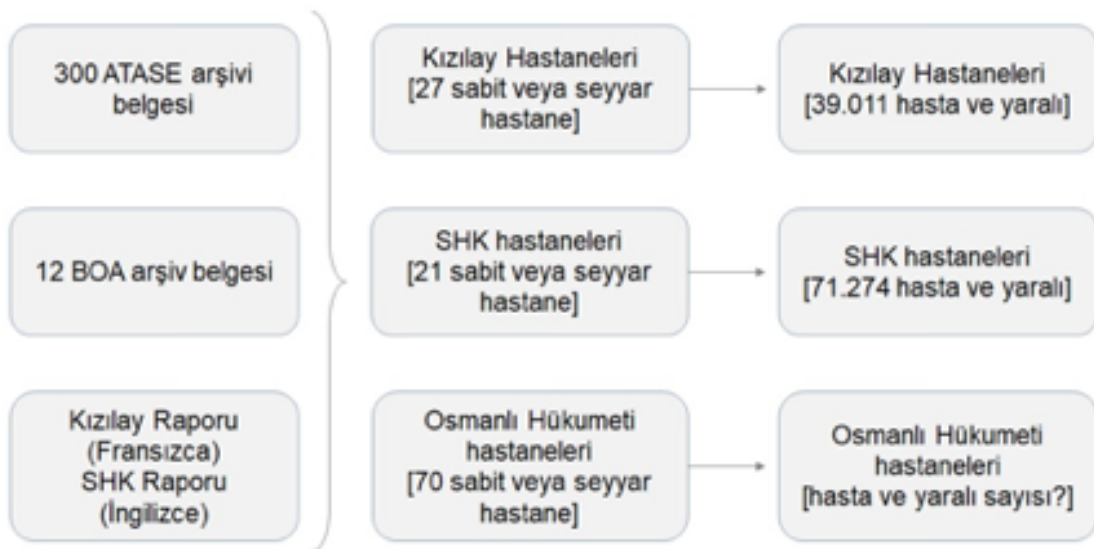
arşivlerinin tasnif edildiği Genelkurmay Askerî Tarih ve Stratejik Etüt Daire Başkanlığı (ATASE) Arşivi'nde Osmanlı-Rus Harbi (ORH) katalog taramalarında araştırmancının konusu olan sağlık hizmetleriyle ilgili araştırmaya katkısı olacak 300 belgeye ulaşıldı ve bunlar detaylı olarak incelendi. İkinci olarak, Başbakanlık Devlet Arşivleri Genel Müdürlüğü Osmanlı Arşivi (BOA) kataloglarında bulunan 12 belge incelendi. Son olarak, Kızılay Arşivi'nde yapılan araştırmada mevcut arşivin araştırma ile ilgili tarihî dönemi kapsamadığı tespit edildi. Arşiv belgelerinde Osmanlı-Rus Savaşı süresince Osmanlı Hükümeti'ne bağlı askeri hastaneler ve seyyar hastanelerce (43'ü taşrada 27'si İstanbul'da olmak üzere toplam 70 hastane) sağlık hizmetlerinin yürütülmesi ile ilgili yazışmalar bulunsa da [14-16], bu hastanelerce hazırlanan bir rapora ulaşılamadı.

Arşiv belgeleri dışında savaş dönemine ait sağlık hizmeti sunan kurumlarca hazırlanan raporlar incelendi. Ulaşılabilen en önemli kaynak dönemin Kızılay'ı olan Mecruhin ve Mardayı Askeriyeye İmdat ve Muavenet Cemiyeti'nin 1878 yılında (savaşın hemen sonrasında) yayımladığı Fransızca rapordur [17]. Bir diğer önemli kaynak ise İngiliz hükümetinin teşvikiyle kurulan "Stafford House Komitesi (SHK) Hasta ve Yaralı Türk Askerlerine Yardım Cemiyeti" tarafından 1879 yılında yayımlanan İngilizce rapordur [18]. Bu raporlar savaş sürecinde

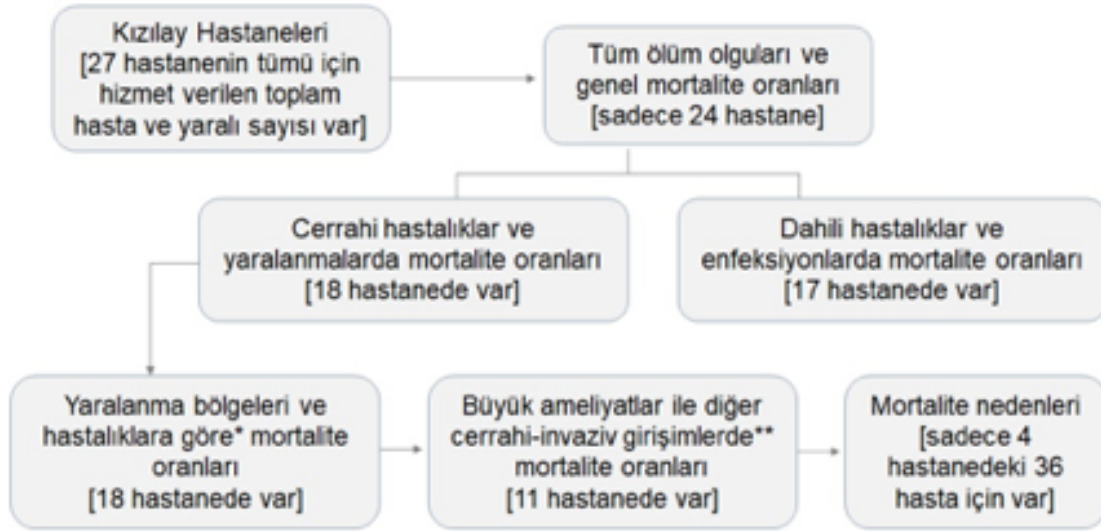
yürütülen sağlık hizmetlerine dair mortalite ve morbidite oranları ve bulaşıcı hastalıklar gibi sorunlar ve bu sorunlarla ilgili alınan önlemler gibi önemli bilgileri ve istatistikleri de içeren resmi kayıtlardır. Her iki kaynağın çevirisi yapıldı ve çalışma başlığında belirtilen detaylar yönünden incelendi. Stafford House Komitesi Raporu'nda hastalık tipi ve yaralanma bölgelerine göre mortalite oranlarını gösterir ayrıntılı bilgiler bulunmadığı için, bu çalışma başlıca 1877-1878 Osmanlı Rus Savaşı'nda Kızılay tarafından kurulan hastanelerde (27 ayrı hastane) yürütülen sağlık hizmetlerine dair verileri kapsamaktadır (Şekil 1).

İncelenen parametreler ve karşılaştırmalar

Kızılay tarafından kurulan 27 ayrı hastanenin verileri aşağıdaki algoritma (Şekil 2) izlenerek incelendi ve bu hastanelere ait ulaşılabilir verileri içeren ortak tablolar oluşturuldu. Farklı hastane kayıtlarında yaralanma bölgesi veya ameliyatlara için çok sayıda farklı alt grup ve tanımlama olduğu belirlendi. Bu verilerin tek bir tabloda gösterilebilmesi için gruplandırmalar yapıldı ve farklı hastanelere ait aynı kategorideki tüm veriler tek bir tablo satırında gösterilecek şekilde birleştirildi. Yaralanma bölgeleri ve hastalıklar için 18 farklı hastanenin kayıtları incelenerek toplam 14 bölge-grup oluşturuldu (bulgular bölümü Tablo 2'ye bakınız). Büyük ameliyatlara ve diğer cerrahi girişimler ise altı farklı ameliyat-cerrahi girişim için 16 ayrı



Şekil 1. Arşiv belgelerinin taranması ve çalışmaya dahil edilecek hastanelerin belirlenmesinde kullanılan akış şeması.



Şekil 2. Kızılay hastanelerinde karşılaştırmalı tabloların elde edilmesinde izlenen algoritma (*Farklı hastane verileri 14 farklı anatomik bölge oluşturularak birleştirildi. **Farklı hastane verileri 6 farklı ameliyat-cerrahi girişim türü için 16 farklı anatomik bölge oluşturularak birleştirildi).

bölge-grup oluşturularak ve hastane verileri birleştirilerek incelendi (bulgular bölümü Tablo 3'e bakınız). Son olarak kategoriler için mortalite oranları hesaplanarak veriler yüzdesel olarak karşılaştırıldı.

Büyük ameliyatlara ve diğer cerrahi girişimler için hastalar şu şekilde gruplandırıldı:

1. Ampütasyonlar: Hasar gören kol, bacak, el, ayak ve parmakların, ilgili uzvun kemiği ile beraber kesilerek vücuttan ayırıldığı cerrahi işlemlerin uygulandığı hastalar.
2. Dezartikülasyonlar: Eklem seviyesinden yapılan ampütasyon uygulamaları.
3. Rezeksiyonlar: Kanlanması bozulmuş veya enfekte olmuş kemik veya dokuların bir bölümünün (parsiyel rezeksiyon) veya tamamının (komplet rezeksiyon) kesilerek çıkarıldığı cerrahi işlemler.
4. Sekestrektomi ve drenaj uygulamaları: Çürüme-nekroz gelişmiş kemik parçalarının veya abse formasyonu görülen kemik-eklem dokularının kesilerek çıkarıldığı ve/veya pansuman uygulamaları ile (basit pansuman, Guérin pansumanı, fenol pansumanı gibi) tedavi edildiği hastalar.
5. Kırık tedavileri: Ateşli silah yaralanmaları, künt travmalar veya yüksekten düşme gibi

nedenlerle kemik kırıkları oluşan ve bandaj, basit atel, atel cihazı, Clyne tipi yastıklı ateller ile tedavi edilen hastalar.

6. Diğer girişimler: Kist-polip eksizyonu, mesane taşı nedeniyle median kesi, perianal fistül, batın, torakal ve lomber bölge ile ilgili özel cerrahi girişimler.

Bulgular

Kızılay savaş süresince 8'i muhacirler için olmak üzere 12'si İstanbul'da, 9'u seyyar olmak üzere 15'i taşrada (cephe ve cephe gerisinde) toplam 27 hastane kurmuştur [17]. Bu hastaneler Kızılay'ın ilk sağlık teşekkülleri olup, bazıları sabit hastaneler iken, bir bölümü de cephe hattının hemen gerisinde kurulan ve asıl görevi ilk müdahale ve yaralı tahliyesi olan geçici sağlık teşekkülleridir (Tablo 1).

Osmanlı Hilâl-i Ahmer Cemiyeti tarafından tesis edilen sabit ve seyyar hastanelerde 1 Ağustos 1877 tarihinden 30 Haziran 1878 tarihine kadar, 25.115 yaralı ve 13.896 hasta olmak üzere toplam 39.011 kişi hizmet almıştır. Tedavi gören yaralı ve hastaların hastanelere göre dağılımı ve toplam sayıları ile hastanelere göre mortalite oranları Tablo 1'de görülmektedir. Hastane kayıtları ayrı ayrı incelendiğinde tedavi edilen hasta ve yaralının yaklaşık üçte biri için (12516/39.011; %32,08) hastalık ve yaralanma tipi ve ilişkili mortalite oranlarına dair detaylı

Tablo 1. Hilâl-ı Ahmer Cemiyeti (Kızılay) tarafından tesis edilen sağlık teşekküllerinde tedavi gören yaralı ve hasta dökümü ile mortalite oranları [12].

Hastane	Tüm hastalar	Tüm ölüm olguları ve genel mortalite	Dâhili hastalıklar ve ölüm oranları (%)	Cerrahi hastalıklar ve ölüm oranları (%)
Başkentteki Sabit Hastaneler				
1. Kavak Hastanesi	490	18 (3,67)	Veri yok	Veri yok
2. Beylerbeyi Hastanesi: Paşa Dairesi	2606	285 (10,94)	219/1486 (14,74)	66/1120 (5,89)
3. Beylerbeyi Hastanesi: Musiki Dairesi				
4. Beylerbeyi Hastanesi: Ağalar Dairesi	831	56 (6,74)	45/556 (8,09)	11/275 (4,0)
Başkentteki Sabit Mülteci Hastaneleri				
5. Gülhane Hastanesi	326	12 (3,68)	12/283 (4,24)	0/43
6. Çinili Köşk 1 Numaralı Baraka Hastanesi	292	74 (25,34)	73/284 (25,7)	1/8 (12,5)
7. Paşabahçe Hastanesi	212	54 (25,47)	54/212 (25,47)	0/0
8. Şemsi Paşa Hastanesi (Üsküdar)	166	32 (19,28)	32/156 (20,51)	0/10
9. Nakilbend ve Tunuslu Hastanesi (Üsküdar)	750	184 (24,53)	181/692 (26,16)	3/58 (5,17)
10. Kumbarhane Hastanesi	40	0	0/39	0/1
11. Sirkeci İskelesi Kadın Mülteci Hastanesi	585	110 (19,0)	Veri yok	Veri yok
12. Takiyeddin Paşa Hastanesi	80	Veri yok	Veri yok	Veri yok
Taşradaki Sabit-Geçici Hastaneler				
13. Varna Geçici Hastanesi	297	49 (16,5)	0/0	49/297 (16,5)
14. Varna Türk-Mısır Geçici Hastanesi	1148	43 (3,75)	33/753 (4,38)	10/395 (2,53)
15. Edirne Askeri İdadiye Geçici Hastanesi	523	19 (3,63)	0/42	19/481 (3,95)
16. Edirne Askeri Belediye Geçici Hastanesi	280	11 (3,93)	6/103 (5,83)	5/177 (2,82)
17. Selanik Hastanesi (Islahane-Dr. Lebovicz)	140	7 (5,0)	1/9 (11,11)	6/131 (4,58)
18. Selanik Hastanesi (Islahane-Dr. Weber)	59	0	0/4	0/55
Seyyar Hastaneler				
19. Stoker Hastanesi (Tahliye servisi)	2167	Veri yok	Veri yok	Veri yok
20. Sivastopol ve Dallas Hastanesi (Şıpka)	2268	114 (5,03)	20/60 (3,33)	94/2208 (4,26)
21. Goldstein Hastanesi (Orhaniye - Kazanlı)	4008	Veri yok	Veri yok	16/40 (40,0)*
22. Heinrich Hastanesi (Razgırat)	465	Veri yok	Veri yok	Veri yok
23. Sarell Hastanesi (Orhaniye, Kemerli, Taşkesen, Sofya)	6514	190 (2,92)	Veri yok	Veri yok
24. Roy Hastanesi (Erzurum)	2251	295 (13,11)	220/1703 (12,92)	75/548 (13,67)
25. Cuma Dr. Antoniadis Hastanesi	287	17 (5,92)	17/256 (6,64)	0/31
- Cuma Hastanesi (Yaralı Tahliye Servisi)	1650	Veri yok	Veri yok	Veri yok
26. Dr. Colonna Ceccaldi Sağlık Treni	1427	15 (1,05)	Veri yok	Veri yok
27. Sirkeci Dr. Mundy ve Dr. Mautner Hastanesi	9149	21 (0,23)	Veri yok	Veri yok
Toplam	39011	1606/30641 (%5,24)	913/6638 (%13,75)	355/5878 (%6,04)

* Kızılay raporunun bu hastaneye ait bölümünde sadece 40 hasta ile ilgili detaylı bilgi sunulmuş olup bu hastalar genel toplama dahil edilmiştir, raporda diğer hastalara dair bir veri bulunmamaktadır.

verilere ulaşıldı. Bunların 6638'i enfeksiyonlar ve çeşitli dâhili hastalıklar nedeniyle tedavi edilen kişiler olup, bu hastalarda genel mortalite oranı %13,75 olarak bulundu (Tablo 1). Diğer 5878 kişi ise cerrahi hastalıklar ve yaralanmaları olan hastalardı, bu grupta ise genel mortalite oranı %6,04 olarak bulundu. Kızılay Hastanelerinde uygulanan cerrahi girişimler ve çeşitli yaralanmalarda mortalite oranlarını ortaya koyabilmek adına söz konusu 5878

hastanın detaylı verileri ile oluşturulan Tablo 2'de yaralanma bölgeleri ve hastalıklara göre sayısal dağılım ve ölüm oranları görülmektedir.

Kızılay hastanelerinde yatarak tedavi gören 192 hasta ve yaralı için cerrahi hastalıklar ve yaralanmalar ve bu hastalıkların tedavileri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlara dair daha detaylı kayıtların tutulduğu belirlendi. Bu hastalar ile ilgili ayrıntılı veriler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 2. Yaralanma bölgeleri ve hastalıklara göre sayısal dağılım ve ölüm oranları*.

	Taburcu edilen	Tedavi altında	Ölen	Toplam
Baş ve boyun yaralanmaları	115	45	3 (%1,84)	163
Göğüs ve Gövde yaralanmaları	157	48	13 (%5,96)	218
Omuz yaralanmaları	26	13	3 (%7,14)	42
Üst ekstremité (kol-önkol) yaralanmaları	486	127	13 (%2,08)	626
El yaralanmaları	187	37	5 (%2,18)	229
Kalça yaralanmaları	77	43	3 (%2,44)	123
Alt ekstremité (bacak ve uyluk) yaralanmaları	334	206	21 (%3,74)	561
Ayak yaralanmaları	49	24	3 (%3,95)	76
Ateşli silaha bağlı basit yaralanmalar	702	136	0 (%0)	838
Kesici delici alet yaralanmaları	185	21	16 (%7,21)	222
Ekstremité ve ayaklarda donma ve kangren	343	86	58 (%11,91)	487
Yanık	11	7	0 (%0)	18
Çeşitli cerrahi hastalıklar ve komplikasyonlar	110	50	54 (%25,23)	214
Diğer yaralanmalar	1496	402	163 (%7,91)	2061
Cerrahi kliniği genel toplam	4278	1245	355 (%6,04)	5878
Enfeksiyonlar ve çeşitli dâhili hastalıklar	4240	1485	913 (%13,75)	6638
Toplam	8518	2730	1268 (%10,13)	12516

*Bu tablo detaylı kayıtların tutulduğu hastane raporlarının birleştirilmesiyle oluşturulmuştur ve Kızılay hastanelerinde tedavi gören hasta ve yaralıların yaklaşık üçte birini (%32,08) temsil etmektedir.

Kızılay raporlarında Tablo 3'te yer alan 43 ölüm olgusunun 36'sında ölüm nedeni belirtilmişken, yedi olguda ölüm nedenleri ile ilgili bir bilgiye ulaşılamamıştır. Raporlanan ölüm nedenlerinin sayısal dağılımı şu şekildedir; piyemi ve pürülan enfeksiyonlar 16, pnömoni beş, peritonit bir, diğer enfeksiyonlar (diyare, dizanteri, tifüs, tetanoz ve tüberküloz) yedi olmak üzere enfeksiyonlarla ilişkili toplam 29 ölüm, ampütasyon reddi ile ilişkili dört ölüm (üçü ilk yatışta ampütasyonu reddetme, biri ikinci ampütasyonu reddetme), anemi ile ilişkili iki ölüm ve sekonder kanama ile ilişkili bir ölüm olgusu.

Bazı hastanelerde yapılan cerrahi işlemler genel sayılarla ifade edilmişken, bazı hastanelerde ise bölgelere göre toplam sayılar

ifade edilmiş, fakat ölüm oranları belirtilmemiştir. Roy Hastanesi'nde (Erzurum) yapılan cerrahi işlemler ile ilgili kayıtlar ikinci duruma bir örnek teşkil etmektedir (Tablo 4). Bu şekilde tutulan kayıtlarda cerrahi girişimlere göre mortalite oranları belirlenemediği için bu veriler yukarıdaki tabloya (Tablo 3) dahil edilmemiştir.

Kızılay'ın sağlık teşekküllerinde sadece Türk askerleri ve mültecilere sağlık hizmeti verilmemiş, bazı hastanelerde Rus askerleri de tedavi edilmiştir. Örneğin 2 Numaralı Seyyar Hastane (Sivastopol ve Dallas Hastanesi; Şıpka) kayıtlarında "7, 8, 9 Ocak 1878'de üç gün süren savaş sırasında seygar hastane, 85'i Rus olan 1278 yaralıyı kabul ederek bakımını yaptı" ifadesi yer almaktadır [17].

Tablo 3. Kızılay hastanelerinde gerçekleştirilen büyük ameliyatlara ile diğer cerrahi-invaziv girişimler ve mortalite oranları*.

	Amputasyon		Dezartikülasyon		Rezeksiyon		Sekestrektomi ve drenaj		Kırık tedavisi**		Diğer girişimler	
	Ölen	Topl.	Ölen	Topl.	Ölen	Topl.	Ölen	Topl.	Ölen	Topl.	Ölen	Topl.
Baş boyun	-	-	-	-	3	1	-	1	-	2	-	-
Göğüs ve Gövde	-	-	-	-	2	-	-	6	6	-	-	-
Kol	12	3	-	-	6	5	-	5	2	-	-	-
Önkol	13	2	-	-	6	1	-	6	1	-	-	-
Skapula	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-
El ve kemikleri	11	0	9	-	5	-	-	4	-	-	-	-
Pelvis	-	-	-	-	2	1	-	2	-	-	-	-
Bacak	17	6	-	-	2	4	-	7	-	1	-	-
Uyluk	10	5	-	-	2	-	-	2	2	-	-	-
Ayak ve kemikleri	3	1	1	-	1	3	-	5	-	-	-	-
Omuz	-	-	3	2	1	-	-	3	3	-	-	-
Dirsek	-	-	-	-	9	2	-	-	-	-	-	-
Diz	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
El bileği	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ayak bileği	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Batın ve Genital	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2	-
Toplam (192/43)	70	17	13	2	44	8	0	41	14	7	2	2
Mortalite oranı	%24,3		%15,4		%18,2		%0	%34,1		%28,6		

* Bu tablo detaylı kayıtların tutulduğu hastane raporlarının birleştirilmesiyle oluşturulmuştur ve Kızılay hastanelerinin cerrahi servislerinde tedavi gören hasta ve yaralıların %3,27'sini (192/5878) temsil etmektedir.

**Önemli bir bölümü ateşli silah yaralanması sonucu oluşan parçalı kırıklardan oluşmaktadır.

Tablo 4. Erzurum Hastanesi'nde (Roy Hastanesi) yapılan ana cerrahi işlemler 17 Şubat-30 Nisan 1878 [12].

Yaralanmaların Cinsi	Sayı	Ameliyatlar	Sayı
Obüs patlaması, mermi ve kesici aletle yaralanmalar	12	Kol ampütasyonu	72
	8	Önkol ampütasyonu	
	19	Bilek dezartikülasyonu	
	26	Parmak dezartikülasyonu	
	4	Uyluk ampütasyonu	
	2	Humerus dezartikülasyonu	
	1	Orta parmak ve yüzük parmağı dezartikülasyonu	
	16	Bilek ampütasyonu	
Çeşitli yaralanmalar	1	3 ayak parmağının dezartikülasyonu	45
	1	2 ayak parmağının dezartikülasyonu	
	2	Ayak dezartikülasyonu	
	25	Çeşitli kangren ameliyatları	
		Toplam	117

Tartışma

Savaşlar tarih boyunca tıbbi uygulamaların gelişmesinde önemli rol oynamıştır. Örneğin, Amerikan İç Savaşı (1861-1865) sırasında tıp alanında çok sayıda önemli ilerleme gerçekleşmiştir [19]. Bu savaşı diğerlerinden ayıran en önemli özellik sanayi devriminin üretken kapasitesi ile askeri gücün entegrasyonunun tamamlandığı süreçteki ilk modern savaş olmasıdır. Bu savaşta tarihteki en büyük çatışmalar olmuş ve öngörülerin çok ötesinde ateşli silah yaralanması ve insan kayıpları meydana gelmiştir [19]. Anestezi, primer ampütasyon, atel ve nekrotik doku debridmanı gibi yara tedavisinde kullanılan etkili yöntemler bu savaşın yaygın uygulamaları olmuştur [1]. Bu savaşın sonlanmasından on iki yıl kadar sonra başlayan Osmanlı Rus harbinde ise yeni gelişmelerin ve teknik ilerlemelerin de katkısı ile tıbbi uygulamaların daha ileri örnekleri sunulmuştur.

Savaş yaralanmaları ve cerrahi uygulamaların başarısını artıran ikinci önemli etken ise asepsi ve antisepsinin gelişimidir [2]. Pansuman malzemelerini karbolik asit (fenol) ile yıkayarak yara üzerine uygulayan Joseph Lister'in 1866 yılındaki uygulamaları bu konudaki ilk örneklerdir. Lister kendi cerrahi kliniğinde uyguladığı bu yöntem ile cerrahi sonrası mortalite oranını %45'ten %1,5'lara kadar düşürmüştü ve bu pansuman metodu savaşlarda da kullanılmaya başlamıştır [1]. Osmanlı Rus savaşında gerek cephe hattının

gerisinde, gerekse hastanelerde yara bakımı ve pansuman uygulamaları görevli hekimlerce veya onların gözetimindeki yardımcı sağlık personeli tarafından yaygın olarak gerçekleştirilen bir uygulama olmuştur [20].

Tarih boyunca savaşlar sırasında hastalıklardan ve enfeksiyonlardan ölenlerin sayısı silahla yaralanarak ölenlerden çok daha fazla olmuştur [20]. 1877-1878 Osmanlı Rus savaşında Ruslar 88.000'den fazla insan kaybetmiştir. Şöyle ki, Rus Tuna Ordusu'nda 5096 yaralanma ve 45.828 hastalık ilişkili ölüm olduğu tahmin edilirken, Kafkas Ordusu'nda 1869 yaralanmaya karşın ve 35.311 hastalıktan ölüm gerçekleşmiştir, hastalıktan ölümler yaralanmalardan ölümlerle kıyaslandığında batı ve doğu cephelerinde sırasıyla 9 ve 18 kat daha fazla olmuştur [21]. Bu yüksek oranların en önemli nedenleri dizanteri, tifüs, pnömoni, gastroenterit, bronşit ve akciğer tüberkülozu gibi enfeksiyonlardır [20]. 1877-1878 Osmanlı Rus harbi döneminde Kızılay hastanelerinde bir yıla yakın sürede toplam 39.011 hasta ve yaralı tedavi edilmiştir. Kızılay hastanelerinde tedavi gören hasta ve yaralılar arasında toplam ölüm olgusu sayısı kayıtlarına ulaşılabilen 30641 hastada 1606'dır (%5,24). Bu hastaların 12.516'sına (%32,08) ait detaylı verilere göre ise dahili ve cerrahi hastalıklarda mortalite oranları sırasıyla %13,75 ve %6,04 olarak bulundu (Tablo 1). Dahili hastalıklardan ölümlerin en önemli nedeni enfeksiyon hastalıkları ve salgınlara bağlı ölümlerdi (Tablo 1). Bu veriler hastane tıbbi kavramının

önemini açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Şöyle ki Rus Ordusu için bakıldığında 9 ila 18 kat olan fark, hastanede tedavi imkanı bulan kişilerde iki kat gibi çok daha düşük oranlara inmiştir. Bu düşüşte yara bakımı ve pansuman uygulamaları, sanitasyon ve hijyen önlemleri şüphesiz en önemli etkenler olmuştur. Bununla beraber, savaş koşullarının getirdiği güçlükler yüksek sayılarda hasta kabulü ve tahliyesinin kısa bir zaman dilimi içerisinde gerçekleştirildiği bazı hastanelerde (özellikle cephe hattına yakın seyyar hastaneler ve göç hareketleri ile aşırı hasta yükünün görüldüğü mülteci hastaneleri) bu koruyucu sağlık uygulamaları yetersiz kalmış ve detaylı hasta kayıtlarının tutulması mümkün olmamıştır. Stoker Hastanesi (Tahliye servisi) ile ilgili Kızılay raporunda [17] yer alan şu ifadeler bu durumu ortaya koyan bir örnek niteliğindedir: “*Seyyar hastanenin hareketliliği ve sürekli yer değiştirmesi, doktorlara sadece bazı cerrahi girişimleri yapılabilmesi için olanak sağlıyordu. Bu doktorlarca sadece dokuz amputasyon yapılabilmektedir. Olguları hastaneye ulaştırma ve sürekli seyahat etme zorunlulukları nedeniyle, yaptıkları cerrahi işlemleri kaydedememişlerdir*”. Tüm bu olumsuzluklara rağmen bazı hastanelerde yapılan ameliyatlara ve hasta takiplerine ait detaylı kayıtlar tutulmuş ve bu raporlar günümüze kadar ulaşmıştır.

Büyük ameliyatlara ve diğer cerrahi-invaziv girişimler ile ilgili detaylı verilerine ulaşılabilen 192 hastada en çok uygulanan cerrahi girişimin amputasyonlar olduğu görülmektedir. Kayıtlara göre amputasyonlarda genel mortalite oranı %24,3 (17/70) olarak bulundu. Amputasyonlar ve dezartikülasyonlar bilinen en eski cerrahi işlemlerdendir, bununla beraber Kızılay hastanelerinde Lisfranc amputasyonu, Chopart dezartikülasyonu, Pirogoff amputasyonu gibi teknik ayrıntıları tanımlanmış birçok farklı ameliyat yapılmıştır [17]. Sık gerçekleştirilen diğer tedavi uygulamalarından rezeksiyonlar ve kırık tedavilerinde ise mortalite oranları sırasıyla %18,2 (8/44) ve %34,1 (14/41) olarak bulundu (Tablo 3). Kızılay raporunda kırıkların genel olarak parçalı kırık şeklinde olduğu ve ateşli silah yaralanmaları ile birlikteliği bilgisi yer almaktadır. Özellikle göğüs ve gövde bölgesindeki yaralanmalarla birlikte olan kırıklarda ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 3). Yaralanma bölgeleri ve hastalıklara göre sayısal dağılım ve ölüm oranlarına bakıldığında (Tablo 2), karşımıza

çıkan bir diğer önemli ölüm nedeni de ekstremitelerde ayaklarda donma ve kangren olguları idi. Bu hastalarda mortalite oranı %11,91 (58/487) olarak bulundu. Büyük arterlere yakın olan omuz ve uyluk yaralanmaları veya bu bölgelere yapılan cerrahi müdahalelerdeki ölüm oranlarının diğer bölgelere göre daha yüksek oranlarda olması da dikkat çekmektedir (Tablo 2 ve 3).

Az sayıda hastaya ait ulaşılabilir detaylı verilere göre büyük ameliyatlara ve diğer cerrahi-invaziv girişimlerdeki ölümlerin en önemli nedenleri olarak enfeksiyonlar (başta yara yeri enfeksiyonları olmak üzere) ve amputasyon reddi karşımıza çıkmaktadır. Anestezi uygulamaları savaş yaralanmalarında yaralıların acısını ve cerrahi şoktan ölümleri de anlamlı olarak azaltmış olsa da [1], Kızılay raporlarında tüm yaralıların sayısına bakıldığında gerçekleştirilen ameliyat sayılarının pek az olduğu ve çoğu hastanın amputasyona izin vermek istemediği bilgisi yer almaktadır. Kızılay [17] ve Stafford House Komitesi raporlarında [18] amputasyon reddinin en önemli iki nedeni olarak; (i) savaşın ilk zamanlarında diğer cerrahi işlemlerde olduğu gibi amputasyonların da tecrübesiz cerrahlar tarafından gerçekleştirilmesi ve ayrıca ekipman yetersizliği, operasyonun zamanında yapılamaması gibi sebeplerle ameliyatların ölümle sonuçlanması, (ii) askerlerin kesik bir beden yerine tüm vücutları ile ölmeyi tercih etmeleri yer almaktadır. Bazı hastanelerde ve çatışma bölgelerinde anestezi madde (eter, azot peroksit ve kloroformun) uygulamaları gerçekleştirilememiş ve cerrahi girişimler hasta alkol ile sedatize edilerek uygulanmaya çalışılmıştır. Türk askerlerinin dini inançları gereği alkol ile anesteziyi kabul etmemesi de amputasyon reddinin diğer bir nedeni olarak belirtilmiştir [18].

Sonuç olarak, Osmanlı Rus Savaşı sırasında gerek Kızılay hastanelerinde gerekse Stafford House Komitesi hastanelerinde farklı ülkelerde eğitim görmüş olan çok sayıda yabancı hekim görev almış ve çok sayıda modern cerrahi uygulamaları gerçekleştirmişlerdir. Bu hekimlerle beraber çalışan Türk hekimler ve yardımcı sağlık personeli hem tıbbi uygulamalar, hem de hasta takibi ve bakımına dair önemli tecrübe ve deneyimler kazanarak ülkemizdeki modern tıbbin temellerini atmışlardır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Gabriel RA, Metz KS. A History of military medicine, Volume 2. Westport, CT: Greenwood Press, 1992;146-204.
- Demirhan Erdemir A, Öncel Ö. Development of asepsis and antisepsis in Turkey in the nineteenth century and its importance from the point of view of Turkish medicine of today and future. *T Klin J Med Ethics, Law and History* 2002;10:186-190.
- Karal Akgün S, Uluğtekin M. Hilal-i Ahmer'den Kızılay'a. Ankara: TDV Yayıncılık- Alternatif Ajans, 2002.
- Hilâl-i Ahmer alamet-farikasının Grandük Nikola tarafından tanındığı. ATASE Arşivi, ORH Kataloğu, Kutu:26, Gömlek:126, Tarih:10.08.1293 (22 Ekim 1877).
- Cenevre Mukavelesi gereğince Hilal-i Ahmer'e de Salib-i Ahmer'e tanınan statünün tanınması. BOA, Fon Kodu:Y.PRK.ASK, Dosya No:1, Gömlek No:33, Tarih: 23/R/1294 (Hicri).
- Ataç A, Uçar M, Yiğitler C. Osmanlı hasta ve yaralı askerlere yardım cemiyeti'nin 1877-78 Osmanlı-Rus savaşında yürüttüğü sağlık hizmetleri. *İstanbul, 8. Türk Tıp Tarihi Kongre Kitabı*, 2006;347-366.
- Çapa M. Kızılay (Hilâl-i Ahmer) Cemiyeti (1914-1925). Ankara: Türkiye Kızılay Derneği Yayınları, 2010.
- Karacalar S, Aykaç B. Dental girişimlerde genel anestezi uygulamaları. *Marmara Med J* 2010;23:400-407.
- Shepherd JA. The smart of the knife-early anesthesia in the services. *J R Army Med Corps* 1985;131:109-115.
- Akpir K. Türk anestezi tarihi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2012;40:1-25. <https://dx.doi.org/10.5222/JTAICS.suppl.2012.001>
- Tanaçan H. Türk ortopedisinin tarihçesi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1993;27:151-159.
- Ceylan İ. Batıya yöneliş. Türklerde cerrahinin gelişimi. *Türk Cerrahi Derneği Yayınları*, Ankara, 2012;66-77.
- Yurdakul ES. 1877-1878 Osmanlı Rus Savaşında Türk Ordularında Askeri Sağlık Hizmetleri. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi (Danışman; Muharrem UÇAR)*. Ankara, 2015.
- Edirne, Niş, Vidin fırkalarında seyyar hastane açılması ve bu hastanelere memur ile malzeme temin edilmesi. ATASE Arşivi, ORH Kataloğu, Kutu:112, Gömlek:11, Tarih:29.05.1292.
- Kadıköy Fırkası'nda bulunan seyyar hastanenin lağv edilip edilmediğinin bildirilmesi. ATASE Arşivi, ORH Kataloğu, Kutu:112, Gömlek:91, Tarih:13.10.1293.
- Çatalca'da ikamet edecek fırka için teşkil edilecek seyyar hastaneye personel gönderilmesi isteği. ATASE Arşivi, ORH Kataloğu, Kutu:84, Gömlek:26, Tarih:07.11.1293.
- Hilal-i Ahmer Raporu. Aux Blessés et Malades Militaires-Ambulances Fixes et Mobiles du Croissant Rouge 1877-1878 (Mecruhin ve Mardayı Askeriyeye İmdat ve Muavenet Cemiyeti Sabit ve Seyyar Hastaneleri: 1877-1878), Cilt: 3, İstanbul, 1878.
- Stafford House Committee for the Relief of Sick and Wounded Turkish Soldiers. Report and record of the operations of the Stafford house committee for the relief of sick and wounded Turkish soldiers: Russo-Turkish war, 1877-1878, Spottiswoode&Co., New-Street Square, London, 1879:1-180.
- Brooks SM. Civil war medicine. Illinois: Springfield, 1966.
- Yurdakul ES. Kızılay'ın ilk hastaneleri (1877-1878): Yatan hastalarda görülen enfeksiyonlar ve mortalite oranları. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 2019;49:104-112. <https://dx.doi.org/10.5222/TMCD.2019.104>
- Münir A. Yeni Askeri Hıfzıssıhha. İstanbul Mekteb-i Harbiye Matbaası, 1340 (Rumi).

Cerrahi sonrası iyileşmeyen kronik anal fissürlü hastalarda Botoks uygulaması başarılı mıdır?

Is Botox application successful in patients with chronic anal fissures that do not heal after surgery?

Murat Akıcı, Murat Çilekar

Gönderilme tarihi:19.02.2019

Kabul tarihi:15.08.2019

Özet

Amaç: Cerrahi sonrası iyileşmeyen kronik anal fissür hastalarında botoks uygulamasını ve sonuçlarını retrospektif olarak irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran, kronik anal fissür tanısı ile lateral internal sfinkterotomi uygulanmış ve değerlendirme sonrası iyileşmeyen anal fissür tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Postoperatif inkontinans varlığını araştırmak için Wexner skorlama sistemi kullanıldı. Anal sfinkterlerin değerlendirilmesi için tüm hastalara Endoanal Ultrasonografi yapıldı.

Bulgular: Toplam 36 hastanın, 22'si (%61,1) erkek, 14'ü (%38,9) kadındı. Yaş ortalaması 36,2 idi. Endoanal ultrasonografi'de 12 (%33,3) hastada superfisiyal eksternal sfinkterotomi ve intakt internal anal sfinkter, 24 (%66,7) hastada inkomplet internal sfinkterotomi saptandı. 18 (%50) hastada inkontinans mevcuttu. 16 (%44,4) hastada sadece gaz, 2 (%5,6) hastada gaz-sıvı inkontinansı mevcuttu. Postoperatif Wexner skorları ortalama 1,2 idi. Botoks işlemi sonrası hastaların 30 (%83,3) hastada iyileşme sağlandı. 6 (%16,7) hastada iyileşme sağlanamadı. Botoks işleminin başarılı olduğu 6 (%20) hastada nüks gelişti. Ortalama takip zamanı 11,9 ay idi.

Sonuç: Çalışmamızda iyileşmeyen anal fissür hastalarında botoks uygulaması başarı oranı %83,3 olarak bulunmuştur. İkincil cerrahide endişe yaratan inkontinans ihtimali nedeni ve %80 lere varan başarı oranları ile botoks uygulaması ikincil cerrahiye alternatif olarak ön planda düşünülmelidir. Ancak kesin bir şey söyleyebilmek için daha geniş serilere ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksin, sfinkterotomi, inkontinans, nüks.

Akıcı M, Çilekar M. Cerrahi sonrası iyileşmeyen kronik anal fissürlü hastalarda Botoks uygulaması başarılı mıdır? Pam Tıp Derg 2019;12:527-531.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to retrospectively examine the botox application and its results in patients with postsurgical non-healing chronic anal fissure.

Materials and Methods: The patients who were admitted to our clinic between January 2016 and January 2018 with a diagnosis of chronic anal fissure and underwent lateral sphincterotomy and who were diagnosed as non-healing anal fissure after the evaluation were retrospectively evaluated. Wexner scoring system was used to investigate the presence of postoperative incontinence. Endoanal ultrasonography was performed in all patients for the evaluation of anal sphincters.

Results: Of the 36 patients, 22 (61.1%) were male and 14 (38.9%) were female. The mean age was 36.2 years. In endoanal ultrasonography, superficial external sphincterotomy and intact internal anal sphincter were detected in 12 (33.3%) patients and incomplete internal sphincterotomy in 24 (66.7%) patients. 18 (50%) patients had incontinence. There were only gas in 16 (44.4%) patients and gas-liquid incontinence in 2 (5.6%) patient. The mean postoperative wexner score was 1.2. After Botox treatment, 30 (83.3%) patients were recovered. There was no improvement in 6 (16.7%) patients. Recurrence occurred in 6 (20%) patients with successful Botox treatment. The mean follow-up time was 11.9 months.

Conclusion: In our study, the success rate of botox application was found to be 83.3% in patients with non-healing anal fissure. Botox application should be considered as an alternative to secondary surgery with the reason of the possibility of worrying incontinence in secondary surgery and success rates up to 80%. However, we are of the opinion that larger data is needed in order to say something definite.

Key Words: Botulinum toxin, sphincterotomy, incontinence, recurrence.

Akıcı M, Çilekar M. Is Botox Application successful in patients with chronic anal fissures that do not heal after surgery? Pam Med J 2019;12:527-531.

Giriş

Kronik anal fissür (KAF), sıklıkla distal anal kanaldaki mukozal çatlaklar olarak tanımlanır. Genellikle gençlerde görülmekle birlikte erkek/kadın oranı eşittir [1, 2]. Kanamalı ve ağrılı defekasyon ile karakterizedir [3]. KAF tedavisinde yüksek iyileşme oranları ile en başarılı cerrahi yöntem lateral internal sfinkterotomi (LİS)'dir [4]. En önemli sorun %30'lara kadar varabilen gaz ve gaita inkontinansıdır [5]. Tedavideki temel hedef internal anal sfinkterin (İAS) spazmını kırarak fissürün iyileşmesini sağlamaktır [6]. Botoks tedavisinin patofizyolojisine bakıldığında; Gram (+) anaerob bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından sentezlenen botulinum toksini, periferik kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini bloke etmesiyle kolinerjik aşırımı felç eder, İAS'daki basıncı cerrahiye gerek kalmadan azaltır ve fissür iyileşmesi için zemin hazırlama temeline dayanır [7]. Botulinum toksininin etkisinin geri dönüşlü olması ve buna bağlı nüks riski olması, LİS uygulanan hastalarda da inkontinans gelişme riski, bu iki tedavinin göz önünde bulundurulması gereken dezavantajları olarak bilinmektedir. Bu bağlamda, cerrahiye rağmen iyileşmeyen anal fissür hastaları karşımıza çıkmaktadır. Bunun nedenlerine bakıldığında, en önemli nedenlerden birinin eksik ya da yetersiz sfinkterotomi olduğu gösterilmiştir [8]. Zaten en önemli komplikasyonlardan birinin inkontinans olması, bu hastalarda LİS yönteminin tekrar uygulanmasında zorluklar yaşatmaktadır. Bu çalışmada, cerrahi sonrası iyileşmeyen anal fissür hastalarında botoks uygulamasının sonuçlarını retrospektif olarak irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne başvuran; KAF tanısı ile LİS uygulanan ve iyileşmeyen anal fissür tanısı alan hastalar retrospektif incelenmek üzere çalışmaya dahil edildi. Başka bir cerrahi yöntem uygulanmış, eşlik eden inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, kronik anal fissür ile beraber hemoroidi veya fistülü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam belgesi alındı. Detaylı anamnez alınarak, genel sistemik ve anorektal muayeneleri yapıldı. Postoperatif

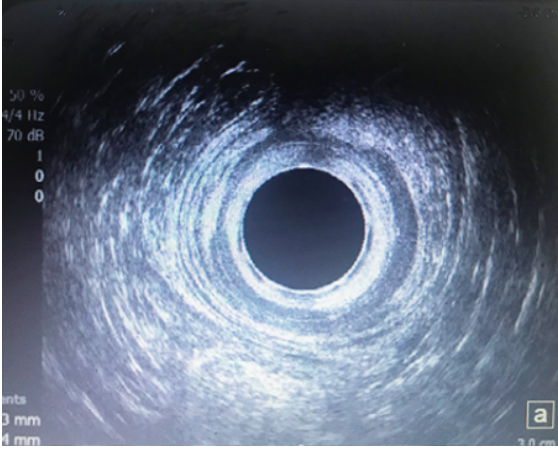
inkontinans varlığını araştırmak için Wexner Skorlama Sistemi kullanıldı. Anal sfinkterlerin değerlendirilmesi için tüm hastalara Endoanal Ultrasonografi yapıldı. İyileşmeme kriteri olarak, cerrahiden sonra en az 2 ay geçen hastalarda tamamen epitelize olarak iyileşmemiş KAF, kanama ve/veya ağrılı dışkılamanın devam etmesi olarak tanımlandı. Fissür hattının tamamen iyileşmesi, skar ve epitelizasyonun oluşması ile birlikte ağrının tamamen kaybolması olarak kabul edildi. Tamamen iyileşme sağlanan hastaların daha sonraki 3, 6, 12. ay takiplerinde, fissüre ait yakınmaların başlaması ve yapılan muayenede fissürün izlenmesi nüks olarak kabul edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, Endoanal Usg bulguları, Wexner skorları, iyileşme oranları, ortalama takip süresi, nüks açısından değerlendirildi.

Uygulama Şekli

Toplam 90 IU botulinum toksini (Botox, Allergan, Westport, Co. Mayo, Ireland) herhangi bir anestezi uygulanmadan önce anoderm %10'luk povidone iodine solüsyonu temizlenip litotomi pozisyonunda internal sfinktere üç değişik noktadan (sağ, sol, posterior) her bir noktaya 30 IU olacak şekilde uygulandı. Tüm hastalar injeksiyondan sonra ertesi gün, 1. hafta, 1. ay ve 1. yıl muayene edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 36 hasta dahil edildi. 22'si (%61,1) erkek, 14'ü (%38,9) kadındı. Ortalama yaş 36,2 idi. Endoanal Usg'de 12 (%33,3) hastada superfisiyal eksternal sfinkterotomi ve intakt internal anal sfinkter, 24 (%66,7) hastada inkomplet internal sfinkterotomi saptandı (Şekil 1). 18 (%50) hastada inkontinans mevcuttu. 16 (%44,4) hastada sadece gaz, 2 (%5,6) hastada gaz-sıvı inkontinansı mevcuttu. Postoperatif Wexner skorları ortalama 1,2 idi. Botoks işlemi sonrası hastaların 30 (%83,3) hastada iyileşme sağlandı. 6 (%16,7) hastada iyileşme sağlanamadı. Bu hastalardan 4'ü inkomplet internal sfinkterotomi yapılmış, 2 hasta ise intakt internal sfinkter görülen hastalardı. Cerrahi ile tekrardan lateral internal sfinkterotomi uygulandı. Botoks işleminin başarılı olduğu 6 (%20) hastada nüks gelişti. Ortalama takip zamanı 11,9 ay idi. (Tablo 1)



Şekil 1. Endoanal USG'de İnkomplet internal sfinkterotomi görüntüsü.

Tablo 1. Hasta verileri.

Cinsiyet(E/K)	22/14
Ortalama Yaş	36,2
Endoanal USG(n)	
Superfisiyal eksternal sfinkterotomi	12
İntakt internal anal sfinkter	12
İnkomplet internal anal sfinkter	24
İnkontinans (n)	
Gaz	16
Gaita	2
Ortalama Wexner skor	1,2
İyileşme oranı(n,%)	30 (%83,3)
Nüks (n,%)	6 (%20)
Ortalama takip zamanı(ay)	11,9

inkontinans riski başka yol tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Ayrıca cerrahi sonrası oluşan sfinkter inkontinansı cerrahlarda medikolegal endişelere yol açmaktadır [11, 12].

Anal sfinkter basıncını geri dönüşümlü olarak azaltan bazı nörotoksinler hakkında da pek çok araştırma yapılmıştır [13-15]. Bunun sonucu olarak, komplikasyon oranları daha az, kimyasal sfinkterotomi ve bunu sağlayacak etkin ajanlar ve yöntemleri araştırmışlardır [16, 17]. Bu bağlamda botoks, öldürücü biyolojik bir toksindir ve presinaptik kolinerjik sinir uçlarına kuvvetle bağlanarak kas üzerinde, geri dönüşümlü etkisi 3-4 ayı bulabilen, bir paralizisi yaparak etkisini gösterir [18]. Botoks, uygun dozlarda uygulandığında %60-96 oranlarında tedavi sağladığını gösteren çalışmalar vardır [17, 19]. Ancak sonuçlarının cerrahi tedaviye

Tartışma

Kronik anal fissürün tedavisinde internal anal sfinkter tonusunun artması ile birlikte artmış anal kanal dinlenim basıncı mevcuttur. LİS %95' lere varan etkin tedavi ile halen altın standart yaklaşım olarak görülmektedir [9]. Ancak bu tedavilere rağmen %10 seviyesinde rekürrens ya da persistans anal fissür görülmektedir [10]. Son zamanlarda teknolojik gelişmeler ve anal manometrinin yaygın kullanımı ile sfinkterotomiye bağlı inkontinans ve sfinkter bütünlüğünü azaltan cerrahi uygulamalar hastaların büyük bir bölümünde endişe kaynağıdır [11]. Bunun sonucu olarak cerrahi tedaviye isteksiz olan hastalarda bahsedilen

oranla iyi olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur [20].

Lateral internal sfinkterotomi sonrası fekal inkontinans sanıldığı kadar nadir değildir. Çoğu vakada internal sfinkterotomi eksik ya da eksternal sfinkter hasarı bulunmuştur [11]. Bizim serimizde, hastaların 12'sinde (%33,3) eksternal sfinkter hasarı, 18'inde (%50) inkontinans mevcuttu. Ortalama Wexner skoru 1,2 olarak saptandı.

Garcia-Granero ve ark. [21], daha önceden LIS uygulanmış semptomatik rekürren anal fissür tanısı alan 10 hasta içeren çalışmalarında hastaların sadece 1'i ne tam internal sfinkterotomi yapıldığı, 9 una yetersiz internal sfinkterotomi yapıldığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda Endoanal USG'de 12 hastada superfisiyal eksternal sfinkterotomi ve intakt

internal anal sfinkter, 24 hastada inkomplet internal sfinkterotomi saptandı. Hiçbir hastada tam internal sfinkterotomi yapılmamıştı. Bu da literatür ile uyumlu olarak rekürren anal fissürlerden sorumlu olarak yetersiz internal sfinkterotominin önemli bir yeri olduğunu göstermektedir.

Brisinda G ve ark. [22] rekürren anal fissür tanısı almış 80 hastaya uyguladıkları botoks sonrası 59 hastada tam iyileşme sağlamışlardır. Ortalama 57,9 ay olan çalışmada takiplerde nüks gelişmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 30 hastada tam iyileşme sağlandı. Ortalama takip zamanı 11,9 ay iken 6 hastada nüks geliştiği görüldü. Ancak hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olması çalışmamızın limitasyonu olarak görülmelidir.

Sonuç olarak, cerrahi sonrası iyileşmeyen anal fissürlerin en sık ve önemli sebebi yetersiz sfinkterotomidir. Başarısız cerrahi girişim, hali hazırda bulunan inkontinans endişesiyle hem hasta hem cerrah açısından ikinci bir cerrahi girişim ihtimalini zayıflatmaktadır. Bu yüzden iyileşmeyen anal fissür tanısı alan hastalarda Botulinum toksini uygulaması %80'lere varan iyileşme oranları ile ikincil cerrahi öncesi akılda tutulmalı hatta ön planda düşünülmelidir. Ancak kesin bir şey söyleyebilmek için daha geniş serilere ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Katsinelos P, Papaziogas B, Koutelidakis I, et al. Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: Long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:179-183.
2. Jonas M, Scholefield JH. Anal fissure. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:167-181. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70172-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70172-2)
3. Parellada C. Randomized, prospective trial comparing 0.2% isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: A two-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2004;47:437-443. <https://doi.org/10.1007/s10350-003-0090-x>
4. Arroyo A, Pe'rez F, Serrano P. Open vs. close lateral sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anesthesia for chronic anal fissure. *J Am Coll Surg* 2004;199:361-367. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.016>
5. Madoff D, Fleshman W. Technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure. *Gastroenterology* 2003;124:235-245. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50005>
6. Mason P, Watkins M, Hall H, Hall A. The management of chronic fissure in ano with botulinum toxin. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:235-238.
7. Albanese A, Colosimo C, Carretta D, Dickmann A, Bentivoglio AR, Tonali P. Botulinum toxin as a treatment for blepharospasm, spasmodic torticollis and hemifacial spasm. *Eur Neurol* 1992;32:112-117. <https://doi.org/10.1159/0001168058>
8. Yucel E, Akin ML, Sucullu I, Filiz AI, Ozdemir Y, Yildiz M. Endoanal ultrasonographic evaluation of an unhealed anal fissure after the lateral internal sphincterotomy. *Bratisl Lek Listy* 2013;114:27-30.
9. Lindsey I, Jones OM, Cunningham C, Mortensen NJ. Chronic anal fissure. *Br J Surg* 2004;91:270-279. <https://doi.org/10.1002/bjs.4531>
10. Floyd ND, Kondylis L, Kondylis PD, Reilly JC. Chronic anal fissure: 1994 and a decade later-are we doing better? *Am J Surg* 2006;191:344-348. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.035>
11. Hazar H. Anal Fissure and High Dose Botulinum Toxin: A Pilot Study of 11 Patients. *Kolon Rektum Hast Derg (TKRCD)* 2013;23:24-30.
12. Dinç T, Ege B, Karlı MF, Faruk Coşkun F. Comparison of botox and lateral internal sphincterotomy treatment outcomes in chronic anal fissures. *Dicle Medical Journal* 2014;41:133-137. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.01.0387>
13. Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L, et al. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis *World J Surg*. 2016;40:3064-3072. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3693-9>
14. Dat A, Chin M, Skinner S, et al. Botulinum toxin therapy for chronic anal fissures: Where are we at currently? *ANZ J Surg*. 2017;87:E70-E73. <https://doi.org/10.1111/ans.13329>
15. Bibi S, Zutshi M, Gurland B, Hull T. Is Botox for anal pain an effective treatment option? *Postgrad Med* 2016;128:41-45. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1081047>
16. Dhawan S, Chopra S. Nonsurgical approaches for the treatment of anal fissures. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1312-1321.
17. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio A, Cassetta E, Gui D, Albanese A. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999;341:65-69. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907083410201>
18. Jankovic J, Brin M. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186-1194. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241707>

19. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet* 1994;344:1127-1128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90633-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90633-5)
20. Menteş B, İrkörücü O, Akın M, Leventoğlu S, Tatlícioğlu E. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003;46:232-237. <https://doi.org/10.1097/01.DCR.0000044712.58674.09>
21. Garcia-Granero E, Sanahuja A, Garcia-Armengol J, et al. Anal endosonographic evaluation after closed lateral subcutaneous sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1998;41:598-601.
22. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F, et al. Botulinum toxin for recurrent anal fissure following lateral internal sphincterotomy. *British Journal of Surgery* 2008;95:774-778. <https://doi.org/10.1002/bjs.6080>

Radikal sistektomi sonrası ileal konduit ile kontinan diversiyon uygulanan hastalardaki yaşam kalitesi değerlendirilmesi

Evaluation of quality of life of patients with urinary diversion and ileal conduit after radical cystectomy

Aykut Başer, Okan Alkış, Yusuf Özlülerden, Ali Ersin Zümrütbaş

Gönderilme tarihi:11.11.2018

Kabul tarihi:28.06.2019

Özet

Amaç: Mesane kanseri sık görülen kanserler arasındadır. Mesane kanseri evresine ve hastanın tercihine göre tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Kasa invaziv mesane kanserinde altın standart tedavi radikal sistektomidir. Uygulanan tedavi hastaların sağlığını etkilediği kadar, yaşam kalitesini de etkilemektedir. Yaşam kalitesini etkileyen en önemli parametrenin de uygulanan üriner diversiyon olduğu düşünülmektedir. Bizde kliniğimizde takipli hastalarda üriner diversiyonun yaşam kalitesi üzerine etkilerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 2007-2015 yılları arasında radikal sistektomi operasyonu geçiren 107 hastadan, en az 1 yıllık takibi bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden (Grup 1) 32 ileal loop üriner diversiyon ve (Grup 2) 21 kontinan üriner diversiyon uygulanan toplam 53 hasta alındı. Hastaların demografik ve klinik verileri retrospektif olarak elde edildi. Yaşam kalitesi verileri için yüz yüze anket uygulaması ile Türkçe validasyonları yapılmış Short Form-36 (SF-36), Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi tarafından geliştirilen EORTC QLQ-C30 ve Beck Depresyon Ölçeği uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastalara operasyon kararı alırken onkolojik prensiplerden taviz vermeden preoperatif böbrek dilatasyonu olan hastalara daha çok ileal loop üriner diversiyon uygulandığı, vücut kitle indeksi düşük olanlara da kontinan üriner diversiyon uygulandığı saptanmıştır. Gruplar arasında SF-36 ve EORTC QLQ-C30 yaşam analizi değerlendirmesinde fark olmadığı, Beck depresyon ölçeğinin ise Grup 1'de (7,8±6,1) Grup 2'ye (4,7±5,2) ($p<0,05$) göre daha yüksek olarak bulundu.

Sonuç: Tedavide hangi diversiyon türü seçilirse seçilsin onkolojik prensiplerden taviz verilmemesi gerektiği esestir. Bu prensip hastaya anlatılmalıdır. Hastanın diversiyon türlerine yönelik bilgilendirilmesi ve özellikle ileal loop seçimi ön planda ise depresyona yatkınlığının preoperatif olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, yaşam kalitesi, radikal sistektomi, üriner diversiyon.

Başer A, Alkış O, Özlülerden Y, Zümrütbaş AE. Radikal sistektomide ileal konduit ile kontinan diversiyon uygulanan hastalardaki yaşam kalitesi değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:533-543.

Abstract

Purpose: Bladder cancer is one of the common cancers. There are different alternatives in treatment based on the stage of the cancer and patient's own decision. Gold standard treatment for muscle invasive bladder cancer is radical cystectomy. Treatment affects the health of patients as well as affects the quality of life. The most important parameter affecting the quality of life is the applied urinary diversion. We aimed to determine the effects of urinary diversion on quality of life in patients followed in our clinic.

Materials and methods: A total of 53 patients who underwent radical cystectomy between 2007 and 2015 with 32 ileal loop urinary diversion and 21 continent urinary diversion who had at least 1 year follow-up and agreed to participate in the study. Demographic and clinical data of the patients were obtained retrospectively. We performed the Turkish version of Short Form-36 (SF-36), EORTC QLQ-C30 and Beck Depression Scale with face-to-face questionnaire for the Quality of life data.

Results: Operational decisions taken without compromising oncological principles for patients participating in the study; preoperative renal dilatation was performed with ileal loop urinary diversion, whereas those with low body mass index had continent urinary diversion. SF-36 and EORTC QLQ-C30 were not significantly different between the two groups, whereas Beck Depression Scale was significantly higher in group 1 than group 2 ($p<0.05$).

Conclusion: Whichever type of diversion is chosen in treatment, it should not be compromised from oncological

Aykut Başer, Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: aykutbaser@mynet.com (orcid.org/0000-0003-0457-512X) (Sorumlu yazar)

Okan Alkış, Uzm. Dr. Gölhisar Devlet Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: okanalks@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6116-9588)

Yusuf Özlülerden, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: yusufozlu35@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6467-0930)

Ali Ersin Zümrütbaş, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: alizumrut@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-1795-9678)

principles. This principle should be explained to the patient. We suggest that the patient should be informed about the types of diversion and the predisposition to depression should be evaluated preoperatively.

Key Words: Bladder cancer, quality of life, radical cystectomy, urinary diversion.

Başer A, Alkış O, Özlülerden Y, Zümrütbaş AE. Evaluation of quality of life of patients with urinary diversion and ileal conduit after radical cystectomy. Pam Med J 2019;12:533-543.

Giriş

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen ve dünyada yaygın görülen kanserler arasındadır. Ürolojik kanserler arasında en sık ikinci, tüm kanser türleri içinde ise erkeklerde 7. sırada, kadınlarda ise 17. sıradadır [1, 2]. Mesane kanseri insidansı uluslararası değişimi 14 kata kadar ulaşmaktadır [3]. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir [4]. Mesane kanserlerinde uygulanan tedavi seçenekleri hastaların sağlığını olumlu ya da olumsuz etkilediği kadar, hastanın yaşamının diğer alanlarında, örneğin; fiziksel, işlevsel, sosyal alanlarda da değişikliğe neden olmaktadır. Bu etkilerle ilgili olarak da çalışmalar devam etmektedir. Mesane kanseri gibi çok uzun süre takip ve tedavi gerektiren bir hastalığında yaşam kalitesi üzerine etki etmemesi beklenemez. Mesanenin çıkarılması sonrasında aktif fonksiyonu nedeni ile yerine mutlaka bir oluşum gerekmektedir ki, bu da hastanın günlük aktivitesini, emosyonel durumunu, cinsel fonksiyonlarını ve depresyon gibi yaşamın pek çok alanını doğrudan etkilemektedir. Yaşam kalitesi ölçülme nedenlerini;

1. Genel veya hastalısız yaşam beklentisinde önemli bir fayda sağlamasa da; yaşam kalitesinin en az bir alanında önemli faydalılık veya düzelleme beklenen durumlarda,

2. Yaşam süresinde belirgin uzama sağlanmasına rağmen, toksik etkilerinin fazla gözlemlendiği tedavi yöntemleriyle ilgili araştırmalarda,

3. Tedavi olsun veya olmasın kötü prognoza sahip hastalarda,

4. Tedavinin hasta açısından zor olduğunun bilindiği hastalıklarda,

5. Yeni invazif tedavi yöntemlerinin araştırılması olarak sıralayabiliriz.

Yaşam kalitesinin gerekli olduğu bir diğer husus da, aşırı pahalı olan tedavi seçeneklerinin uygulanacağı hastalardır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde takip edilen hastaların yaşam kalitesinin sorgulanmasında geçerliliği kanıtlanmış 3 farklı testi kullanarak yaşam kalitesine olumsuz etki eden faktörleri saptayıp, bu hususların giderilmesi olarak amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmamıza kliniğimizde 2007-2015 yılları arasında radikal sistektomi operasyonu geçiren 107 hastadan, takip süresi 1 yılı geçen ve çalışmaya katılmayı kabul eden (Grup 1) 32 ileal loop üriner diversiyon ve (Grup 2) 21 kontinan üriner diversiyon uygulan toplam 53 hasta alındı. Hastaların klinik ve demografik verileri retrospektif olarak incelendi. Yaşam analizi verileri ise yüz yüze anket doldurularak elde edildi. Retrospektif olarak hastaların klinik ve demografik verileri "Probel" hastane bilgi sisteminden temin edildi. Hastalara yaşam kalitesi sorgulaması için Türkçe validasyonu onaylanmış genel sağlık ölçütü olan Short Form-36 (SF-36), mesane kanseri spesifik yaşam kalitesi ölçümü olan ve yine Türkçe validasyonu olan EORTC QLQ-C30 (version 3.0) ile Türkçe validasyonu olan Back Depresyon Ölçeği formları sorgulandı. Hastalara tek bir form olarak verilen yaşam analizi formunun sonuna hastaların kendi düşüncelerini ifade edebilmesi içinde 3 açık uçlu soru soruldu ve değerlendirildi.

Bu sorular;

1-) Size uygulanan bu ameliyatı (ileal loop/kontinan diversiyon) bir başkasına önerir misiniz?

2-) Siz tekrar aynı nedenlerden ötürü radikal sistektomi (mesane çıkarılması ameliyatı) olacak olursanız, size uygulanan bu yöntemi (ileal loop/kontinan diversiyon) tekrar kabul eder miydiniz?

3-) Ameliyat sonrası en çok hangi konularda sıkıntı çektiniz, yaşadığınız zorluklar nelerdir?

Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 31.05.2016 tarih ve 11 sayılı karar ile izin alınmıştır.

İstatistik Analiz

Veriler SPSS-17 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Sayısal değişkenlikler normal dağılıma uygunlukları Kolmogorow-Smirnov test ile incelendi. Sayısal değişiklikler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve independent-Samples T test kullanıldı, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise two independent-Samples T test kullanıldı. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare testi ile incelendi. Yaşam analizi alt parametreleri ise korelasyon analizi ile birbiri ile ilişkisi değerlendirildi.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0,005$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 2007-2015 yılları arasında radikal sistektomi ileal loop/kontinan diversiyon operasyonu geçiren 107 hastadan, en az 1 yıllık takibi bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 53 hasta alındı. Hastaların 44'ü erkek, 9'u kadın idi. 53 hastanın 32'sine (%60,4) ileal loop üriner diversiyon, 21'ine (%39,6) kontinan üriner diversiyon uygulanmasına göre 2 grubu ayrıldı. İleal loop grubunun yaş ortalaması $63,2 \pm 9,3$ (min. 40, maks. 80) , kontinan diversiyon grubunun yaş ortalaması $58,9 \pm 9,6$ (min. 44, maks. 78) saptandı. Her iki grupta BMI (Body Mass Index), ek hastalıklar, Charlson Komorbidite İndeksi, Operasyon özgeçmişini içeren demografik özellikleri Tablo 1'de karşılaştırıldı. Kontinan üriner diversiyon uygulanan hastaların BMI ortalamalarının ileal loop üriner diversiyon uygulananlara göre daha düşük saptanmıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Özellik	İleal Loop Üriner Diversiyon	Kontinan Üriner Diversiyon	p
Hasta Sayısı	32	21	
Cinsiyet			0,05
Erkek	24	20	
Kadın	8	1	
Yaş ortalaması \pm SD	$63,2 \pm 9,3$	$58,9 \pm 9,6$	0,84
BMI ortalama $\text{Kg/m}^2 \pm \text{SD}$	$27,8 \pm 5,0$	$25,9 \pm 3,5$	0,05
Normal	10	11	
Kilolu	10	7	
Obez/morbid obez	12	3	
Komorbidite			0,5
Yok	17	14	
DM	4	0	
Ht	4	2	
KAH	1	2	
Birden fazla komorbidite	3	5	
Charlson Komorbidite İndeksi	$2,3 \pm 1,2$	$1,8 \pm 1,1$	0,19
Operasyon özgeçmiş			0,6
Yok	17	12	
Anjio / Anjio+By-pass	2	4	
İng. Herni	2	1	
Diğer (ortopedik,NRŞ vb. cerrahi girişimler)	4	4	

Hastaların klinik özellikleri; Preoperatif böbrek dilatasyonu olan hastaların ileal loop üriner diversiyon uygulandığı istatistiksel anlamlı olarak gözlenmiştir. Her iki grubun benzer hospitalizasyon sürelerine, preoperatif klinik tümör evreleri ve lenf nodu tutulumlarının ve final patolojilerinin tümoral evre ve lenf nodu tutulumu incelendiğinde benzer olduğu görüldü. Her iki gruptaki hastalar postoperatif 1. yıl yapılan böbrek dilatasyon kontrolüne göre incelendiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı, Kontinan üriner diversiyon grubunda sağ ve sol böbrek dilatasyonu olan 1'er hastanın dilatasyonlarının gerilediği gözlenirken 3 hastada yeni oluşan bilateral böbrek dilatasyonunun olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmaz iken, hastaların etyolojiye yönelik incelemeleri yapıldığında 1 hastanın TAK (Temiz Aralıklı Kataterizasyon) yapmadığı ve yüksek rezervli kontinan poshlarla sahip olduğu görüldü sonda takımı sonrası bu hastanın dilatasyonunun gerilediği gözlemlendi, 2 hastaya ise revizyon cerrahisi uygulandı. İleal loop grubunda ise 2 hastanın dilatasyonunun preoperatif bulgusuna göre arttığı ve reziyon cerrahisi uygulanmasını gerektirdiği saptandı. Revizyon cerrahisi geçirme yönünden bakıldığında her iki grubun benzer olduğu fakat modifiye Wallace yönetimi uygulanmasının reziyon cerrahisini anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır. Her iki grupta ki hastaların adjuvan kemoterapi durumları incelendiğinde ileal loop grubunda 10 hastanın (%31,3), kontinan diversiyon grubunda ise 5 hastanın (%23,8) adjuvan kemoterapi aldığı gözlemlendi. Postoperatif metastaz saptanması ileal loop grubunda 3 (%9,4) hastada gözlenirken, kontinan üriner diversiyon grubunda 1 (%4,8) hastada gözlemlendi. Gruplar postoperatif radyoterapi uygulanmasına göre; ileal loop grubunda 3 (%9,4) hastaya postoperatif radyoterapi uygulanmışken, kontinan üriner diversiyon grubunda hiçbir hasta postoperatif radyoterapi almamıştır. Postoperatif takip süreleri; ileal loop grubunda 30,3±17,9 ay, kontinan diversiyon grubunda 32,6±20,9 ay olarak saptandı, her iki grup arasında takip süreleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de incelenmiştir.

İleal loop ve kontinan üriner diversiyon grubunun yaşam kalitesi analizine göre değerlendirildiğinde;

Yaşam kalitesi değerlendirme SF-36 formu; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/vitalite, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı başlıkları altında alt parametrelere göre ayrıldığında her iki grup ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 3'de belirtildiği gibidir. Sf-36 fiziksel fonksiyon sorgulamasında kontinan üriner diversiyon lehine istatistiksel olarak pozitif bir fark olduğu ($p=0,02$), yapılan regresyon analizinde kontinan üriner diversiyonda 0,28 kat fiziksel fonksiyonu daha anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,036$). Diğer özelliklerde ise her iki grubun benzer olduğu görülmüştür.

Yaşam kalitesi değerlendirme EORTC QLQ C-30 formu; genel yaşam kalitesi skoru, fiziksel işlev skoru, duygusal işlev skoru, genel işlev skoru, zihinsel işlev skoru, sosyal işlev skoru, ağrı skoru, bulantı/kusma skoru, halsizlik skoru, dispne skoru, uykusuzluk skoru, iştah kaybı skoru, kabızlık skoru, ishal skoru, maddi zorluk skoru alt parametrelere göre ayrıldığında her iki grup ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 4'de belirtildiği gibidir. Kontinan üriner diversiyon lehine genel işlev' de istatistiksel olarak pozitif yönde bir fark gözlenmiş olup yapılan regresyon analizinde etkisinin olmadığı ($p=0,224$), bulantı-kusma ve ishalde ise ileal loop üriner diversiyon grubunda istatistiksel olarak daha fazla gözlenmiştir. Bulantı-kusma için yapılan regresyon analizinde her iki grup arasında fark olmadığı ($p=0,088$), ishalde ise yapılan regresyon analizinde ileal loop grubunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,022$). Diğer özelliklerde her iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

Yaşam kalitesi değerlendirme Back Depresyon formuna göre her iki grup incelendiğinde ileal loop grubunun ortalama puanı 7,8±6,1, kontinan diversiyon grubunun ise 4,7±5,2 olarak saptandı ve her iki grup arasında kontinan diversiyon grubunda daha düşük skorlar olduğu istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$). Yapılan regresyon analizinde ise diversiyon tipinin back depresyon ölçeğinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. ($OR=-0,25$, $p=0,061$) (Tablo 5)

Her iki gruba yönetilen yaşam kalitesi sorgulama formlarının sonuna eklenen;

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri.

Özellik	İleal Loop Üriner Diversiyon (N)	Kontinan Üriner Diversiyon (N)			p
Hasta Sayısı	32	21			
Preoperatif böbrek USG bulgusu					0,001
Dilatasyon yok	22	18			
Sağ dilate	2	1			
Sol dilate	5	2			
Bilateral dilate	3	0			
Hospitalizasyon süreleri (gün)	14,1±3,6	13,5±3,2			0,3
Postoperatif böbrek bulgusu					0,6
Dilatasyon yok	27	17			
Sağ dilate	1	0			
Sol dilate	2	1			
Bilateral dilate	2	3			
	Wallace	Modifiye Wallace	Wallace	Modifiye Wallace	
Revizyon cerrahisi	5	27	7	14	0,001
Var	2	0	2	0	
Yok	3	27	5	14	
Postoperatif takip süresi (ay)	30,3±17,9	32,6±20,9			0,956
Kan replasman sayısı (ÜES)	2,9±2,3	1,8±2,2			0,07

Tablo 3. SF-36 yaşam kalitesi değerlendirme formu alt parametrelerine göre her iki grubun değerlendirmesi.

Özellik	İleal Loop Üriner Diversiyon (N:32)	Kontinan Üriner Diversiyon (N:21)	p
Fiziksel Fonksiyon	72,9	86,6	0,02
Fiziksel Rol Güçlüğü	33,5	42,4	0,06
Emosyonel Rol Güçlüğü	35,9	45,6	0,2
Enreji/Canlılık/Vitalite	70,1	80,0	0,1
Ruhsal Sağlık	82,5	81,7	0,8
Sosyal İşlevsellik	71,0	81,5	0,08
Ağrı	83,4	91,4	0,1
Genel Sağlık Algısı	67,0	74,2	0,2

Tablo 4. EORTC QLQ C-30 yaşam kalitesi değerlendirme formu alt parametrelerine göre her iki grubun değerlendirmesi.

Özellik	İleal Loop Üriner Diversiyon (N:32)	Kontinan Üriner Diversiyon (N:21)	p
Genel Yaşam Kalitesi	72,9	80,9	0,2
Fiziksel İşlev	73,7	86,0	0,1
Duygusal İşlev	86,1	87,6	0,2
Genel İşlev	82,2	90,4	0,03
Zihinsel İşlev	90,6	87,3	0,3
Sosyal İşlev	77,0	81,7	0,5
Ağrı	26,0	16,6	0,2
Bulantı/Kusma	7,8	1,5	0,04
Halsizlik	30,2	21,9	0,4
Dispne	19,7	11,1	0,1
Uykusuzluk	18,7	12,6	0,2
İştah Kaybı	16,6	6,3	0,1
Kabızlık	28,1	22,2	0,8
İshal	11,4	1,5	0,02
Maddi Zorluk	21,8	29,9	0,7

Tablo 5. Back Depresyon Ölçeği yaşam kalitesi değerlendirme formu her iki grubun değerlendirmesi.

Özellik	İleal Loop Üriner Diversiyon (N:32)	Kontinan Üriner Diversiyon (N:21)	p
Back Depresyon Ölçeği skoru	7,8±6,1	4,7±5,2	p<0,05

1-) Size uygulanan bu ameliyatı (ileal loop/kontinan diversiyon) bir başkasına önerir misiniz?

2-) Siz tekrar aynı nedenlerden ötürü radikal sistektomi (mesane çıkarılması ameliyatı) olacak olursanız, size uygulanan bu yöntemi (ileal loop/kontinan diversiyon) tekrar kabul eder miydiniz?

3-) Ameliyat sonrası en çok hangi konularda sıkıntı çektiniz, yaşadığınız zorluklar nelerdir?

Sorularına verdiği cevaplar her iki grup için analiz edildiğinde, 1. soruya ileal loop grubunda 32 hastanın 28'i (%87) öneririm diye cevaplar iken 1 (%3,1) hasta önermem, 3 (%9,4) hasta da kararsız kaldığını belirtmiştir. Kontinan üriner diversiyon grubunda ise 21 hastanın 21'i (%100) de önerdiğini belirtmiştir. Her iki grup arasında ameliyat önerme açısından bir fark gözlenmemiştir. İkinci soruya verilen cevaplarda

ise ileal loop grubunda 32 hastanın 17'si aynı ameliyatı seçeceğini ifade eder iken kontinan üriner diversiyon grubunda aynı soruya 21 hastanın 19'u aynı cevabı vermiştir. Bu soruya verilen cevaplarda kontinan üriner diversiyon grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmıştır ($p=0,005$). Üçüncü soruya verilen hasta ifadeleri Tablo 6'da gösterildiği gibi kategorize edilerek sınıflandırıldığında ileal loop grubunda 11 (%33,4) hasta herhangi bir rahatsızlık hissetmediğini ifade ederken en çok rahatsızlık olarak da hastaların %43,8'i (14 hasta) ürostomi torba değişimi/boşaltımını belirtmiştir. Kontinan üriner diversiyon grubunda ise 2 (%9,5) hasta herhangi bir rahatsızlık hissetmediğini belirtirken, en çok rahatsızlık olarak hastaların %71,5'i (11 hasta) idrar kaçırma problemlerinin belirtmiştir. Postoperatif rahatsızlıkta ise ileal loop grubunda istatistiksel olarak daha az rahatsızlık ile karşılaşılabildiği sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6. İleal loop ve kontinan üriner diversiyon grubunun açık uçlu sorulara verdiği cevaplar.

Açık uçlu sorular	İleal Loop Üriner Diversiyon N:32 (%)	Kontinan Üriner Diversiyon N:21 (%)	p
Soru 1. Ameliyat önerme			0,2
Öneririm	28 (%87,5)	21 (%100)	
Önermem	1 (%3,1)	0 (%0)	
Kararsızım	3 (%9,4)	0 (%0)	
Soru 2. Aynı diversiyon türünü tekrar seçme			0,004
Evet	17 (%53,1)	19 (%90,5)	
Hayır	15 (%46,9)	2 (%9,5)	
Soru 3. Postoperatif dönemde karşılaşılan rahatsızlık			0,04
Rahatsızlık yok	11 (%33,4)	2 (%9,5)	
İdrar kaçırma	--	15 (%71,5)	
Torba değişim/kaçak problemleri	14 (%43,8)	--	
TAK kullanma problemi	--	4 (%19,0)	
Cilt tahrişi	7 (%21,8)	--	

Tartışma

Mesane kanserlerinde uygulanan tedavi seçenekleri hastaların sağlığını olumlu ya da olumsuz etkilediği kadar, hastanın yaşamının diğer alanlarında, örneğin; fiziksel, işlevsel, sosyal alanlarda da değişikliğe neden olmaktadır. Bu etkilerle ilgili olarak da çalışmalar devam etmektedir. Mesane kanseri gibi çok uzun süre takip ve tedavi gerektiren bir hastalığında yaşam kalitesi üzerine etki etmemesi beklenemez. Gerek mesane kanserinde ki olası girişimler; sistoskopi, TUR-MT, intrakaviter tedavi uygulamaları, gerekse de invazif mesane kanserinde uygulanan radikal girişimler yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmaktadır. Bu radikal girişimler ve sonrasında ki üriner diversiyon tiplerinin yaşam kalitesi üzerine ise daha da bir yoğunlaşma dikkati çekmektedir. Mesanenin çıkarılması sonrasında aktif fonksiyonu nedeni ile yerine mutlaka bir oluşum gerekmektedir ki, bu da hastanın günlük aktivitesini, emosyonel durumunu, cinsel fonksiyonlarını ve depresyon gibi yaşamın pek çok alanını doğrudan etkilemektedir [5]. Kasa invaziv mesane kanserinin tedavisinde altın standart radikal sistektomidir, bu hususta literatür ve klavuzlarda tartışma bulunmamaktadır. Burada esas üzerinde durulan radikal sistektomi

sonrası üriner diversiyon tipinin ne olacağıdır. Bu sorunun cevabında ise hasta ve cerraha bağlı birçok faktör rol oynasa da en önemli karar verdirici ve yol göstericilerden biri yaşam kalitesidir. Zaten literatür taraması yapıldığında da, yayınların birçoğunun bu yönde olduğu göze çarpmaktadır.

Mesane kanserine yönelik olarak ve genel sağlığa yönelik olarak birçok yaşam kalitesi sorgulama formları bulunmaktadır. Temelde doğru bir ölçüm yapabilmek için araştırmacın kullanılan yöntemine aşına olması gerekmektedir ve kullanılan ölçeğin valide edilmiş, güvenilir, duyarlı olması beklenmektedir. Literatürdeki üriner diversiyonların değerlendirilmesinde kullanılan yaşam kalitesi araçları standart olmayıp, çalışmalar arasında farklılık göstermesine rağmen, sıklıkla genel ve hastalığa özgü olarak sınıflandırılmaktadır [6]. Üriner diversiyon sonrası yaşam kalitesini değerlendirmek için kişinin yeni haline adaptasyon süreside önemlidir. Kulaksızoğlu ve ark. [7] yapmış oldukları prospektif bir çalışmaya göre bu süre en az 1 yıl olarak bildirilmiştir [7]. Yazarlar operasyon sonra ki 12. ayda olguların operasyon öncesi döneme psikolojik adaptasyonlarını tamamlamış olarak döndüklerini rapor etmişlerdir [7]. Bir başka

çalışmada ise Donat [8] radikal sistektomi sonrası lokal ve uzak metastazın görülme zamanını ortalama 10,7 ay olarak belirtmiştir [8]. Bu nedenle bizde çalışmamıza 1 yıllık takip süresini dolduran hastaları almış bulunmaktayız.

Ali AS ve ark. [9] 2014 yılında yaptıkları bir derlemeye göre 48 yayın 4522 hasta incelemişleridir. Valide ölçeği olmayan çalışmaları hariç tuttuklarında toplam 2285 hasta ve 21 çalışmayı metaanalize aldıklarında; en sık kullanılan ölçekler SF-36, EORTC QLQ C-30 ve FACT BL olduğunu saptamışlardır.[9] Bizde çalışmamızda SF-36 ve EORTC QLQ C-30 kullanmış ayrıca BDI'yi de ekleyerek ayrıca bir değerlendirme yapmış bulunmaktayız. Ali AS ve ark. [9] yaptığı çalışmada 16 yayın yöntemler arasında fark olmadığını belirtirken, 4 yayın ortotopik diversiyonun, 1 yayın ise ileal konduitin daha iyi yaşam kalitesi sağladığını bildirmiştir. Çalışmanın sonucunda ortotopik mesanenin daha iyi yaşam kalitesi sağladığı bildirilmiş ise de, bu sonucun daha çok hasta grubunun genel durumu daha iyi ve daha genç hastalardan oluştuğu ve bu yüzden bu sonuca dikkatli yaklaşılması gerektiği özellikle vurgulansa da, daha iyi bir yaşam kalitesi için onkolojik prensiplerden asla taviz verilmemesi gerektiği özellikle vurgulanmıştır [9]. Bizde çalışmamızda her iki grup arasında SF-36 ve EORTC QLQ C-30 yaşam kalitesi sorgulamasında genel olarak fark saptamamış olup, her iki grubun yaş ve komorbiditelerinde benzer olarak saptadığımız için yaşın oluşturabileceği yaşam kalitesi üzerine etkisinde anlamsız sayabiliriz.

Mansson ve ark. [10] ortotopik mesane ameliyatlarında sosyo-kültürel durumun çok önemli bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır [10]. Kitamura ve ark. [11] ise her iki grupta benzer genel memnuniyet olduğunu ve hastaların yeni duruma giderek adapte olduğunu belirtmişlerdir [11]. Samoni ve ark. [12] hastalarla birebir yapılan görüşmelerde vücut görünümünün seçilecek diversiyon tipinde hastalar için önemli olmadığını bulmuşlardır [12]. Erber ve ark. [13] cerrahi teknik ve onkolojik olarak uygun olgularda daha üstün yaşam kalitesi sağlanması nedeni ile ortotopik mesane seçiminin daha doğru olduğunu söylemişlerdir [13]. Autorino ve ark. [14] yaptıkları çalışmada ortotopik diversiyon ve ileal konduit diversiyonları arasında hayat kalitesi açısından fark olmadığını bulmuşlardır. Bunun oluşmasında ki en önemli etkenin ise hastaların

operasyon öncesi, operasyon sonrasına yönelik iyi bilgilendirilmiş olmasına ve hastaların tedavi seçimine aktif olarak katılımının sağlanması ile postoperatif memnuniyetin artırılmış olmasına bağlıdır [14]. Dutta ve ark. [15] ile Philip J ve ark. [16] yapmış oldukları iki ayrı çalışmada genç ve genel sağlıkları iyi olan hastalara yapılan ortotopik mesane ile daha iyi yaşam kalitesi sağlandığını belirtmişlerdir [15, 16]. Philip J ve ark [16] çalışmasında sadece sadece fiziksel fonksiyonlar diğer gruba göre anlamlı yüksek idi [16]. Hara ve ark. [17] SF-36 yaşam kalitesi kullanarak yapmış oldukları yaşam kalitesi araştırmasında ileal konduit ve kontinan diversiyon için hastaların yaşam kalitesi ve genel sağlık açısından tatmin edici olduğunu, birbirlerine üstün olmadığını belirtmişlerdir [17].

Bu çalışmaları içinde sadece Gilbert ve ark. [18] idrar akıntısının hastalarda sıkıntı yapabileceğini söylemişlerdir [18]. Benzer şekilde Bjerre ve ark. [19, 20] konduitle hastalarda idrar sızıntısının daha az olmasına rağmen buna bağlı endişeyi daha çok buldular [19, 20]. Hedgepeth ve ark. [21] ise 8 yılı bulan takip süreli çalışmalarında her iki grupta vücut imajının kötüleştiğini ama zaman içinde ileal konduit hastalarının daha erken toparlandıklarını bildirmiştir [21]. Hobisch A ve ark. [22] yapmış oldukları 33 ileal loop, 69 ortotopik mesaneden oluşan toplam 102 hastayı kapsayan çalışmalarında EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi sorgulama formu kullanarak yapmış oldukları çalışmalarında beş fonksiyonel alanda da yaşam kalitesinin ortotopik mesane grubunda daha iyi olduğunu ve ek olarak global yaşam kalitesinde ortotopik mesane grubunda daha iyi olduğunu bildirmişlerdir [22]. Yine aynı çalışmada hastaların %97'si, bu operasyonu aynı durumda ki bir arkadaşına önerirken, ileal konduitle hastalarda bu oran %36 idi. Yine bu çalışmada araştırılan bir başka husus ise ortotopik diversiyon grubunda ki kişilerin %97'si kendisini sağlıklı hissederken bu oran ileal konduit grubunda %51 olarak bulunmuştur [22]. Hardt ve ark. [23] yapmış oldukları çalışmada kontinan diversiyon uygulanan hastaların %65'i, ileal konduit uygulanan hastaların ise % 83'ünün yeniden aynı yöntemi tercih ettiğini belirtmektedirler [23]. Bizim çalışmamızda ise ileal loop grubunda aynı ameliyatı bir başkasına önerme %87 iken kontinan diversiyon grubunda bu oran %100 olarak saptanmış olup ameliyatı bir başkasına önerme Hobisch A ve ark. [22] çalışmasına benzer şekilde ileal loop grubunda

diğer gruba göre düşük saptadık. Aynı ameliyatı tercih etme sorusuna ise bizim çalışmamızda ileal loop grubunda %53,1'i tekrar tercih ederken, kontinan diversiyon grubunda bu oran %90,5 olarak saptanmış olup Hardt ve ark. [23] çalışmasından farklı bir sonuç saptadık.

Conde Redondo ve ark. [24] tarafından da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada ileal kondüit grubu sadece 6 hastadan oluşmakta ve bu durumun çalışmanın güvenilirliğini etkilediği düşünülmektedir [24]. Singh ve ark. [25] EORTC QLQ-C30 anketinin kullanarak hayat kalitesinin değerlendirdikleri 164 hastalık prospektif bir çalışmada; fiziksel, sosyal, finansal ve genel sağlık açısından ortotopik mesane diversiyonun daha üstün olduğunu belirtmişlerdir ve aynı çalışmada fiziksel ve ruhsal iyi uyumun daha çok ortotopik mesane için hasta seçimine bağlı olduğunu belirtmiştir [25].

Bizde çalışmamızda SF-36 türkçe validasyonu kullanılarak yapılan genel yaşam kalitesi ölçümünde, genel sağlık algısında, ağrı, sosyal işlevsellik, ruhsal sağlık, enerji/canlılık/vitalite, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü alt parametrelerinde her iki grub arasında fark saptayamadık, sadece fiziksel fonksiyon alt parametresinde kontinan üriner diversiyon lehine anlamlı fark saptadık.

EORTC QLQ-C30 (versiyon 3.0) Türkçe valide kanser spesifik yaşam kalitesi kullanılarak değerlendirilen alt parametrelere bakıldığında genel işlev' in ortotopik üriner diversiyon lehine anlamlı olduğu, bulantı/kusma ve ishal skorlarının ise ileal loop üriner diversiyon lehine anlamlı farklılık bulunduğu saptanmıştır. Genel yaşam skoru, fiziksel işlev skoru, duygusal işlev skoru, zihinsel işlev skoru, sosyal işlev skoru, ağrı skoru, halsizlik skoru, dispne skoru, uykusuzluk skoru, kabızlık skoru, iştah kaybı skoru, maddi zorluk skoru gibi EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi anketi alt parametreleri arasında her iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır.

Back Depresyon Ölçeği kullanılarak bakılan genel yaşam kalitesi değerlendirilmesinde ise her iki grup arasında kontinan diversiyon grubunda daha düşük skorlar olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

Her iki grupta ki hastaların aynı ameliyatı bir başkasına/yakınına önermesi ileal loop grubunda %87,5, kontinan üriner diversiyon

grubunda ise %100 olarak saptanmış olup her iki grub arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış, her iki grup da ameliyatı önerdiğini belirtmiştir. Aynı diversiyon türünü tekrar seçeceğini belirtmede ise ileal loop grubunda hastaların %53,1'i olumlu yaklaşırken, bu oran kontinan üriner diversiyon grubunda %90,5 olarak saptanmış ve kontinan diversiyon grubunda istatistiksel olarak aynı ameliyatı olma anlamlı saptanmıştır. Her iki grubun postoperatif karşılaştıkları sıkıntılar ileal loop diversiyon grubunun istatistiksel olarak daha az sıkıntı ile karşılaştığını belirttikleri saptanmıştır. Kontinan üriner diversiyon grubunda %9,5 hasta sıkıntısının olmadığını belirtirken ileal loop grubunda %33,4 hasta sıkıntısının olmadığını belirtmiştir.

Çok çeşitli ve invaziv yöntemler arasında az bir farkın saptanması 2 şekilde açıklanabilir. Birincisi, günümüzde yaşam kalitesi ölçeklerinde hala standardizasyon olmadığı için her çalışmada geçerli olan veya olmayan farklı ölçekler kullanılmaktadır. Dahası tüm tedavi kollarını içeren tek bir randomize kontrollü çalışma yoktur. İkincisi, yaşam kalitesinin temel fikirlerinden kaynaklanmaktadır. Yaşam kalitesi beklentiler ile yaşanan gerçekler arasındaki alandan oluşmaktadır ki buna Calman gap teorisi olarak adlandırmıştır [26]. Ancak beklentiler yaşamda meydana gelen değişikliklere adapte olmakta ve değişmektedir. Böylece hasta artık sağlıklı birey düzeyinde beklentisi olmadığı için bazen sağlıklı bireylere göre daha iyi yaşam kalitesi düzeyi tanımlayabilmektedir. Ayrıca farklı türde diversiyon yapılan hastaların başlangıç özellikleri arasında farklılıklar olacağından ve farklı türden güçlükler yaşayacağından bunların hepsini eşit şekilde yakalayan bir anket formunun hazırlanması güçtür.

Bizde çalışmamızda SF-36 ve EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi sorgulama formları ile her iki grup arasında fark olmadığını, BDI'inde ise ileal loop grubunda depresyon yönünden daha fazla dikkatli edilmesi gerektiği saptansa da yapılan regresyon analizinde bir fark olmadığı kanaatine varmış bulunmaktayız. Hastaların bireysel ifadesine dayanarak belirtilmek gerekir ise aynı diversiyon türünü seçmede kontinan diversiyon grubunun, postoperatif sıkıntılar ile en az karşılamada ise ileal loop grubunun daha avantajlı olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, hangi diversiyon türü olursa olsun onkolojik prensiplerden taviz verilmemesi gerektiği esastır. Hasta ile öncelikle preoperatif olarak bu anlatılmalıdır. Sonrasında hastanın diversiyon türlerine yönelik bilgilendirilmesi ve özellikle ileal loop seçimi ön planda ise depresyona yatkınlığı preoperatif olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatideyiz.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

- Kramer, M.W. Wolters M, Abdelkawi IF, et al. Transurethral en bloc resection of non-muscle invasive bladder cancer. What is the state of the art? *Urology* 2002;51:798-804. <https://doi.org/10.1007/s00120-012-2876-8>
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
- Jemal, A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- Epstein, JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urethelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-1448. <https://doi.org/10.1097/00000478-199812000-00001>
- Muezzinoglu T. Ürolojik tümörlerde yaşam kalitesi. *Üroonkoloji Kitabı*. 2007;10:127-138.
- Mansson A, Henningsohn L, Steineck G, Månsson W. A neutral third party versus treating institution for evaluating quality of life after radical cystectomy. *Eur Urol* 2004;46:195-199. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.04.010>
- Kulaksizoglu H, Toktas G, Kulaksizoglu IB, Aglamis E, Unlüer E. When should quality of life be measured after radical cystectomy? *Eur Urol* 2002;42:350-355. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00351-2](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00351-2)
- Donat SM. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: Valuable and effective? *World J Urol* 2006;24:557-564. <https://doi.org/10.1007/s00345-006-0117-8>
- Ali AS, Hayes MJ, Birch B, Dudderidge T, Somani BK. Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: Comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:295-299. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.05.006>
- Mansson A, Al Amin M, Malmstrom PU, Wijkström H, Abol Enein H, Månsson W. Patient-assessed outcomes in Swedish and Egyptian men undergoing radical cystectomy and orthotopic bladder substitution a prospective comparative study. *Urology* 2007;70:1086-1090. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.071>
- Kitimura H, Miyao N, Yanase M, et al. Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* 1999;6:393-399.
- Samoni BK, Gimlin D, Fayers P, N'dow J. Quality of life and body image for bladder cancer patients undergoing radical cystectomy and urinary diversion- a prospective cohort study with a systematic review of literature. *Urology* 2009;74:1138-1143. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.05.087>
- Erber B, Schrader M, Miller K, et al. Morbidity and Quality of life in bladder cancer patients following cystectomy and urinary diversion: A single-Institution comparison of ileal conduit versus orthotopic neobladder. *ISRN Urol* 2012;2012:342796. <https://doi.org/10.5402/2012/342796>
- Autorino R, Quarto G, Di Lorenzo G, et al. Health related quality of life after radical cystectomy: Comparison of ileal conduit to continent orthotopic neobladder. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:858-864. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.08.002>
- Dutta SC, Chang SC, Coffey SC, Smith JA Jr, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: Comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002;168:164-167.
- Philip J, Manikandan R, Venugopal S, Desouza J, Javlé PM. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy-a quality-of-life based comparison. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:565-569. <https://doi.org/10.1308/003588409X432293>
- Hara I, Miyake H, Hara S, et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: A comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. *BJU Int* 2002;89:10-13.
- Gilbert SM, Wood DP, Dunn RL, et al. Measuring health-related quality of life outcomes in bladder cancer patients using the Bladder Cancer Index (BCI). *Cancer* 2007;109:1756-1762. <https://doi.org/10.1002/cncr.22556>
- Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Health-related quality of life after cystectomy: Bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire survey. *Br J Urol* 1995;75:200-205. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1995.tb07312.x>
- Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Sexological problems after cystectomy: Bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire study of male patients. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:187-193.

21. Hedgepeth RC, Gilbert SM, He C, Lee CT, Wood DP Jr. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. *Urology* 2010;76:671-675. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.087>
22. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, et al. Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *World J Urol* 2000;18:338-344.
23. Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, Egle UT. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. *Qual Life Res* 2000;9:1-12.
24. Conde Redondo C, Estébanez Zarranz J, Rodríguez Tovez A, Amón Sesmero J, Alonso Fernández D, Martínez Sagarra JM. Quality of life in patients treated with orthotopic bladder substitution versus cutaneous ileostomy. *Actas Urol Esp* 2001;25:435-444.
25. Singh V, Yadav R, Sinha RJ, Gupta DK. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. *BJU Int* 2014;113:726-732. <https://doi.org/10.1111/bju.12440>
26. Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics* 1984;10:124-127. <https://doi.org/10.1136/jme.10.3.124>

Huzurevinde kalan yaşlılarda malnütrisyon, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi

Determination of the factors affecting malnutrition, depression and quality of life in the elderly residing in nursing homes

Dilek Karaman, Kenan Topal, Hüseyin Aksoy, Çiğdem Gereklioğlu

Gönderilme tarihi:25.06.2019

Kabul tarihi:03.09.2019

Özet

Amaç: Bu çalışmada Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi'nde yaşayan yaşlıların malnütrisyon ve depresyon durumlarının belirlenmesi, yaşam kalitelerinin ölçülmesi ve bunları etkileyen çevresel faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu araştırma Adana'da huzurevinde kalmakta olan 116 yaşlı üzerinde yapıldı. Katılımcıların sosyodemografik verileri kaydedilerek, çocuklarıyla görüşme sıklıkları, gelir algıları, huzur evinde yapılan aktivitelerin sıklığı ve katılma istekleri, verilen sağlık hizmetinden ve huzurevi koşullarından memnuniyetleri, huzurevi çalışanları ve huzurevi sakinleri ile ilişkileri beşli Likert tipi puanlama ile sorgulandı. Katılımcılarda malnütrisyon ve depresyonun belirlenmesi için MNA-SF ve GDÖ, yaşam kalitelerinin ölçülmesi için WHOQOL-OLD ölçekleri uygulandı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 73,5±8,0 yılı ve 69'u erkekti (%59,5). Katılımcıların %25,9'u evli,%33,6'sı az eğitilmiş ve %71,6'sının en az bir kronik hastalığı vardı. Katılımcılara uygulanan MNA-SF ile 24 kişide (%20,7) malnütrisyon riski ve 7 kişide (%6) malnütrisyon saptandı. GDÖ ile 8 kişide (%6,9) olası depresyon ve 32 kişide (%27,6) depresyon saptandı. WHOQOL-OLD ile ölçülen yaşam kalitesi toplam puanı ortalaması 73,0±7,3 olarak bulundu. Kadınlarda MNA-SF puanı daha düşük, GDÖ puanı daha yüksekti. GDÖ puanı eşi ölmüş olanlarda, az eğitilmiş ya da ilköğretim görenlerde daha yüksekti. WHOQOL-OLD puanı orta ve daha yüksek eğitimlilerde daha yüksekti. Ölçeklerin kendi aralarındaki korelasyona göre ise malnütrisyonu gösteren MNA-SF puanı azaldıkça depresyon puanının arttığı ve depresyon puanı arttıkça yaşam kalitesi puanının azaldığı bulundu.

Sonuç: Huzurevlerinde kalmakta olan yaşlı kişilerin malnütrisyon ve depresyon durumlarının geçerli ölçeklerle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesinin gelecekteki sağlık problemlerini önlemek ve yaşlıların yaşam kalitesini iyileştirmek açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı, yaşlı evi, malnütrisyon, depresyon, yaşam kalitesi.

Karaman D, Topal K, Aksoy H, Gereklioğlu Ç. Huzurevinde kalan yaşlılarda malnütrisyon, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:545-553.

Abstract

Purpose: The aim of the study was to determine malnutrition, depression status and the quality of life in the elderly residing in a nursing home in Adana.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted with 116 elderly people residing in Adana Nursing Home. The sociodemographic data of the participants were recorded and their social environment was questioned with a five point Likert-type scoring. MNA-SF and GDS were used to determine malnutrition and depression, and WHOQOL-OLD were used to measure quality of life.

Results: The mean age of the participants was 73.5±8.0 years and 69 (59.5%) were male, 25.9% were married, 33.6% were low-educated and 71.6% had at least one chronic disease. Malnutrition risk was detected in 24(20.7%) subjects and malnutrition was detected in 7(6%) with MNA-SF. Number of the subjects with depression and possible depression were found to be 32(27.6%) and 8(6.9%), respectively according to GDS. MNA-SF score was lower and GDS score was higher in females. GDS score was higher in the elderly with a deceased spouse, and who were low educated/graduates of elementary school. WHOQOL-OLD score was higher in the subjects with intermediate/high education level. According to the correlation between the scales, depression score was found to increased MNA-SF score decreased, and quality of life score was found to decrease as depression score increased.

Dilek Karaman, Uzm.Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği ADANA, e-posta: dilek_karaman@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-4242-0225)

Kenan Topal, Doç.Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği ADANA, e-posta: ktopal9@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-9681-6121) (Sorumlu yazar)

Hüseyin Aksoy, Uzm.Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği ADANA, e-posta: huseyinaksoy98@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-4554-6790)

Çiğdem Gereklioğlu, Dr. Öğr. Gör. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, ANKARA, e-posta: gereklioglucigdem@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-3556-9865)

Conclusion: Comprehensive assessment of malnutrition and depression status of the elderly residing in nursing homes with valid scales is crucial for preventing future health problems and improving their quality of lives.

Key Words: Elderly, homes for the Aged, malnutrition, depression, quality of life.

Karaman D, Topal K, Aksoy H, Gereklioğlu Ç. Determination of the factors affecting malnutrition, depression and quality of life in the elderly residing in nursing homes. Pam Med J 2019;12:545-553.

Giriş

Organizmada hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanın ilerlemesiyle meydana gelen, geriye dönüşü olmayan, yapısal ve işlevsel değişikliklerin tümü yaşlanma olarak ifade edilir. Çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azaldığı yaşlılık dönemi fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutları ile bir bütün olarak değerlendirilmesi gereken bir dönemdir [1]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ), yaşlanma ve sağlık konusunda yayınladığı raporda yaşlılık kavramı kişinin kendi içsel kapasitesi ile uygun çevresel özelliklerin birlikteliği ile belirlenen işlevsellik merkeze alınarak yeniden tanımlanmıştır [2, 3].

Yaşlılık döneminin önemli problemlerinden birisi malnütrisyonudur [4]. Malnütrisyon, yaşlıların işlevselliklerini devam ettirebilmelerinde, kaliteli yaşamalarında önemli bir etkidir. Toplumda yaşayan eve bağımlı yaşlılarda malnütrisyon görülme oranı %5,8 iken bakımevlerinde yaşayan yaşlılarda %13,8'dir [5]. Malnütrisyonu olan yaşlılarda depresyon, kognitif fonksiyon kaybı ve fiziksel bağımlılık görülme sıklığında artış tespit edilmiştir [6]. Yaşlılıkta herhangi sebeple kilo kaybının başlangıcını takip eden yıllar içinde mortalite oranı büyük oranda artmaktadır [7]. Bu yüzden her yaşlı hasta mutlaka malnütrisyon açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca malnütrisyonu sıklıkla eşlik eden depresyon yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır [8]. Yaşam kalitesi kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır [9]. Birinci basamakta takip edilen yaşlılarda malnütrisyon ve depresyon durumlarını uygun ölçeklerle belirlemek, takip ve tedavilerinin doğru bir şekilde düzenlenmesi genel yaşam kalitelerinin yükseltilmesi açısından önemlidir.

Birinci basamakta hizmet veren aile hekimleri de insan hayatının çocukluktan sonra bakım gereksiniminin en yüksek olduğu bu dönemde yaşlıların sağlığın korunması ve geliştirilmesi

için çaba sarf etmektedirler [10]. Yaşlı hastanın yönetiminde tıbbi, mental, işlevsel ve sosyal etkenler birlikte değerlendirilmelidir. Böylece işlevsel duruma gelen yaşlıların yaşam kalitesinin korunması ve aktif bir yaşam sürmesi de sağlanmış olacaktır.

Bu çalışmada Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi'nde yaşayan 60 yaş üstü kişilerin malnütrisyon ve depresyon durumlarının belirlenmesi, yaşam kalitelerinin ölçülmesi ve bunları etkileyen çevresel faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi'nde 01 Ocak-01 Nisan 2017 tarihleri arasında 116 huzurevi sakini üzerinde yapılan gözlemsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır. Katılımcıların sosyodemografik verileri ve huzurevinde kaldıkları bölüm kaydedilerek çocuklarıyla görüşme sıklıkları, gelir algıları, huzur evinde yapılan aktivitelerin sıklığı ve katılma istekleri, verilen sağlık hizmetinden memnuniyetleri, huzurevi çalışanları ve diğer huzurevi sakinleri ile ilişkileri ve huzurevi koşullarından memnuniyetleri beşli Likert tipi puanlama ile (1: en az, 5: en çok) yapılandırılmış bir anket formuyla sorgulandı. Araştırmaya en az altı aydır huzurevinde yaşamayan, demans veya alzheimer gibi kognitif fonksiyon kaybı yapan bir hastalığı olan kişiler dahil edilmedi. Bu araştırma için Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.10.2015 tarihli, 207 sayılı toplantısında onay alındı ve araştırma Helsinki bildirgesine uygun olarak yürütüldü.

Mini Nutrisyon Değerlendirme Ölçeği Kısa Formu (MNA-SF): Katılımcılarda malnütrisyonu taramak için yetersiz beslenmenin erken evrede saptanmasını sağlayan MNA-SF kullanılmıştır [11]. Sarıkaya tarafından ölçeğin Türkçe geçerliliği kanıtlanmış, sensitivitesi 0,94 ve spesifitesi ise 0,81 olarak saptanmıştır. Ölçekten elde edilen sonuçlar 12-14 puan arası normal beslenmiş, 8-11 puan arasında risk altında ve

0-7 puan arası belirgin malnütrisyon şeklinde skorlanır [12].

Geriatrik Depresyon Ölçeği: Yaşlı hastalar için geçerli bir tarama testi olan Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) Yesavage ve ark. tarafından geliştirilmiştir [13]. GDÖ'nün geçerlik ve güvenilirliği Ertan ve ark. tarafından yapılmıştır [14]. Birinci basamağa başvuran yaşlı hastanın depresyon açısından taranması ve incelenmesi için kolaylıkla uygulanabilen GDÖ evet-hayır şeklinde yanıtlanan 30 maddeden oluşur. Skorlama 0-10 puan depresyon yok, 11-13 puan 'olası depresyon', 14 ve üzeri puan 'kesin depresyon' şeklinde yapılır.

DSÖ Yaşlılar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (WHOQOL-OLD): WHOQOL-OLD ölçeği, DSÖ Yaşam Kalitesi Ölçeği çalışmalarını yürüten uluslararası 22 grupta birlikte eşzamanlı olarak Türkiye'deki yaşlı topluma yönelik kullanılmak üzere Eser ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Ülkemizde yaşlı nüfus için kullanılabilen ilk genel amaçlı yaşam kalitesi ölçeğidir. Ölçek altı boyut (Özerklik, Geçmiş Bugün Gelecek Faaliyetleri, Sosyal katılım, Ölüm ve ölmek ve Yakınlık) içinde, 24 tane beşli Likert tipi sorudan oluşmaktadır. Maddelerin puanlaması; '1: hiç, 2: çok az, 3: orta derecede, 4: çokça, 5: aşırı derecede' şeklindedir. WHOQOL-OLD modülünün Türkçe sürümünün psikometrik özellikleri geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğunu göstermektedir. Ölçeğin bir kesme puanı yoktur, daha yüksek puan daha yüksek bir yaşam kalitesini gösterir [15].

İstatistiksel Analizler: Elde edilen verileri tanımlamak için ortalama ve standart sapmaları verildi veya frekans ve oranları hesaplandı. Katılımcıların huzurevindeki sosyal ortamla ilgili değerlendirmelerini içeren ve beşli Likert Ölçeği kullanılarak sorgulanan maddelerin skorlarının analizi test değeri 3,0 alınarak tek örneklemlili t testi ile yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için iki örneklemlili t testi, Oneway Anova, Kruskal Wallis ve Ki-kare testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizi için Spearman korelasyonu yapıldı. Testlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi'nde yaşayan 116 kişi katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması $73,5 \pm 8,0$

yıldı ve 69'u erkekti (%59,5). Katılımcıların 30'u evli (%25,9), 30'u boşanmış (%25,9) ve 56'sı eşi ölmüş (%48,3) kişilerden oluşuyordu. Eğitim durumlarına göre ise 39 kişi (%33,6) az eğitilmiş, 45 kişi (%38,8) ilköğretim, 32 kişi (%27,6) ortaöğretim ve üstü şeklinde dağılıyordu. Katılımcılardan 83'ünün (%71,6) en az bir kronik hastalığı vardı. Katılımcılar ortalama $5,7 \pm 4,9$ yıldır huzurevinde kalmaktaydı, 64'ü (%55,2) huzurevi ana binada, 52'si (%44,8) bahçede bulunan küçük evlerde yaşamaktaydı.

Katılımcıların huzurevindeki sosyal ortamla ilgili değerlendirmelerini içeren beşli Likert tipi maddelerin ortalama skorlarının analiziyle elde edilen sonuçlara göre yaşlıların çocuklarıyla görüşme sıklığı ortalama skoru ($3,22 \pm 1,0$) test değeri 3,0'a göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($t=2,085$, $p=0,040$), gelir algısı ortalama skoru ($2,45 \pm 1,0$) test değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($t=-5,753$, $p=0,000$). Katılımcıların huzurevinde içinde buldukları sosyal ortamlarıyla ilgili değerlendirme sorularına verdikleri yanıtların ortalama skorları ve bu skorların test değerine göre farklılıkları da Tablo 1'de verilmiştir.

Katılımcılara uygulanan MNA-SF testinin ortalama puanı $12,3 \pm 2,1$ idi. Test sonuçlarına göre 85 kişi (%73,3) normal olarak değerlendirildi, 24 kişide (%20,7) malnütrisyon riski ve 7 kişide (%6) malnütrisyon saptandı. Katılımcılara uygulanan GDÖ'nün puanı ortalaması $9,3 \pm 7,9$ idi, 76 kişide (%65,5) depresyon yoktu, 8 kişide (%6,9) olası depresyon ve 32 kişide (%27,6) depresyon saptandı. Katılımcıların yaşam kalitesi WHOQOL-OLD ile ölçüldü. 'Duyusal İşlevler' alanının ortalama puanı $9,8 \pm 2,6$, 'Özerklik' alanının $14,5 \pm 1,6$, 'Geçmiş, bugün ve gelecek faaliyetleri' alanının ortalama puanı $14,1 \pm 2,1$, 'Sosyal katılım' alanının ortalama puanı $13,2 \pm 2,5$, 'Ölüm ve ölmek' alanının ortalama puanı $6,6 \pm 3,2$, 'Yakınlık' alanının ortalama puanı $14,8 \pm 2,0$ ve toplam puan ortalaması ise $73,0 \pm 7,3$ olarak hesaplandı. Katılımcıların MNA-SF, GDÖ ve WHOQOL-OLD ölçekleri ortalama puanlarının sosyodemografik ve diğer etkisi olabilecek faktörlere göre karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Son olarak, huzurevinde yaşayan bireylere uygulanan malnütrisyon, depresyon ve yaşam kalitesi ölçeklerinin puanları üzerinde etkili olan faktörler ile ölçek puanlarının birbirleriyle korelasyonu yapıldı. İstatistiksel olarak 0,05

Tablo 1. Huzurevinde kalan yaşlı bireylerin çocuklarıyla görüşme sıklığı, gelir algısı düzeyi ve sosyal ortamlarıyla ilgili değerlendirme sorularına verdikleri yanıtların ortalama puanları.

Katılımcıların huzurevindeki sosyal ortamla ilgili değerlendirmeler	Ortalama Skor \pm SS	Test değeri 3,0**	
		t	p
- Huzurevinde çocuklarıyla görüşme sıklığı	3,22 \pm 1,0	2,0853	0,040 [†]
- Ortalama gelir algısı	2,45 \pm 1,0	-5,7531	0,000 ^{††}
- Personelle olumlu ilişki kurma durumu	4,31 \pm 0,5	24,288	0,000 ^{††}
- Diğer bireylerle olumlu ilişki kurma durumu	3,90 \pm 0,6	15,836	0,000 ^{††}
- Huzurevinde aktivite düzenlenme sıklığı	4,44 \pm 1,5	30,070	0,000 ^{††}
- Aktivitelere katılım isteği	3,17 \pm 1,1	1,6117	0,110
- Huzurevi koşullarından memnuniyet düzeyi	4,13 \pm 0,6	19,877	0,000 ^{††}
- Sağlık hizmetinden memnuniyet düzeyi	4,12 \pm 0,6	19,899	0,000 ^{††}

*Ortalama skor 1; en az, 5; en çok. **Tek örneklemlili t testi, test değeri 3,0 olarak alınmıştır. [†]p<0,05, ^{††}p<0,01.

düzeyinde anlamlı olan korelasyon katsayıları (r) tek bir yıldızla ve 0,01 düzeyinde anlamlı olanlar iki yıldızla işaretlendi (Tablo 3).

Elde edilen korelasyon analizi sonuçlarına göre:

- Huzurevi sakinlerinin yaşları arttıkça GDÖ ortalama puanı anlamlı olarak artmaktadır.

- MNA-SF puanı kadınlarda erkeklere göre daha düşüktü.

- Eğitim düzeyi arttıkça GDÖ puanı anlamlı olarak azalıyor, WHOQOL-OLD puanı artıyordu.

- Huzurevinde yaşayan bireylerin çocuklarıyla görüşme sıklığı arttıkça GDÖ puanı azalıyor, yaşam kalitesi puanı artıyordu.

- Huzurevinde yaşayan bireylerin diğer kişilerle ilişkiler arttıkça yaşam kalitesi puanı artıyordu.

- Huzurevinde düzenlenen aktivitelerin sıklığı arttıkça MNA-SF puanı artıyor, GDÖ puanı ve yaşam kalitesi puanı artıyordu.

- Huzurevinde düzenlenen aktivitelerin sıklığı arttıkça MNA-SF puanı artmakta, GDÖ puanı azalmakta ve yaşam kalitesi puanı artmaktadır.

- Huzurevinde aktivitelere katılma isteği arttıkça GDÖ puanı azalıyor ve yaşam kalitesi puanı artıyordu.

- Sağlık hizmetinden memnuniyet düzeyi arttıkça GDÖ puanı azalıyor.

Ölçeklerin kendi aralarındaki korelasyona göre ise

- MNA-SF puanı arttıkça GDÖ puanı düşüyordu.

- GDÖ puanı azaldıkça yaşam kalitesi puanı artıyordu.

Tartışma

Bu çalışmada Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi'nde yaşayan kişilerin malnütrisyon ve depresyon durumlarının belirlenerek, yaşam kaliteleri ölçülmüş ve bunları etkileyen faktörler araştırılmıştır. Araştırmamızda elde ettiğimiz verilerle huzurevinde kalan yaşlıların genel olarak eğitim seviyelerinin ve ortalama gelir algılarının düşük olduğu ve büyük çoğunluğunun en az bir kronik hastalığı olduğu bulundu. Diğer yandan çocukları ile görüşme sıklığı, huzurevinde çalışan personelle ve huzurevinde kalan diğer bireylerle olumlu ilişki kurma, huzurevinde çeşitli aktivitelerin düzenlenme sıklığı ve huzurevi koşullarından memnuniyet ise yüksek bulundu.

Manisa ve ilçelerinde bulunan huzurevlerinde kalan 130 kişi üzerinde yapılan bir çalışmaya katılanların yaş ortalaması 73,6 \pm 8,6 yıl ve huzurevinde kalma süresi ortalaması ise 4,7 \pm 3,9 yıl bulunmuştur. Katılımcıların %41,5 okur-yazar değildi, %44,7'si ilkokul ve ortaokul, %13,8'i lise ve üzeri eğitim görmüştü, %60'nın geliri giderini karşılıyor, %40'ının geliri giderini karşılamıyordu ve ayrıca yaşlıların %56,9'unun en az bir kronik hastalığı vardı [16]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da katılımcıların yaş ortalaması

Tablo 2. Huzurevinde kalan bireylerin MNA-SF, GDÖ ve WHOQOL-OLD ölçekleri ortalama puanlarının sosyodemografik ve diğer etkisi olabilecek faktörlere göre karşılaştırılması.

(n= 116)	MNA-SF Ort±SS	Test	p	GDÖ Ort±SS	Test	p	WHOQOL-OLD (Ort.±SS)	Test	p
Cinsiyet									
Erkek (n=69)	12,8±1,9	2,821*	0,006**	7,8±7,1	-2,378*	0,019†	72,3±7,9	-1,330*	0,186
Kadın (n=47)	11,7±2,4			11,3±8,6			74,1±6,4		
Evli (n=30)	12,6±1,9			7,4±7,1			74,6±7,6		
Medeni durum									
Boşanmış (n=30)	12,8±2,1	1,521**	0,223	7,4±6,7	3,670**	0,029†	72,9±6,1	1,060**	0,350
Eşi ölmüş (n=56)	12,0±2,3			11,3±8,5			72,2±7,7		
Az eğitilmiş (n=39)	12,1±2,6			10,2±7,5			72,3±8,0		
Eğitim durumu									
İlköğretim (n=45)	12,4±1,9	0,242**	0,786	10,6±8,5	3,582**	0,031†	71,5±6,6	4,312**	0,016†
Orta ve yüksek (n=32)	12,5±2,0			6,2±6,7			76,1±6,7		
Kronik hastalık									
Var (n=83)	12,2±2,2	1,171*	0,244	9,4±8,4	1,215*	0,229	73,2±6,8	-0,521*	0,603
Yok (n=33)	12,7±2,0			8,9±6,5			72,4±8,5		
Huzurevinde kaldığı bölüm									
Ana bina (n=64)	12,3±2,3	0,277*	0,782	8,9±7,1	0,523*	0,602	71,7±8,05	2,254*	0,026†
Küçük ev (n=52)	12,4±1,9			9,7±8,8			74,7±6,05		

MNA-SF: Mini Nutrisyon Değerlendirme Ölçeği Kısa Formu, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, WHOQOL-OLD: DSÖ Yaşlılar için Yaşam Kalitesi Ölçeği, Ort±SS: Ortalama puan±Standart Sapma. *İki örneklemlili t testi, **Oneway Anova testi, †p<0,05, ** p<0,01.

Tablo 3. Huzurevinde yaşayanlarda malnütrisyon, depresyon ve yaşam kalitesi ölçek puanları üzerinde etkili olan faktörlerin ve ölçüklerin kendi aralarında korelasyonu.

Spearman korelasyon (r)		MNA-SF	GDÖ	WHOQOL-OLD
Yaş (yıl)	r	-0,068	0,199*	-0,062
	p	0,469	0,032	0,511
Cinsiyet (erkek)	r	-0,274**	0,170	0,137
	p	0,003	0,069	0,142
Eğitim durumu	r	-0,010	-0,231*	0,197*
	p	0,914	0,013	0,034
Ortalama gelir algısı	r	0,046	-0,164	0,307**
	p	0,622	0,078	0,001
Huzurevinde ortalama kalma süresi	r	-0,055	-0,049	0,090
	p	0,558	0,603	0,338
Huzurevinde çocuklarıyla görüşme sıklığı	r	-0,104	-0,213*	0,211*
	p	0,317	0,038	0,040
Personelle olumlu ilişki kurma durumu	r	0,044	-0,039	-0,021
	p	0,638	0,675	0,821
Personelle olumlu ilişki kurma durumu	r	0,028	-0,087	0,247**
	p	0,769	0,352	0,008
Huzurevinde aktivite düzenlenme sıklığı	r	0,243**	-0,313**	0,313**
	p	0,009	0,001	0,001
Huzurevinde aktiviteler katılma isteği	r	0,133	-0,297**	0,310**
	p	0,155	0,001	0,001
Sağlık hizmetinden memnuniyet düzeyi	r	-0,028	-0,203*	0,143
	p	0,764	0,029	0,125
Huzurevi koşullarından memnuniyet düzeyi	r	0,003	-0,060	-0,035
	p	0,971	0,523	0,709
MNA-SF	r	1,000	-0,319**	0,017
	p	.	0,000	0,857
GDÖ	r	-0,319**	1,000	-0,331**
	p	0,000	.	0,000
WHOQOL-OLD	r	0,017	-0,331**	10,000
	p	0,857	0,000	.

r: Spearman's rho, *Korelasyon 0,05 düzeyinde önemlidir (2 kuyruklu). ** Korelasyon 0,01 düzeyinde önemlidir (2 kuyruklu).

73,5±8,0 yıldır ve katılımcılar ortalama 5,7±4,9 yıldır huzurevinde kalmaktaydı, katılımcıların %33,6'sı az eğitilmiş, %38,8'i ilköğretim, %27,6'sı ortaöğretim ve üstü şeklinde dağılıyordu. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda beşli Likert tipi puanlanan ortalama gelir algısı skoru (2,45±1,0) test değeri 3,0'a göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca yaşlıların kronik hastalık oranı da daha yüksekti ve %71,6'sının en az bir kronik hastalığı vardı.

Denizli Huzurevi'nde kalan 35 yaşlı üzerinde yapılan bir çalışmada ise çocuklarıyla görüşme sıklığı sorgulandığında yaşlıların %40'ı hiç ziyaret edilmediğini, %17,1'i yılda bir, %22,9'u ara sıra ve geri kalan %20'si ise ayda bir ya da daha fazla ziyaret edildiklerini ifade etmişlerdir [17]. İstanbul'un Avrupa yakasında bulunan üç huzurevinde 100 kişi üzerinde yapılan başka bir çalışmada yaşlıların %17'sinin ise yılda 1 ya da 2-3 yılda 1 kez, %32'sinin ayda 1 kez, %27'sinin 10-15 günde 1 kez, %24'ünün haftada 1 kez çocukları ile görüştüğü bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca yaşlıların %68'inin huzurevinden her şeyi ile çok memnun olduklarını belirtmişti [18]. Bizim çalışmamızda yaşlıların huzurevinde çocukları ile genel olarak görüşme sıklığının ortalama skoru (3,22±1,03) test değeri olan 3,0'dan anlamlı olarak yüksek bulundu. Yaşlıların huzurevinde çalışan personelle ve huzurevinde kalan diğer bireylerle olumlu ilişki kurma durumlarının ortalama skorları ile huzurevinde çeşitli aktivitelerin düzenlenme sıklığı ve huzurevi koşullarından memnuniyet düzeyinin ortalama skorları da test değeri olan 3,0'dan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Pauly ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış olduğu bir meta-analizde; 1999-2006 yılları arasında çeşitli yaşlı bakım evlerinde MNA-SF ile yapılan 12 çalışmada %2-38 arasında değişen oranlarda 'malnütrisyon', %37-62 arasında değişen oranlarda 'malnütrisyon riski' saptandığı bildirilmiştir [19]. Saka ve arkadaşlarının İstanbul'da bir huzurevinde, malnütrisyon prevalansı ve sarkopeni ilişkisini araştırdıkları çalışmada %38,7'sinde demans olan 349 yaşlıda MNA-SF ile %13,5 'malnütrisyon', %33,5 'malnütrisyon riski' tespit etmişlerdir [20]. İzmir'de bir huzurevinde yapılan başka çalışmada ise yaşlıların %3,3'ünde 'malnütrisyon', %20,5'inde ise 'malnütrisyon riski' bulunmuştur [21]. Benzer şekilde bizim

çalışmamızda da Adana Huzurevinde kalan yaşlılarda MNA-SF ile saptanan 'malnütrisyon' %6, 'malnütrisyon riski' ise %20,7 bulunmuştur.

Depresyon yaşlılık döneminde görülen ruhsal sorunlar içinde en önde bulunur, yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktördür ve kilo kaybı olan yaşlılarda muhakkak araştırılmalıdır. Maral ve arkadaşları 60-74 yaş grubunda huzurevinde yaşayanlarda depresyon sıklığını %47,6 olarak bulmuşlardır [22]. Manisa'da huzurevlerinde bulunan toplam 145 kişi üzerinde yapılan başka çalışmada %35,9 'depresyon' saptanmıştır [23]. Erzurum'da bir mahallede yaşayan 60 yaş üzeri 77 yaşlı üzerinde GDÖ ile depresyon durumları değerlendirilmiş 42 kişide (%54,5) 'depresyon' olmadığı, 7 kişide (%9,1) 'olası depresyon' ve 28 kişide (%36,4) 'kesin depresyon' saptanmıştır [24]. Huzurevi dışında yapılan bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da GDÖ ile 76 kişide (%65,5) depresyon yoktu, 8 kişide (%6,9) 'olası depresyon' ve 32 kişide (%27,6) 'kesin depresyon' şeklinde diğer huzurevinde yapılan çalışmalara göre daha düşük bir oranda saptandı.

Bir kişinin yaşamdan beklentileriyle yaşadıkları arasında fark yaşam kalitesidir diye ifade edilir. Kişiler beklentilerine ulaştıkları ölçüde yaşam kalitesi yükselirken beklentilerine uzak kaldıkça yaşam kalitesi azalır. Ankara'da bulunan üç huzurevindeki 186 yaşlı üzerinde yapılan bir araştırmada WHOQOL-OLD temel alanları puan ortalamaları 'duyusal işlevler' 15,8±3,7, 'özerklik' 12,4±2,8, 'geçmiş, bugün ve gelecek faaliyetleri' 11,8±3,3, 'sosyal katılım' 12,3±3,2, 'ölüm ve ölmek' 11,6±3,4, 'yakınlık' 11,8±3,2 ve toplam puan 76,11±16,8 olarak bulunmuştur [25]. Özellikle alt alanlarda bazı farklılıklar olmasına rağmen bizim çalışmamızda da WHOQOL-OLD temel alanları ortalama puanları 'duyusal işlevler' 9,8±2,6, 'özerklik' 14,5±1,6, 'geçmiş, bugün ve gelecek faaliyetleri' 14,1±2,1, 'sosyal katılım' 13,2±2,5, 'ölüm ve ölmek' 6,6±3,2, 'yakınlık' 14,8±2,0 ve toplam puan 73,0±7,3 olarak bu araştırmanın sonuçlarına benzer şekilde bulundu.

Yaşlılarda malnütrisyon ve depresyon ve yaşam kalitesi üzerinde etkili olan birçok faktör bulunmaktadır. Bektaş ve arkadaşlarının huzurevinde kalan 330 yaşlı üzerinde MNA kullanarak %15,5 'malnütrisyon' ve %35,1 'malnütrisyon riski' bulmuşlardır. Kadınlarda 'malnütrisyon' (%18,8) ve 'malnütrisyon riski'

(%41,2) erkeklere göre (sırasıyla %28,7 ve %11,9) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [26]. Varma ve arkadaşlarının Denizli huzurevinde yaşayan yaşlılarda depresyon %39,7 yüksek bir oranda olduğu görülmüştür. Bu çalışmada kadın olmak, kronik fiziksel hastalık ve çoklu ilaç kullanımının depresyon için risk faktörleri olduğu bulunmuştur [27]. Yine Zonguldak'ta yapılan bir çalışmada huzurevinde kalan yaşlılar üzerinde uygulanan GDÖ ile elde edilen ortalama puanın kadınlarda (23,2±4,4) erkeklere göre (16,5±7,2); sosyal aktivitelere katılmayanlarda (23,1±5,0) katılanlara göre (15,6±6,8) daha yüksek olduğu bulunmuştur [28]. Erkal ve arkadaşlarının Ankara'da bir huzurevinde 121 hasta üzerinde WHOQOL-OLD ile yaşam kalitesini ölçtükleri araştırmada ortalama yaşam kalitesi puanları erkeklerde kadınlardan, evli olanlarda boşanmış ya da eşini kaybetmiş olanlardan, aylık geliri yüksek olanlarda aylık geliri düşük olanlardan ve eğitim seviyesi yüksek olanlarda eğitim seviyesi düşük olanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu [29]. Bu araştırmalarda ulaşılan sonuçlar ile bizim araştırmamızın sonuçları benzerdi. Araştırmamızda katılımcıların MNA-SF, GDÖ ve WHOQOL-OLD ölçekleri ortalama puanlarının sosyodemografik faktörlere göre karşılaştırıldığında MNA-SF puanının kadınlarda erkeklere göre daha düşük, GDÖ puanının daha yüksek, WHOQOL-OLD puanı ise farklılık göstermiyordu. GDÖ puanı eşi ölmüş olanlarda evli ya da boşanmış olanlara göre daha yüksekti, az eğitilmiş ya da ilköğretim görenlerde GDÖ puanı orta ve daha yüksek eğitimlilere göre daha yüksekti, orta ve daha yüksek eğitimlilerde WHOQOL-OLD puanı az eğitilmiş ya da ilköğretim görenlere göre daha yüksekti, bahçede bulunan küçük evde kalanlarda WHOQOL-OLD puanı ana binada kalanlara göre daha yüksekti.

Bundan başka malnütrisyona, depresyona ve yaşam kalitesi puanları üzerinde etkili olan faktörlerin korelasyonu ile elde edilen sonuçlara göre kadın olmak ve huzurevinde aktivite düzenlenme sıklığının malnütrisyona üzerinde; ileri yaş, eğitim durumu, çocuklarıyla görüşme sıklığı, huzurevinde aktivite düzenlenme sıklığı ve aktivitelere katılma isteği ve verilen sağlık hizmetinden memnuniyetin depresyon üzerinde; eğitim durumu, ortalama gelir algısı, çocuklarıyla görüşme sıklığı, personelle olumlu ilişki kurma, huzurevinde aktivite düzenlenme

sıklığı ve aktivitelere katılma isteğinin yaşam kalitesi üzerinde etkili olan risk etmenleri olarak belirlendi. Ayrıca ölçeklerin kendi aralarındaki korelasyona göre ise malnütrisyona gösteren MNA-SF puanı azaldıkça depresyon puanının arttığı ve depresyon puanı arttıkça yaşam kalitesi puanının azaldığı bulundu.

Sonuç olarak, ülkemizde Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü'ne bağlı olarak 60 yaş ve üzerindeki yaşlı kişileri huzurlu bir ortamda korumak, bakmak, sosyal ve psikolojik gereksinimlerini karşılamak amacıyla kurulan yatılı sosyal hizmet kuruluşu olan huzurevleri toplumda önemli bir işlev üstlenmiş durumdadır. Elde edilen bu sonuçlar huzurevlerinde kalmakta olan yaşlı kişilerin malnütrisyona ve depresyona durumlarının geçerli ölçeklerle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesinin gelecekteki sağlık problemlerini önlemek ve yaşlıların yaşam kalitesini iyileştirmek açısından çok önemli olduğunu göstermektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Beğen T, Yavuzer H. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2012;25:1-3.
2. World report on ageing and health. WHO library cataloguing-in-publication data. World Health Organization, 2015. ISBN: 9789240694811.
3. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The world report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. Lancet 2016;387:2145-2154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4)
4. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older person, Part I: History, examination, body composition, and screening tools. Nutrition 2000;16:50-63.
5. Kaiser MJ, Bauer JM, Rämisch C, et al. Frequency of malnutrition in older adults: A multinational perspective using the mini nutritional assessment. J Am Geriatr Soc 2010;58:1734-1738. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03016.x>
6. Saka B, Kaya O, Ozturk GB, Erten N, Karan MA. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. Clin Nutr 2010;29:745-748. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.04.006>
7. Marton KI, Sox HC JR, Krupp JR. Involuntary weight loss: Diagnostic and prognostic significance. Ann Intern Med 1981;95:568-574. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-95-5-568>

8. Şahin M, Yalçın M. Huzurevinde veya kendi evinde yaşayan bireylerde depresyon sıklıklarının karşılaştırılması. *Türk Geriatri Dergisi* 2003;6:10-13.
9. World health organization quality of life group. Development of the world health organization WHOQOL- BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998;28:551-558.
10. Dişçigil G. Aile hekimliği ve yaşlı sağlığı. *Jour Turk Fam Phy* 1997;1:29-30.
11. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the mini nutritional assessment short-form (MNA-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13:782-788.
12. Sarıkaya D. A validity study of long and short (MNA-SF) forms of mini nutritional assessment (MNA) test in geriatric patients. Hacettepe University Faculty of Medicine Internal Diseases Specialty Thesis Ankara, 2013, Erişim: <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/913>. Erişim tarihi 11.06,2017.
13. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiat Res* 1983;17:37-49.
14. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeği'nin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1997;34:62-71.
15. Eser S, Saatli G, Eser E, Baydur H, Fidaner C. Yaşlılar için dünya sağlık örgütü yaşam kalitesi modülü WHOQOL-OLD: Türkiye alan çalışması türkçe sürüm geçerlilik ve güvenilirlik sonuçları. *Turk Psikiyatri Derg* 2010;21:37-48.
16. Altıparmak S. Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu, sosyal destek düzeyleri ve etkileyen faktörler. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg* 2009;23:159-164.
17. Karaca F. Huzurevinde kalan yaşlıların hayata bakış açıları ve gelecekle ilgili beklentileri. *Aile ve Toplum* 2010;1:50-72.
18. Artan T, Irmak HS. Huzurevindeki yaşlıların huzurevinde yaşlanmaya ilişkin bakış açılarının değerlendirilmesi: İstanbul Bahçelievler, Zeytinburnu ve Sultangazi huzurevi örneği. *Toplum ve Sosyal Hizmet* 2018;29:51-70.
19. Pauly L, Stehle P, Volkert D. Nutritional situation of elderly nursing home residents. *Z Gerontol Geriatr* 2007;40:3-12. <https://doi.org/10.1007/s00391-007-0430-x>
20. Saka B, Akın S, Tufan F, ve ark. Huzurevi sakinlerinin malnütrisyon prevalansı ve sarkopeni ile ilişkisi. *İç Hastalıkları Derg* 2012;19:39-46.
21. Bilge A, Elbay G, Cülgül M, Koru T, Şahin S. Huzurevinde yaşayan yaşlıların bedensel ve ruhsal sağlık durumları ile beslenme durumları arasındaki ilişki. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg* 2017;6:40-45.
22. Maral I, Aslan S, İlhan MN, Yıldırım A, Candansayar S, Bumin MA. Depresyon yaygınlığı ve risk etkenleri: Huzurevinde ve evde yaşayan yaşlılarda karşılaştırmalı bir çalışma. *Türk Psikiyatri Derg* 2001;12:251-259.
23. Demet MM, Taşkın EO, Deniz F, Karaca N, İçelli İ. Manisa huzurevinde kalan yaşlılarda depresyon belirtilerinin yaygınlığı ve ilişkili risk etkenleri. *Türk Psikiyatri Derg* 2002;13:290-299.
24. Kocataş Ö, Güler G, Güler N. 60 yaş ve üzeri bireylerde depresyon yaygınlığı. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Derg* 2004;7:8-16.
25. Ercan Şahin N, Emiroğlu N. Huzurevinde yaşayan yaşlıların yaşam kalitesi ve yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg* 2015;1:57-66.
26. Bektaş Y, Özgün Başibüyük G, Çınar Z, Ay F, Alan A. Huzurevinde kalan yaşlılarda malnütrisyon sıklığı. *Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Derg* 2017;3:339-348.
27. Varma GS, Oğuzhanoğlu NK, Amuk T, Ateşçi F. Huzurevindeki yaşlılarda depresyon sıklığı ve ilişkili risk etmenleri. *Klinik Psikiyatri* 2008;11:25-32.
28. Yılmaz E. Huzurevinde kalan yaşlılarda depresyon ve benlik saygısı ilişkisi. *Kalem Eğitim ve İnsan Bilimleri Derg* 2018;8:553-578.
29. Erkal S, Şahin H, Sürgeit EB. Huzurevindeki yaşlıların yaşam kalitesi ile demografik ve kazaya ilişkin özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Turk J Geriatr* 2011;14:45-53.

Ayak bileği kırıklarında Lauge-Hansen ve Danis-Weber sınıflamalarının ortopedistler arasındaki uyumu

The congruity of orthopedists with Lauge-Hansen and Danis-Weber classifications in ankle fractures

Ahmet Nadir Aydemir, Mehmet Yücens

Gönderilme tarihi:19.06.2019

Kabul tarihi:06.08.2019

Özet

Amaç: Ayak bileği kırıkları bütün ortopedik travma hastalarındaki kırıkların %9'unu oluşturmaktadır. Lauge-Hansen ve Danis-Weber sınıflamaları en sık kullanılan ayak bileği kırık sınıflandırmalarındandır. Bu çalışmada ayak bileği kırıklarında her iki sınıflandırma sistemi için gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmada ayak bileği kırığı bulunan 55 hastanın ön-arka ve yan dijital radyografileri, değerlendirilmesi amacıyla onayı alındıktan sonra 10 ortopedi uzmanına e-posta yoluyla iki ayrı anket olarak yollandı. Değerlendiricilerden anketlerin birisinde kırıkları Lauge-Hansen sınıflamasına göre, diğer ankette ise Danis-Weber sınıflamasına göre kategorize etmesi istendi.

Bulgular: Ortopedistler arası uyum düzeylerinin belirlenmesinde Kappa katsayısı ve Gwet's AC kullanıldı. Gözlemcilerin Danis-Weber sınıflamasında Kappa ve Gwet's AC katsayıları daha yüksek bulundu.

Sonuç: Ayak bileği kırıklarının sınıflandırılmasında kullanılan sınıflama sistemlerinin öğrenilmesi ve uygulaması kolay, gözlemciler arası ve gözlemciler içi uyumu yüksek olmalıdır. Danis-Weber sınıflamasının gözlemciler arası uyum düzeyi yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sınıflama, ayak bileği, Lauge-Hansen, Danis-Weber.

Aydemir AN, Yücens M. Ayak bileği kırıklarında Lauge-Hansen ve Danis-Weber sınıflamalarının ortopedistler arasındaki uyumu. Pam Tıp Derg 2019;12:555-559.

Abstract

Purpose: Ankle fractures account for 9% of all orthopedic trauma patients. Lauge-Hansen and Danis-Weber systems are commonly used ankle fracture classifications. In this study, it was aimed to evaluate the interobserver agreement in both classifications of ankle fractures.

Materials and Methods: In this study, the anteroposterior and lateral digital radiographs of 55 patients with ankle fractures were sent to 10 orthopedists by e-mail. One of the surveys was asked to categorize the fractures according to the Lauge-Hansen classification and in the other survey by the Danis-Weber classification.

Results: Kappa index and Gwet's AC were used to determine the agreement of orthopedists. Observers in the Danis-Weber classification found higher Kappa and Gwet's AC than Lauge-Hansen.

Conclusion: The classification systems used in the classification of ankle fractures should be easy to learn and easy to apply, interobserver and intra-observer compliance should be high. The interobserver level of the Danis-Weber classification was found to be high in this study.

Key Words: Classification, ankle, Lauge-Hansen, Danis-Weber.

Aydemir AN, Yücens M. The congruity of orthopedists with Lauge-Hansen and Danis-Weber classifications in ankle fractures. Pam Med J 2019;12:555-559.

Giriş

Ayak bileği kırıkları bütün ortopedik travma hastalarındaki kırıkların %9'unu oluşturmaktadır [1]. Hastaneye başvuran hastalarda, şüphe uyandıran klinik muayene sonrasında çekilen ayak bileğinin ön-arka ve yan radyografileri ile ayak bileği kırığı teşhisi çoğu zaman konulmakta, tedavi planı oluşturulmaktadır. Sınıflandırmalar travmanın tarif edilmesine ve tedavinin planlanmasına yardımcı olmaktadır. Lauge-Hansen ve Danis-Weber sınıflamaları en sık kullanılan ayak bileği kırık sınıflandırmalarındandır [2, 3].

Lauge-Hansen sınıflandırmasında kırık hattı oluşumu ile kırık mekanizması arasındaki neden sonuç ilişkisine göre ayak bileği kırıkları; supinasyon-addüksiyon, supinasyon-eversiyon, pronasyon-abdüksiyon ve pronasyon-eversiyon olmak üzere 4 ayrı gruba ayrılır.

Danis-Weber sınıflandırmasında ayak bileği kırıkları, lateral malleol üzerindeki kırık hattı seviyesine göre; tip A (sindesmoz seviyesinin altında kırık), tip B (sindesmoz seviyesinde kırık) ve tip C (sindesmoz seviyesinin üzerinde kırık) olmak üzere 3 farklı gruba ayrılır.

Sınıflandırmalar ortak dili konuşarak, benzer tedavi planı yapmayı ve böylelikle daha hızlı tedavi hizmeti sunmayı sağlar. Bununla birlikte sınıflandırmaların gözlemciler arası uyumun yüksek olması beklenmektedir. Bu çalışmada ayak bileği kırıklarında her iki sınıflandırmada gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve yöntem

Çalışmada ayak bileği kırığı bulunan 55 hastanın ön-arka ve yan dijital radyografileri, değerlendirilmesi amacıyla onayı alındıktan sonra 10 ortopedi uzmanına e-posta yoluyla iki ayrı anket olarak yollandı. Ayak bileği kırığı olan grafilerin hepsi erişkin yaş grubuna ait hastalara

aitti. Çocuk ayak bileği kırıkları, distal tibia kırığına eşlik eden malleol kırıkları ve patolojik kırıklar anket kapsamında gönderilecek radyografiler arasına alınmadı.

Değerlendiricilerden anketlerin birisinde kırıkları Lauge-Hansen sınıflamasına göre, diğer ankette ise Danis-Weber sınıflamasına göre kategorize etmesi istendi. Lauge-Hansen sınıflamasına göre sorulan ankette cevaplarda 4 farklı seçenek, Danis-Weber sınıflamasına göre sorulan ankette cevaplarda 3 farklı seçenek yer aldı. Değerlendiricilerden her bir soruda tek seçenek işaretlemesi istendi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Ortopedistler arası uyum düzeylerinin belirlenmesinde Kappa katsayısı ve Gwet's AC kullanıldı [4, 5]. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi

Bulgular

55 ayak bileği kırığının ön-arka ve yan grafileri 10 ortopedist tarafından değerlendirildi. Lauge-Hansen sınıflamasına göre grafilerin %42'si supinasyon-eversiyon, %20,36'sı pronasyon-eversiyon, %19,27'si pronasyon-abdüksiyon ve %18,36'sı supinasyon-addüksiyon olarak değerlendirildi. Danis-Weber sınıflamasına göre grafilerin %59,45'i tip B, %22,54'ü tip C, %18'i tip A olarak değerlendirildi.

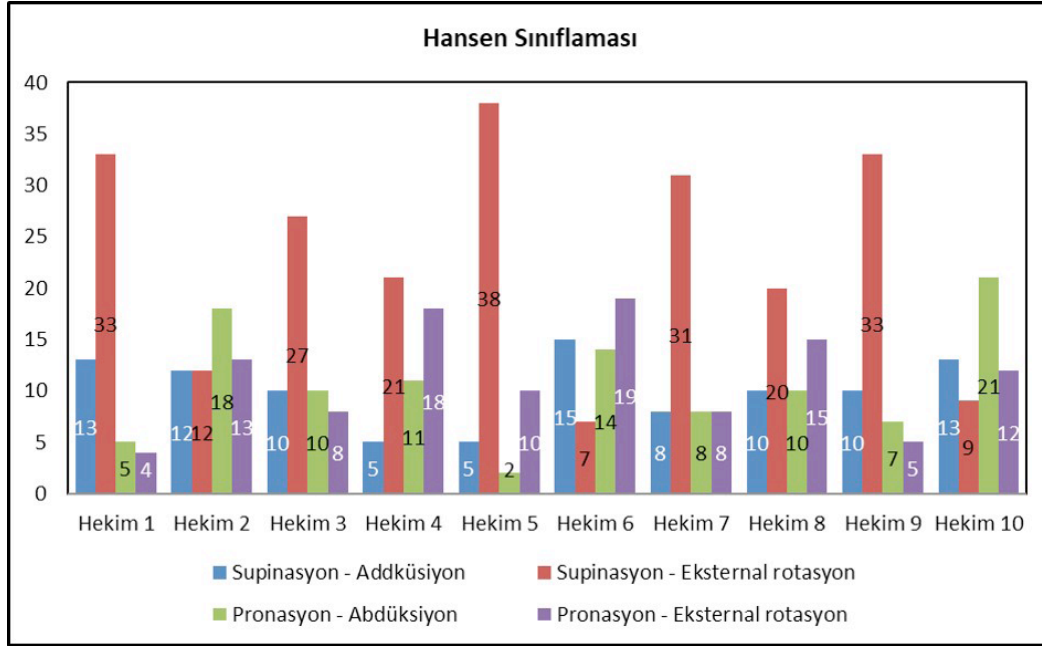
Gözlemcilerin Danis-Weber sınıflamasında uyum düzeyleri daha yüksek bulundu. Gözlemcilerin Lauge-Hansen ve Danis-Weber sınıflamasına göre uyumları tablo 1 de gösterildi. Kappa ve Gwet's AC indekslerinin değer aralıkları ve anlamlılıkları tablo 2 de gösterildi. Hansen sınıflamasına göre gözlemcilerin grafileri değerlendirme sonuçlarının dağılımı Grafik 1'de gösterildi. Weber sınıflamasına göre gözlemcilerin grafileri değerlendirme sonuçlarının dağılımı Grafik 2'de gösterildi.

Tablo 1. Hekimler arası uyum düzeyleri.

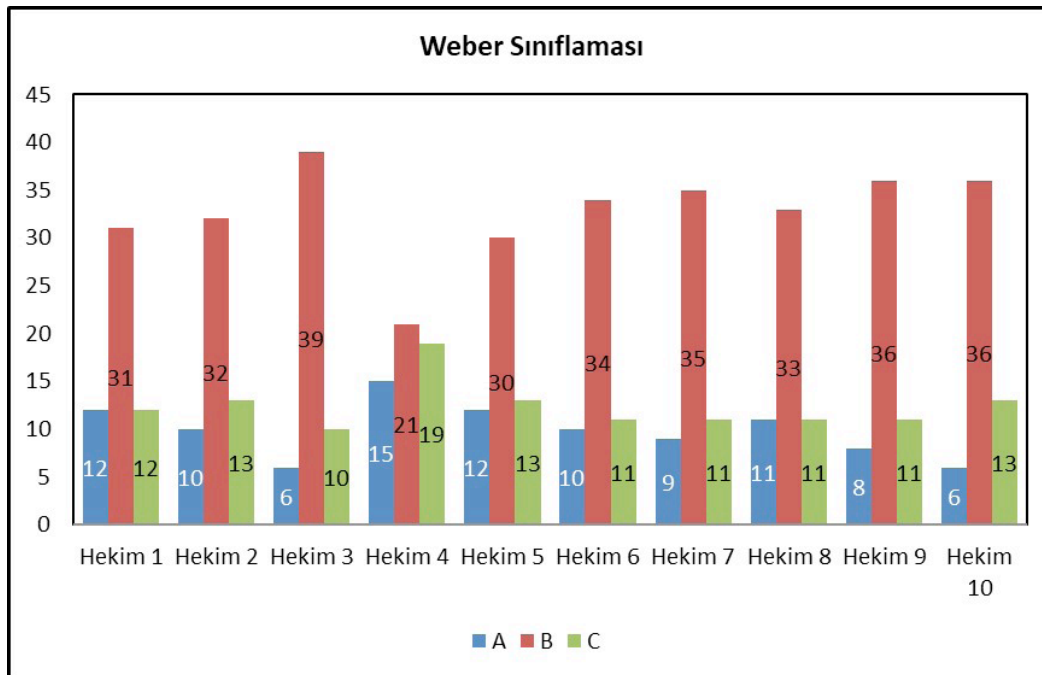
	Kappa (%95 Güven Aralığı)	p	Gwet's AC (%95 Güven Aralığı)	p
Hansen	0,188 (0,111, 0,264)	<0,001**	0,243 (0,183, 0,302)	<0,001**
Weber	0,681 (0,581, 0,781)	<0,001**	0,750 (0,678, 0,821)	<0,001**

Tablo 2. Kappa ve Gwet's AC değer aralıkları ve uyum düzeyi.

Yorum	
< 0	Hiç uyuşma olmaması
0,00 - 0,20	Önemsiz uyuşma olması
0,21 - 0,40	Düşük düzeyde uyuşma olması
0,41 - 0,60	Orta derecede uyuşma olması
0,61 - 0,80	Önemli derecede uyuşma olması
0,81 - 1,00	Neredeyse mükemmel uyuşma olması



Grafik 1. Hansen sınıflamasına göre gözlemcilerin grafileri değerlendirme sonuçlarının dağılımı.



Grafik 2. Weber sınıflamasına göre gözlemcilerin grafileri değerlendirme sonuçlarının dağılımı.

Tartışma

Lauge-Hansen ve Danis-Weber sınıflamalarının 10 ortopedist arasındaki uyum düzeyinin araştırıldığı çalışmada Danis-Weber sınıflamasının gözlemciler arası uyum düzeyi Lauge-Hansen sınıflamasına göre daha yüksek bulundu.

Danis-Weber sınıflaması lateral malleol üzerinde yer alan kırık hattının seviyesine göre tanımlama yapması, medial malleol kırığını dikkate almaması yani değişken sayısını teke indirilmesi, göreceli olarak sınıflamayı birden fazla değişkenin baz alındığı sınıflamalara göre basitleştirmektedir. Lauge-Hansen sınıflaması ise her iki malleol dikkate alınarak kırığın oluş mekanizması üzerine dayandırılmaktadır [2].

Fonseca ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Lauge-Hansen, Danis-Weber ve AO-OTA sınıflamalarının uyumluluk düzeyini iki ayak-bilek cerrahı, iki ortopedi cerrahı ve iki ortopedi asistanı değerlendirmiştir [6]. Çalışma sonucunda Kappa indeksi Danis-Weber için 0,49 iken Lauge-Hansen için 0,32 olarak bildirilmiştir. Mevcut çalışmada yalnızca Lauge-Hansen ve Danis-Weber sınıflamaları karşılaştırılırken, gözlemcilerimiz daha homojen bir grup olarak 10 ortopedi cerrahından oluşturuldu. Kappa indeksi Danis-Weber için 0,681 iken Lauge-Hansen 0,188 olarak bulundu.

Thomsen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bir ortopedi cerrahı, bir radyoloji uzmanı ve iki ortopedi asistanından oluşan gözlemciler 94 ayak bileği grafisini değerlendirmişlerdir [7]. Çalışmada gözlemciler içi uyum düzeyi de değerlendirilmiştir. Birinci değerlendirmede Danis-Weber sınıflamasında daha yüksek bir Kappa indeksi görülürken ikinci değerlendirmede Lauge-Hansen sınıflamasında Kappa değerinde artış görülmüştür. Bu çalışmada ise gözlemcilerin kendi içlerindeki uyum düzeyi değerlendirilmemiştir. Bunun yanında tüm gözlemciler ortopedi cerrahlarından oluşmaktadır.

Üç farklı ayak bileği kırığı sınıflandırmasının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da Danis-Weber sınıflamasında gözlemciler arasındaki uyum Lauge-Hansen'e göre daha yüksek bulunmuştur [8]. Çalışma 25 asistan doktora, ortopedi uzmanınca anlatılan ayak bileği kırıkları dersi sonrasında verilen anket

formlarının değerlendirilmesiyle oluşturulmuş. Mevcut çalışmada e-posta üzerinden ortopedi cerrahına gönderilen her iki ankette ilk slayt ilgili sınıflamanın görselinden oluşmaktaydı. Gözlemciler arasında asistan doktor ya da bir başka branş tıp uzmanı bulunmamaktaydı.

Bu çalışmanın bazı zayıf yönleri bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi gözlemcilerin kendi içlerindeki uyum değerlendirilmemiştir. Diğer bir eksiklik çalışmanın e-posta anket yoluyla yapılmasından dolayı, çalışmanın yazarlarının anket dolum aşamasını kontrol edememeleridir. Gözlemcilere gönderilen ayak bileği radyograflerinin hepsi dijital röntgendir. Bunun yanında tüm radyograflerin çekim dozu, çekim mesafesi, çözünürlüğü gibi değişkenler sabit tutulmamıştır. Sınıflandırmaların diğer bir gerekliliği tedavi üzerine doğru yönlendirme sağlamalarıdır. Maalesef mevcut çalışmada bu iki sınıflamanın tedavi üzerine olan etkinliği değerlendirilmemiştir.

Ayak bileği kırıklarının sınıflandırılmasında kullanılan sınıflama sistemlerinin öğrenilmesi ve uygulaması kolay, gözlemciler arası ve gözlemciler içi uyumu yüksek olmalıdır. Danis-Weber sınıflamasının gözlemciler arası uyum düzeyi yüksek bulunmuştur. Bunun yanında tedavi üzerine olan etkinliğini ve ortopedi dışı tıp branşları ile olan uyumunu değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1 Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury* 2006;37:691-697. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.04.130>
- 2 Lauge-Hansen N. Ligamentous ankle fractures; diagnosis and treatment. *Acta Chir Scand* 1949;97:544-550.
- 3 Walsh AS, Sinclair V, Watmough P, Henderson AA. Ankle fractures: Getting it right first time. *Foot* 2018;34:48-52. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2017.11.013>
- 4 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
- 5 Gwet KL. Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement. *Br J Math Stat Psychol* 2008;61:29-48. <https://doi.org/10.1348/000711006X126600>

- 6 Fonseca LL da, Nunes IG, Nogueira RR, Martins GEV, Mesencio AC, Kobata SI. Reproducibility of the Lauge-Hansen, Danis-Weber, and AO classifications for ankle fractures. *Rev Bras Ortop* 2017;53:101-106. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2017.11.013>
- 7 Thomsen NO, Overgaard S, Olsen LH, Hansen H, Nielsen ST. Observer variation in the radiographic classification of ankle fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:676-678.
- 8 Cordova CB, Dunn JC, Kusnezov N, Bader JM, Waterman BR, Orr JD. Comparing clinician use of three ankle fracture classifications. *JAAPA* 2018;31:36-39. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000529773.90897.9f>

Üniversite öğrencilerinde astenopik şikayetlerin ve internet bağımlılığının ilişkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of the relationship between asthenopic complaints and internet addiction in university students

Hüseyin Kaya

Gönderilme tarihi:21.05.2019

Kabul tarihi:23.08.2019

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı üniversite öğrencilerinde astenopik şikayetlerle internet bağımlılığı arasında bir ilişki olup olmadığını göstermektir.

Gereç ve yöntem: Pamukkale Üniversitesi'nin çeşitli fakültelerinde öğrenim gören 540 öğrenci çalışmaya dahil edildi. Bu öğrencilere genel bilgiler, astenopi şikayetleri ve internet bağımlılığı ile ilgili sorular içeren anket uygulandı. Veriler Spss 21. ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılanların 345'i (%63,9) kadın 195'i (%36,1) erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması 19,85±1,78 olarak bulunmuştur. Astenopi skorlarıyla internet kullanım süresinin, internet bağımlılık skorlarının arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu bulunmuştur ($p=0,0001$).

Sonuç: İnternet bağımlılığı skorları ile astenopik şikayetler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle gençler internet kullanımı sırasında göz sağlıklarını korumaları için bilinçlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Astenopi, internet bağımlılığı, göz yorgunluğu, üniversite öğrencileri.

Kaya H. Üniversite öğrencilerinde astenopik şikayetlerin ve internet bağımlılığının ilişkisinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2019;12:561-567.

Abstract

Purpose: The aim of the study was to show whether there is a relationship between asthenopic complaints and internet addiction in university students.

Materials and methods: 540 students from various faculties of Pamukkale University were included in the study. A questionnaire containing general information, asthenopia complaints and internet addiction was applied to these students. Data were analyzed with Spss 21.

Results: 345 (63.9%) of the participants were female and 195 (36.1%) were male. The mean age of participants was 19.85±1.78. Asthenopia scores was found to have a positive correlation with internet usage time and internet addiction scores ($p=0.0001$).

Conclusion: There was a significant relationship between internet addiction scores and asthenopic complaints. For this reason, young people should be made aware of the need to protect eye health during internet use.

Key Words: Asthenopia, internet addiction, eye fatigue, college students.

Kaya H. Evaluation of the relationship between asthenopic complaints and internet addiction in university students. Pam Med J 2019;12:561-567.

Giriş

İnternet kullanımı gençlerin yaşamının önemli bir parçası haline gelmektedir. Hatta genç nüfus için her alanda kullanılan bir araçtır. Akademik olarak internetin kullanım amacı çoğunlukla öğrenmeye ve araştırmaya yöneliktir. İnternetin bilgi edinme gibi faydalarının yanında, herkesin kullanımına açık olmasından kaynaklanan internet ortamında bilgi ayırımı, aşırı bilgi yüklemesi ve güvensiz bilgiye olanak vermesi gibi problemler de söz

konusu olabilmektedir [1]. Ayrıca internetin kumar, sohbet, oyun gibi kullanım amaçlarının internet bağımlılığının oluşmasında önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir [2-4].

Çeşitli çalışmalarda internet bağımlılığının genç nüfustaki sıklığı araştırılmıştır. Kore'de yapılan bir çalışmada adolesanlarda internet bağımlılığının %4,3 olduğu belirtilmiştir [4]. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada bu oran %11,6 olarak bulunmuştur [5]. İnternet bağımlılığı ve psikiyatrik hastalıkların incelendiği

bir derlemede internet bağımlılığının hem batı hem de doğu toplumlarını etkileyen bir sorun olduğu ve bu sorunun global bir sorun olarak önemle üzerinde durulması gerektiği belirtilmiştir. Erken yaşta internete maruziyetin ve çevresel faktörlerin internet bağımlılığında önemli rol oynadığı düşünülmektedir [6].

Astenopi göz yorgunluğu manasına gelmektedir. Baş ağrısı, göz ağrısı, göz yaşarması, sulanma, kuruluk, bulanık görme, çift görme, yabancı cisim hissi gibi semptomlarla kendini gösterir [7]. Modern dünyada elektronik aletlerin kullanımının artmasıyla beraber görsel performans gerektiren işlerin süresinin artmasına bağlı olarak astenopin sıklığı artmaktadır [8].

Biz de çalışmamızda üniversite öğrencilerinde astenopi bulgularını ve internet bağımlılığını yönelttiğimiz anket sorularıyla araştırmayı amaçladık. Araştırdığımız kadarıyla ülkemizde astenopi ile internet bağımlılığının ilişkilendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdan çıkan sonuçların ülkemizde astenopi ile internet bağımlılığı arasındaki ilişkiye ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin 25.12.2018 tarih ve 24 sayılı toplantıyla alınmıştır. Bu çalışma 15 Ocak-15 Mart 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nde, Fen-Edebiyat Fakültesi'nde, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi'nde, Mühendislik Fakültesi'nde, Teknoloji Fakültesi'nde, Kale

Meslek Yüksekokulu'nda, Tavas Meslek Yüksekokulu'nda ve Tıp Fakültesi'nde öğretim görmekte olan 540 üniversite öğrencisi üzerinde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır.

Çalışmamızda yapılacak olan anket genel bilgi, astenopi anketi ve internet bağımlılığı anketi olarak üç ayrı bölümden oluşmaktadır. Genel bilgi kısmında cinsiyet, yaş gibi kişilerin sosyodemografik özellikleri, sigara içip içmedikleri, göz hastalıkları olup olmadığı, interneti günde kaç saat kullandıkları, internet kullanırken daha iyi görmek için alet kullanıp kullanmadıkları, internete erişim yöntemleri, düzenli kitap okuma alışkanlıkları olup olmadığı, interneti hangi amaçla kullandıkları, televizyon izleme alışkanlıkları olup olmadığı bilgileri sorgulanacaktır.

Astenopi anketinde ise gözlerde yorgunluk hissi, ağrı-acıma hissi, gözlerde tahriş hissi, gözlerde sulanma, kuruluk hissi, gerginlik hissi, yanma hissi, görmede bulanıklık, odaklanmada zorluk, gözlerde rahatsızlık-huzursuzluk hissi gibi göz yorgunluğunu değerlendirmeye yönelik daha önce başka yayınlarda kullanılmış sorular sorulacaktır [9, 10]. Tablo 1'de astenopi değerlendirme formu görülmektedir. Bu form Kim Ju. ve ark.'ın çalışmasından Türkçeye çevrilerek katılımcılara uygulanmıştır [9].

Üçüncü bölümde ise standart bir internet bağımlılığı anketi yapılacak yoksunluk, kontrol güçlüğü, işlevsellikte bozulma, sosyal izolasyon gibi alt başlıklarla kişilerin bağımlılıkları değerlendirilecektir. İnternet bağımlılığı anketi Türkiye için özel olarak geliştirilen bir ankettir [11]. Tablo 2'de internet bağımlılık ölçeği görülmektedir.

Tablo 1. Astenopi değerlendirme formu.

Semptom	Yok	Hafif	Orta	Ağır
Yorgunluk hissi	0	1,2	3,4	5,6
Ağrı-acıma hissi	0	1,2	3,4	5,6
Tahriş hissi	0	1,2	3,4	5,6
Sulanma	0	1,2	3,4	5,6
Kuruluk hissi	0	1,2	3,4	5,6
Gerginlik hissi	0	1,2	3,4	5,6
Yanma hissi	0	1,2	3,4	5,6
Görmede bulanıklık	0	1,2	3,4	5,6
Odaklanmada zorluk	0	1,2	3,4	5,6
Rahatsızlık-huzursuzluk hissi	0	1,2	3,4	5,6

Tablo 2. İnternet bağımlılık ölçeği.

İNTERNET BAĞIMLILIK ÖLÇEĞİ		Tamamen Katılıyorum	Katılıyorum	Kararsızım	Katılmıyorum	Kesinlikle Katılmıyorum
Aşağıdaki her bir maddeyi okuyarak, bu madde sizin için her zaman doğru ise “ Tamamen Katılıyorum ”, genelde doğru ise “ Katılıyorum ”, emin değilseniz “ Kararsızım ”, genelde doğru değilse “ Katılmıyorum ”, hiçbir zaman doğru değilse “ Kesinlikle Katılmıyorum ” şeklinde işaretleme yapmanız rica olunur.						
Yoksunluk						
1. İnternet <u>kullanmadığım</u> zaman kendimi gergin/huzursuz .						
2. İnternet kullanmak isteyip de kullanmadığım zaman sinirli/öfkeli olurum.						
3. İnternet bağlantısı koparsa ya da yavaşlarsa sinirlenirim/öfkelenirim.						
4. İnternet kullandığım zamanlarda hiç olmadığım kadar mutlu/huzurlu olurum.						
5. Kendimi endişeli ya da sıkıntılı hissettiğim zamanlarda internet kullanmak beni rahatlatır.						
6. Birileri beni internetin başından kaldırırsa sinirlenirim.						
7. Sorunlarımdan kaçmak için internet kullanmaya yönelirim.						
8. İnternete, planladığım zamanda giremezsem sinirlenirim.						
9. Çevremde birileri varken, <u>yalnız kalıp</u> , internete girmeyi isterim.						
10. İnterneti <u>kullanmadığım</u> zamanlarda internete girmek için sabırsızlanırım.						
11. Gittiğim yerlerde internet bağlantısı ararım.						
Kontrol güçlüğü						
12. İnternet kullanmamı sınırlamakta ya da kontrol etmekte güçlük çekerim.						
13. Sabah uyandığım ilk aklıma gelen internete girmek olur.						
14. İnternette her defasında, bir öncekinden daha uzun süre kalmak isterim.						
15. İnternette planladığımdan daha uzun süre kalırım.						
16. İnternet <u>kullanmadığım</u> zamanlarda bile interneti düşünürüm.						
17. İnternette iken acıktığımı, susadığımı hissetmem ya da farkına varmam.						
18. İnternette daha fazla zaman geçirmek için başka planlarımı iptal ederim.						
19. İstediğim zaman internetin başından <u>kalkamam</u> .						
20. Ailem beni çağırırsa dahi internetin başından <u>kalkamam</u> .						
21. İnternet kullanabilmek için uykumdan ödün veririm.						
İşlevsellikte bozulma						
22. İnternet kullanmamdan dolayı ailem ile sorunlar yaşarım.						
23. Arkadaşlarım beni çağırırsa dahi internetin başından <u>kalkamam</u> .						
24. İnternet kullanmamdan dolayı başka etkinliklere (spor, sinema, kitap okuma vb.) ilgim azalır.						
25. İnternet kullanmamdan dolayı ev/iş/okul sorumluluklarımı yerine getiremem ya da ihmal ederim.						
26. Çevremdekiler internette harcadığım zamandan dolayı şikayet eder.						
27. İnternet kullanmamdan dolayı ailem ile daha az zaman geçiririm.						
28. İnternet kullanmamdan dolayı arkadaşlarım ile daha az zaman geçiririm.						
Sosyal izolasyon						
29. İnternet kullanmamdan dolayı arkadaşlarım ile sorunlar yaşarım.						
30. İnternet ortamında edindiğim arkadaşlıkları gerçek yaşamdaki arkadaşlarıma tercih ederim.						
31. Gerçek yaşamdaki arkadaşlarımla dışarıda görüşmek yerine internette görüşmeyi tercih ederim.						
32. Arkadaşlarımı internetten edinirim.						
33. İnternet benim en iyi arkadaşımdır.						
34. İnternetsiz bir yaşam bana anlamsız/boş gelir.						
35. İnternet kullanmamdan dolayı yüz yüze iletişimde zorluk yaşarım.						

Elde edilen veriler IBM SPSS (versiyon 21,0) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin analizinde Ki-kare testi, Spearman Korelasyon Analizi ve Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılanların 345'i (%63,9) kadın 195'i (%36,1) erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması $19,85 \pm 1,78$ (17-30) olarak bulunmuştur. Katılımcıların 425'i günde 1 veya hiç sigara içmediğini belirtirken, 56'sı 2 ile 5 arası, 57'si günde 1 paket, 2'si ise günde 1 paketten fazla sigara içtiğini belirtmiştir.

Sigara kullanım miktarıyla astenopi ve internet bağımlılık ölçeği skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Katılımcıların 432'si (%80) internet kullanırken gözlük ya da lens kullanmadığını, 108'i (%20) ise gözlük ya da lens kullandığını belirtmiştir.

Tablo 3'te interneti kullanım amaçları ve internete ulaşım kaynakları belirtilmiştir.

Tablo 4'te günlük internet kullanım süresi, gözlük ya da lens kullanımının olup olmadığı, internete erişim yolu, kitap ya da gazete okuma alışkanlığı ve televizyon izleme alışkanlığı olup olmadığı sorularına verilen cevaplar belirtilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların internet kullanım amaçları ve ulaşım araçları.

İnternet kullanım amacı	Cevap sayısı	Yüzde %
Ödev yapmak	227	16,9
Oyun oynamak	70	5,2
Sosyal medya kullanımı	449	33,5
Video ya da müzik	283	21,1
Araştırma yapmak	232	17,3
Gazete ve/veya haber okumak	76	5,6
İnternete ulaşım aracı		
Bilgisayar	3	0,6
Cep telefonu	337	62,4
Her iki araçla	200	37

Tablo 4. Katılımcıların internet kullanım süreleri, alışkanlıkları ve gözlük ya da lens kullanım özellikleri.

Günlük İnternet kullanım süresi	Cevap sayısı	Yüzde (%)
0-1 saat	22	4,1
1-2 saat	66	12,2
2-3 saat	124	23,0
3-4 saat	137	25,4
4 saatten fazla	191	35,4
Toplam	540	100
Gözlük ya da lens kullanımı		
Var	108	20
Yok	432	80
Kitap ya da gazete okuma alışkanlığı		
Var	237	43,9
Yok	303	56,1
Televizyon izleme alışkanlığı		
Var	174	32,2
Yok	366	67,8

Tablo 5'te astenopi ile ilişkili olan değişkenlerin regresyon modeli ve parametreleri belirtilmiştir. İnternet bağımlılığı toplam skoru, yoksunluk, kontrol güçlüğü, işlevsellikte bozulma, sosyal izolasyon, internet kullanım süresi için $p=0,0001$ olarak bulunmuştur.

Tablo 6'da astenopi ve internet bağımlılığı skorları verilmiştir. İnternet bağımlılığı toplam skoru yanında yoksunluk, kontrol güçlüğü, işlevsellikte bozulma, sosyal izolasyon alt başlıklarından alınan skorlar da verilmiştir. Cronbach alfa değerleri astenopi ve internet bağımlılığı için 0,94 olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Astenopi ile ilişkili olduğu saptanan değişkenlerin regresyon modeli tablosu.

	Standart olmayan Katsayılar		Standart katsayılar	T	P	95.0% Güven aralığı(B için)	
	B	SE				Beta	Alt sınır
İnternet bağımlılığı toplam skor	0,171	0,027	0,265	6,368	0,0001*	0,118	0,224
Yoksunluk	0,344	0,066	0,221	5,247	0,0001*	0,215	0,473
Kontrol güçlüğü	0,487	0,083	0,246	5,890	0,0001*	0,325	0,649
İşlevsellikte bozulma	0,607	0,114	0,224	5,343	0,0001*	0,384	0,831
Sosyal izolasyon	0,633	0,137	0,196	4,632	0,001*	0,365	0,902
Yaş	-0,042	0,316	-0,006	-0,132	0,895	-0,662	0,579
İnternet kullanım süresi	1,557	0,475	0,140	3,275	0,001*	0,623	2,490

SE: Standart hata, * $p<0,05$

Tablo 6. Astenopi ve internet bağımlılık ölçeği skorları. Ortalama, ortanca, Cronbach alfa değerleri.

	A.O ± S.D.	Ortanca (min - maks)	Cronbach alfa
Astenopi skoru	14,05±3,09	9,5(0-60)	0,94
İnternet bağımlılığı toplam skoru	75,46±20,25	74(35-158)	0,94
Yoksunluk	30±8,4	30(11-55)	0,87
Kontrol güçlüğü	21,47±6,62	21(10-45)	0,85
İşlevsellikte bozulma	12,6±4,84	12(7-31)	0,87
Sosyal izolasyon	11,39±4,05	11(7-33)	0,83

A.O: Aritmetik ortalama S.D: Standart Sapma

Tartışma

Çalışmamızda genç popülasyonda internet bağımlılığı ile astenopik şikayetler arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve internet bağımlılık ölçeği skorlarının artmasıyla astenopi skorlarının anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Ayrıca yoksunluk, kontrol güçlüğü, işlevsellikte bozulma, sosyal izolasyon alt başlıklarıyla da astenopik şikayetlerin ilişkili olduğu ve bunların astenopik şikayetleri anlamlı bir şekilde artırdığı görülmüştür.

Ülkemizde ve dünyada internet her geçen gün gençler arasında çeşitli amaçlarla daha da sık kullanılmaktadır. Bu nedenle de kötüye kullanım ve patolojik internet bağımlılığı giderek daha fazla gençleri tehdit etmektedir. Çalışmamızda internetin kullanım amaçlarına baktığımızda %33,5 oranla sosyal medya kullanımı en sık kullanım amacı olarak karşımıza çıkmıştır. Bunu %21,1 ve %17,3 ile video-müzik ve araştırma yapmak takip etmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada en sık internet kullanma nedeni sanal sohbet yapmak olarak bulunmuştur [12].

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise ödev yapmak/ders çalışmak olarak bulunmuştur [13]. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar hem farklı zamanlarda yapıldığı için hem de farklı coğrafi ve kültürel bölgelerde yapıldığı için ortaya çıkmış olabilir.

Çalışmamızda astenopiyi değerlendirmek için uygulanan anket daha önce DJ Kim ve ark. tarafından 19 katılımcı üzerinde tablet kullanımına bağlı göz yorgunluğunu değerlendirmek için kullanılmıştır [9]. Bu çalışmada katılımcılara bir saat tablet kullanımı öncesinde ve sonrasında astenopik şikayetlere ve kuru göz bulgularına bakılmış ve anlamlı bir şekilde değiştiği görülmüştür. Ayrıca YW Suh ve ark.'ın yaptığı 60 katılımcının olduğu diğer bir çalışmada ortam ışığının göz yorgunluğuna etkisini değerlendirmede astenopi anketi kullanılmış ve ortam ışığının göz yorgunluğu semptomlarını artırdığı gösterilmiştir [10]. Her iki çalışmada katılımcı sayısı oldukça düşük sayıdadır. Bu çalışmalara göre bizim çalışmamızdaki kişi sayısının fazla olması astenopi anketinden alınan sonuçların oldukça güvenilir olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda internet erişiminde cep telefonu ve bilgisayar kullanımı artık hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Hatta cep telefonları hayatımızda neredeyse bir zorunluluk haline gelmiştir. Bu durum akıllı cihaz bağımlılığı gibi yeni problemleri beraberinde getirmiştir [14]. Günde bir saatten fazla tablet kullanımının gözyaşı kırılma zamanını etkilediği daha önce gösterilmiştir [9]. Ayrıca günde iki saat bilgisayar kullanımının gözyaşı fonksiyonunu bozduğu bildirilmiştir [15]. Bizim çalışmamızda bir saatten fazla internet kullanımı oranı %95,9 iken iki saatten fazla internet kullananların oranı ise %83,7 olarak bulunmuştur. Günlük internet kullanımı süresi arttıkça astenopik şikayetlerin de anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu durum gözyaşının miktarının azalmasına ya da kalitesinin bozulmasına bağlı olabilir. Nitekim, Sağlan R ve ark.'ın çalışmalarında internet bağımlılığının kuru göz şikayetlerini artırdığını göstermiştir [13].

Çalışmamızda katılımcıların %62,4'ü internete ulaşmak için cep telefonunu, %37'si ise hem bilgisayar hem cep telefonunu kullandığını belirtmiştir. Bilgisayar ve cep telefonu kullanımının akomodasyonu azalttığı ve yakın

nokta konverjansını etkilediği bilinmektedir [16, 17]. Ayrıca bilgisayar gibi dijital cihazların göz kırpma sayısını azalttığı bilinmektedir [18]. Tüm etkenlerin astenopik şikayetlerin artmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

İnternet bağımlılık skorlarını elde etmek için kullandığımız ölçek ülkemiz için Günüş S. ve Kayri M. tarafından özel olarak geliştirilmiştir [11]. Bu çalışmada ölçeğin güvenilirliği için iç tutarlılık katsayısı olarak Cronbach alfa değeri kullanılmış ve bu değer tüm test için 0,94 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu değer tüm ölçek için 0,94 bulunmuştur. Buradan uyguladığımız bu ölçeğin yüksek derecede tutarlı olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca yoksunluk, kontrol güçlüğü, işlevsellikte bozulma, sosyal izolasyon alt başlıklarında da Cronbach alfa değerleri hesaplanmış ve Günüş S. ve Kayri M.'nin çalışmasıyla benzer şekilde tutarlı oldukları görülmüştür [11].

Çalışmanın kısıtlıklarından bahsedecek olursak öncelikle çalışmamız Pamukkale Üniversitesinde okuyan öğrencilerle yapıldığı için bu bölge hakkında daha iyi fikir vermektedir. Ülkemiz genelinde çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yaş grubumuz sadece üniversite öğrencileri ile sınırlıdır. Daha genç ve daha yaşlı popülasyonların olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca astenopi anketinin yanında kuru göz belirteçleri ya da kuru göz değerlendirme anketleri daha başka çalışmalarda yapılabilir.

İnternet bağımlılığının sigara bağımlılığı ile benzer mekanizmaya sahip olması nedeniyle her iki bağımlılığın ilişkili olduğu düşünülmektedir [19]. Literatürde bazı çalışmalarda sigara kullanımıyla internet bağımlılığı ilişkili bulunmuştur [13, 19]. Bazı çalışmalar da tam tersine bir ilişki olmadığını göstermiştir [20, 21]. Bizim çalışmamızda da internet bağımlılık ölçeği skoruyla sigara kullanım miktarının ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Sonuç olarak, üniversite öğrencilerinde yaptığımız bu çalışmayla internet bağımlılığı ile astenopik şikayetler arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve internet bağımlılık ölçeği skorlarının artmasıyla astenopik şikayetlerin arttığını gösterdik. Ayrıca gençler arasında internet kullanım sürelerinin ne kadar fazla olduğunu gösterdik. Bu nedenle internet bağımlılığı bir toplum sağlığı sorunu olarak görülmeli ve gençler

bilinçlendirilmeli ve göz sağlıklarını korumaya yönelik önlemler almaya yönlendirilmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Kim S, Kim R. A study of internet addiction: Status, causes, and remedies-focusing on the alienation factor. *Int J Hum Ecol* 2002;3:1-19
2. Chang MK, Man Law SP. Factor structure for young's internet addiction test: A confirmatory study. *Comput Human Behav* 2008;24:2597-2619. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2008.03.001>
3. Chen K, Chen I, Paul H. Explaining online behavioral differences: An internet dependency perspective. *J Comput Inform Syst* 2001;41:59-63. <https://doi.org/10.1080/08874417.2001.11647009>
4. Jang KS, Hwang SY, Choi JY. Internet addiction and psychiatric symptoms among Korean adolescents. *J Sch Health* 2008;78:165-71 <https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2007.00279.x>
5. Canan F, Ataoglu A, Nichols LA, Yildirim T, Ozturk O. Evaluation of psychometric properties of the Internet addiction scale in a sample of turkish high school students. *Cyberpsychol Behav* 2009;13:317-320. <https://doi.org/10.1089/cpb.2009.0160>
6. Ko CH, Yen JY, Yen CF, Chen CS, Chen CC. The association between internet addiction and psychiatric disorder: A review of the literature. *Eur Psychiatry* 2012;27:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.04.011>
7. Borsting E, Chase C, Tosha C, Ridder WH 3rd. Longitudinal study of visual discomfort symptoms in college students. *Optom Vis Sci* 2008;85:992-998. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e31818883cd>
8. Porcar E, Pons AM, Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays. *Int J Ophthalmol* 2016;9:881-885. <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.06.16>
9. Kim DJ, Lim CY, Gu N, Park CY. Visual fatigue induced by viewing a tablet computer with a high-resolution display. *Korean J Ophthalmol* 2017;31:388-393. <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.0095>
10. Suh YW, Na KH, Ahn SE, Oh J. Effect of ambient light exposure on ocular fatigue during sleep. *J Korean Med Sci* 2018;17:33:e248. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e248>
11. Günüç S, Kayri M. The profile of internet dependency in Turkey and development of internet addiction scale: Study Of Validity&Reliability. *H.U. Journal of Education* 2010;39:220-232.
12. Wu XS, Zhang ZH, Zhao F, et al. Prevalence of internet addiction and its association with social support and other related factors among adolescents in China. *J Adolesc* 2016;52:103-111. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2016.07.012>
13. Sağlan R, Atay E, Demirtaş Z, Öcal EE, Arslantaş D, Ünsal A. Evaluation of internet addiction and dry eye disease among secondary and high school students. *Euras J Fam Med* 2017;6:117-126.
14. Davey S, Davey A. Assessment of smartphone addiction in Indian adolescents: A mixed method study by systematic-review and meta-analysis approach. *Int J Prev Med* 2014;5:1500-1511.
15. Nakamura S, Kinoshita S, Yokoi N, et al. Lacrimal hypofunction as a new mechanism of dry eye in visual display terminal users. *PLoS One* 2010;5:e11119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011119>
16. Park M, Ahn YJ, Kim SJ, You J, Park KE, Kim SR. Changes in accommodative function of young adults in their twenties following smartphone use. *J Korean Ophthalmic Opt Soc* 2014;19:253-260. <https://doi.org/10.14479/jkoos.2014.19.2.253>
17. Park KJ, Lee WJ, Lee NG, Lee JY, Son JS, Yu DS. Changes in near lateral phoria and near point of convergence after viewing smartphones. *J Korean Ophthalmic Opt Soc* 2012;17:171-176.
18. Portello JK, Rosenfield M, Bababekova Y, Estrada JM, Leon A. Computer-related visual symptoms in Office workers. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:375-382. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2012.00925.x>

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 25.12.2018 tarih ve 24 sayılı toplantı karar ile izin alınmıştır.

Maternal faktörlerin prematür retinopatisindeki olası rolü

The probable role of maternal factors on retinopathy of prematurity

Ayşe İpek Akyüz Ünsal, Selda Demircan Sezer, Duygu Güler, İmran Kurt Ömürlü, Alparslan Ünsal, Buket Demirci

Gönderilme tarihi:15.02.2019

Kabul tarihi:23.08.2019

Özet

Amaç: Maternal parametrelerin Prematüre Retinopatisi (ROP) gelişimindeki olası etkilerini araştırmak.

Gereç ve yöntem: Merkezimizde doğmuş prematürelere annelerinin gebelik yaşları, beden kitle indeksleri (BKİ), gebelik sayısı, kaçınıcı gebelik olduğu, erken membran rüptürü (EMR) ve preterm eylem gelişimi, gestasyonel diabetes tanısı, sigara ve ilaç kullanımı, doğumdan hemen önceki sistolik ve diastolik kan basınçları, kan şekeri, kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon parametreleri ve obstetrik ultrason bulguları araştırıldı. ROP gelişen ve gelişmeyenler arasında bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: ROP gelişen 98 bebeğin ortalama gebelik haftası 29,61±3,45 iken, ROP gelişmeyen 41 bebeğin ise 32,14±2,15 haftaydı. Anne gebelik yaşı, BKİ, gebelik sayısı, gebelik sıralaması, gestasyonel diabetes tanısı, preterm eylem, sigara kullanımı, doğumdan hemen önceki sistolik ve diastolik kan basınçları, hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, ALT, AST değerleri arasında gruplar arası anlamlı fark yokken ($p>0,05$); Evre 1 ve Evre 3'deki ROP grupları arasında kan şekeri açısından istatistiksel fark saptandı ($p=0,016$). Oligohidroamnios, fetal distres, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve patolojik Doppler US parametreleri gibi patolojik US bulgusu varlığında %75,8 oranında ROP görüldüğü, EMR gelişenlerin %83,3'ünde de ROP geliştiği saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,033$).

Sonuç: Çalışmamızdaki ROP-kan şekeri ilişkisine ait veriler literatürle uyumlu olup; tip 1 ROP'a ilerleyen prematürelere annelerinin kan şekerlerinin Evre 1'dekilerden yüksek olması, maternal kan şekeri yüksekliğinin tedavi gerektiren ROP için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Erken membran rüptürü ile obstetrik ultrasonda patolojik bulguların tespit edilmesinin de ROP açısından risk faktörü olduğunun ortaya konmasıyla birlikte, bu ön çalışmanın ışığında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre Retinopatisi, maternal faktörler, kan şekeri, erken membran rüptürü, obstetrik ultrason.

Akyüz Ünsal Aİ, Demircan Sezer S, Güler D, Kurt Ömürlü İ, Ünsal A, Demirci B. Maternal faktörlerin prematür retinopatisi gelişimindeki olası rolü. Pam Tıp Derg 2019;12:569-575.

Abstract

Purpose: To investigate the potential effects of maternal factors on development of Retinopathy of Prematurity (ROP).

Material and method: Age, BMI, number of gestations, rank of gestation, early membrane rupture (EMR) or preterm labour, gestational diabetes, tobacco or drug usage, blood pressure, glucose level, complete blood count and renal-hepatic parameters and obstetric ultrasound (US) findings of mothers of prematures followed in our center were investigated. Results were compared between ROP positive and negative prematures.

Results: Average gestational week of ROP positive (n=98) and negative (n=41) prematures were 29.61±3.45 and 32.14±2.1 weeks, respectively. No significant difference was present between maternal age, BMI, number of gestations, rank of gestation, EMR or preterm labour, gestational diabetes, tobacco or drug usage, blood pressure, CBC and renal-hepatic parameters of study groups ($p>0.05$). Glucose levels of stage 1 and stage 3 ROP groups were significantly different ($p=0.016$). ROP was present in 75.8% of cases who had obstetric US findings such as oligohidroamnios, fetal distress, intrauterine growth retardation, placental problems and pathological Doppler parameters ($p<0.001$); similarly, ROP was present in 83.3% of prematures in case of EMR ($p=0.033$).

Ayşe İpek Akyüz Ünsal, Dr. Öğretim Üyesi, Adnan Menderes Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN e-posta: ipekunsal@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-5260-647X) (Sorumlu yazar)

Selda Demircan Sezer, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: sdemircansezer@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2744-5363)

Duygu Güler, Asist. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: drduyguguler@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6442-254X)

İmran Kurt Ömürlü, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: imran.omurlu@adu.edu.tr (orcid.org/0000-0003-2887-6656)

Alparslan Ünsal, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: alparslanunsal@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-0407-159X)

Buket Demirci, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: drbuketdemirci@gmail.com (orcid.org/0000-0002-3442-5061)

Conclusion: Results of this study regarding ROP and glucose levels are concordant with literature. As maternal glucose levels of prematures with type 1 ROP were higher than prematures with stage 1 ROP, increased blood glucose may be a risk factor for ROP in which treatment is mandatory. Pathological obstetric US findings and EMR also have positive correlation with ROP, however prospective studies are needed in light of this preliminary study.

Key Words: Retinopathy of Prematurity, maternal factors, blood glucose, early rupture of membranes, obstetric ultrasound.

Akyüz Ünsal Aİ, Demircan Sezer S, Güler D, Kurt Ömürlü İ, Ünsal A, Demirci B. The probable role of maternal factors on retinopathy of prematurity. Pam Med J 2019;12:569-575.

Giriş

Prematüre Retinopatisi (ROP), prematüre yenidoğanlardaki az görme ve körlük sebepleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır [1]. Prematüre retinopatisi gelişimine engel olabilmek için risk faktörlerinin değerlendirilmesi de bu açıdan önemlidir. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı gibi iyi bilinen risk faktörlerinin yanı sıra hiperoksi gibi dış etmenler konuyla ilgili literatürde geniş yer tutmaktadır [2-8]. Ancak maternal diyabet, preeklampsi, koryoamnionit ve erken membran rüptürü (EMR) gibi maternal faktörlere odaklanmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır [9-20]. Prematüre retinopatisi gelişimi ile maternal risk faktörlerinin incelendiği çalışmalar değerlendirildiğinde; intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerde postpartum gelişme geriliğinin devam ettiği ve dolayısıyla retinal gelişimin de geciktiği, gestasyonel diyabeti olan anne bebeklerinde postpartum hiperglisemi olduğu ve bu bebeklerde ROP oranlarının da yüksek olduğu bildirilmektedir [10-12]. Dolayısıyla intrauterin gelişen sorunlar postpartum döneme taşınmakta ve ROP gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Türkçe ve İngilizce veri tabanlarında bilebildiğimiz kadarıyla ülkemizden ROP gelişimi için sadece maternal risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ROP gelişimindeki olası maternal risk faktörleri içinde bulunduğumuz toplumu yansıtacak şekilde araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

Üniversitemiz girişimsel olmayan etik kurulundan onay (2016/884) alındıktan sonra Mayıs 2013- 2017 yılları arasında üniversitemiz kadın hastalıkları ve doğum servisinde doğmuş, yenidoğan servisinde yatarak tedavi görmüş 36 hafta altı 139 prematüre bebeğin annelerine ait dosyalar retrospektif olarak

tarandı. Annelerin gebelik yaşları, boy, kilo, beden kitle indeksleri (BKİ), gebelik sayısı, gebelik sıralaması, gestasyonel diyabet tanısı, sigara ve ilaç kullanımı, doğumdan hemen önceki sistolik ve diastolik kan basınçları, kan şekeri (KŞ), hemoglobin, hematokrit (HTC), üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (AST), aspartat aminotransferaz (ALT) değerleri, erken membran rüptürü (EMR) ve preterm eylem gelişimi ile ultrasonda saptanan oligohidroamnios, anhidroamnios, fetal distres, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, plasenta previa, umbilikal arterde akım kaybı, end diastolik akım kaybı, umbilikal ve uterin arter direnç artışı ile ilgili veriler kaydedilerek, ROP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar için bağımsız gruplarda t-testi, Pearson ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tek ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizleri ile de risk faktörleri kendi aralarında birbirleriyle karşılaştırıldı.

Prematüre retinopatisi teşhisi ve evrelemesi uluslararası ROP (ICROP) evreleme kriterlerine [21] ve Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberine [22] uygun olarak ilk muayene 27 haftadan küçük prematürelere 31. haftada, 27 haftalık veya daha büyük yenidoğanlara postnatal 4. haftada tek bir oftalmolog (XX) tarafından yapıldı. Fundus muayeneleri için muayeneden yarım saat önce 5 dakika ara ile 2 sefer %0,5'lik Tropicamide ve 1 damla %0,5'lik fenilefrin damlatıldı. Yeterli pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra göze topikal anestetik ve oral %20'lik Dekstroz damlatıldı. Spekulum takılarak, kalem tipi depresör ile nazal ve temporal bölgelere intendasyon yapılarak indirekt oftalmoskop ile fundus muayeneleri gerçekleştirildi. Uluslararası ROP tedavi kriterlerine (ETROP) uygun olarak, özetle; zon 1'de evre bakılmaksızın Plus Hastalık gelişen veya Plus Hastalık olmaksızın Evre 3 görülen,

zon 2 evre 2 ya da Evre 3 ile beraber Plus Hastalık saptananlara yine aynı oftalmolog (XX) tarafından indirekt lazer oftalmoskop yardımı ile argon lazer fotokoagülasyon uygulandı [23].

Bulgular

Çalışma kapsamında toplam 139 bebek değerlendirildi. Tüm hasta grubunda sırayla ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı; 30,36±3,26 hafta ve 1476,03±515,52 gram olarak hesaplandı. Erkek bebek sayısı 80 (%57,1), kız bebek sayısı 59 (%42,1) idi. Yüzotuzdokuz bebeğin 98'inde herhangi bir evrede ROP (%70,5) saptanırken, 41 bebekte (%29,5) ROP bulgusuna rastlanmadı. ROP gelişen 98 bebeğin ortalama gebelik haftası 29,61±3,45 hafta iken, ROP gelişmeyen 41 bebeğin ise 32,14±2,15 hafta, doğum ağırlıkları ise ROP grubunda 1382,44±545,30 gram, ROP gelişmeyenlerde 1691,51±360,84 gram olarak hesaplandı ($p<0,001$, $p<0,001$). Tüm hasta grubunda 32 hafta ve altı 100 bebek (%71,9), 33 hafta ve üstü 39 bebek (%28,1) yer aldı. Otuziki hafta ve altı doğanların %77'sinde, 33 hafta ve üstü doğanların ise %53,7'sinde herhangi bir evrede ROP saptandı ($p=0,012$). Herhangi bir evrede ROP tespit edilen 98 bebeğin 77'si (%78,6) 32 hafta ve altında doğan bebeklerden oluşmaktaydı. Riskli grup kabul edilen 32 hafta ve altı bebeklerde ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırayla; 28,85±2,48 hafta ve 1285,02±439,32 gram iken, 33 hafta ve üstü bebeklerde 34,25±1,06 hafta ve 1980,48±328,63 gram idi ($p<0,001$, $p<0,001$). Prematüre Retinopatisi gelişen prematürelerin evrelere göre dağılımı sırayla; Evre 1'de 62 (%44,6), Evre 2'de 25 (%18), Evre 3'de 11 (%7,9) olarak saptandı. Anne gebelik yaşı, beden kitle indeksi (BKİ), gebelik sayısı, gebelik sıralaması, gestasyonel diabetes tanısı, preterm eylem, sigara ve ilaç kullanımı, doğumdan hemen önceki sistolik ve diastolik kan basınçları, hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, ALT, AST, AKŞ değerleri arasında gruplar arası anlamlı fark yokken ($p>0,05$); Evre 1 ve Evre 3'deki ROP grupları arasında kan şekeri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0,049$). Tablo 1'de kontrol ve ROP gruplarındaki yukarıda bahsi geçen maternal parametrelerin ortalamaları ve bu karşılaştırmalara ait p değerleri gösterilmiştir. Obstetrik ultrasondaki oligohidroamnios, anhidroamnios, fetal distres, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, plasenta previa,

umbilikal arterde akım kaybı ve end diastolik akım kaybı, umbilikal arter direnci, uterin arter direnci gibi anormal USG bulgularının varlığında %75,8 oranında ROP görüldüğü ($p<0,001$), EMR gelişenlerin %83,3'ünde de ROP geliştiği saptandı ($p=0,033$). Maternal tanılar ve US'deki tanıların listesi Tablo 2'de yer almaktadır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile birlikte sadece EMR anlamlı bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,021$). Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde ise, EMR ROP gelişimi açısından 5 kat risk oluşturan tek faktör olarak hesaplandı (OR:5.09, %95 CI:1.122-23.169) ($p=0,035$). Bu analizin duyarlılığı %88, özgüllüğü %42,9, doğruluk oranı ise %74,6 idi (Tablo 3). Yukarıda bahsi geçen bu parametrelerin dışında kalan sigara kullanımı (n:6), gebelikte ilaç kullanımı (n:41), yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı (n:4), preeklampsi (n:10), esansiyel hipertansiyon (n:5) ve gestasyonel diabetes varlığı (n:8) ile ROP gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

Tartışma

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler; ROP gelişimindeki düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik haftası gibi fetal risk faktörlerin yanı sıra; annedeki yüksek kan şekeri, erken membran rüptürü ve oligohidroamnios, plasenta dekolmanı, plasenta previa, umbilikal arterde end diastolik akım kaybı, umbilikal arter direnci, uterin arter direnci gibi obstetrik ultrasonda saptanan maternal patolojilerin de ROP gelişimi açısından risk oluşturabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki 139 bebeğin %70,5'inde herhangi bir evre ROP saptanması literatürde ülkemizden yapılan geniş hasta serisini içeren Bas ve ark.'nın çalışmasındaki %27 oranına göre oldukça yüksek kalmaktadır. Bu yüksek oran 3. basamak hizmet veren hastanemize doğum yapmak üzere yönlendirilen gebelerin preeklampsi gibi prenatal ve perinatal sorunları olan gebelerin bebekleri olması sebebiyle olabilir. İleri evre tedavi gerektiren ROP oranımız (%7,9) ise bu literatürdeki %6,7 oranı ile uyumludur [6]. Aynı şekilde çalışmamızda herhangi bir evrede ROP'u olan bebeklerin %78,6'sı 32 hafta ve altı doğan bebeklerden oluşurken; Bas ve ark.'nın çalışmasında bu oran %96 idi. Bu oran da çalışmamızla uyumlu olup, tüm dünyaca riskli kabul edilen 32 hafta ve altı doğan bebeklerin bizim ülkemizde ve kliniğimizde de riskli grup içinde yer aldığını ortaya koymuştur.

Tablo 1. Kontrol ve ROP gruplarında maternal parametre ortalamaları.

	Kontrol grubu (n=41)	ROP grubu (n=98)	p değeri
Annenin gebelik yaşı	27,55±5,25	28,06±7,17	0,70
Anne kilo (kg)	77,82±11,91	73,00±11,51	0,76
Anne boy (cm)	160,96±5,13	160,66±6,73	0,83
Beden kitle indeksi	29,98±4,04	28,38±4,78	0,13
Gebelik sayısı	2,39±1,54 (1-7)	2,45±2,08 (1-12)	0,54
Gebelik haftası	32,14±2,15	29,61±3,45	<0,001
Doğum ağırlığı (mg)	1691,51±360.84	1382,44±545.30	<0,001
Sistolik kan basıncı (mm-Hg)	126,48±24.91	116,25±20,32	0,52
Diastolik kan basıncı (mm-Hg)	77,22±13,82	72,00±12,04	0,73
Hemoglobin (g/dL)	11,28±1,13	11,02±2,04	0,86
Hematokrit (%)	34,32±2,77	34,01±4,32	0,66
Açlık kan şekeri (mg/dL)	92,86±17,98	94,35±19,10	0,36
AST(IU/dL)	17,00±5,03	18,60±9,47	0,60
ALT (IU/dL)	13,70±5,62	14,19±7,11	0,98
Kreatinin (mg/dL)	0,57±0,08	0,55±0,10	0,73
Üre (mg/dL)	15,25±5,37	13,98±5,67	0,19

Tablo 2. Obstetrik ultrason ve maternal patolojilere sahip hasta dağılımı.

Tanımlar	Tüm hasta grubundaki dağılım
Anhidroamnios (n:5)	%3,5
Oligohidroamnios (n:7)	%5,0
Polihidroamnios (n:2)	%1,4
Plasenta Previa (n:17)	%12,2
Plasenta Dekolmanı (n:4)	%2,8
Preterm Eylem (n:23)	%16,5
İlerlemeyen Eylem (n:1)	%0,7
Erken Membran Ruptürü (n:36)	%25,9
Servikal Yetmezlik (n:2)	%1,4
İntrauterin Gelişme Geriliği (n:7)	%5,0
Umbilikal Arterde Direnç Artışı (n:1)	%0,7
Uterin Arterde Direnç Artışı (n:1)	%0,7
Uterin Arterde Ters Akım (n:1)	%0,7
End Diastolik Akım Kaybı (n:7)	%5,0
Fetal Distres (n:8)	%5,7
Fetal Taşikardi (n:1)	%0,7
Makat Geliş (n:3)	%2,1
İkiz Transfüzyon (n:5)	%3,5
Rh Uyuşmazlığı (n:1)	%0,7
İkiz Eş Ölümü (n:1)	%0,7

Tablo 3. Maternal parametrelerin tekli ve çoklu değişkenlere göre istatistiksel anlamlılık tablosu.

Bağımsız Değişkenler	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon			Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon		
	OR	%95 güven aralığı	p değeri	OR	%95 güven aralığı	p değeri
Gebelik haftası	0,764	0,667-0,876	<0,001	0,875	0,625-1,223	0,434
Doğum ağırlığı	0,998	0,998-0,999	<0,001	0,999	0,997-1,001	0,371
Anne gebelik yaşı	1,018	0,951-1,088	0,612	1,014	0,924-1,112	0,777
EMR	3,387	1,201-9,553	0,021	5,099	1,122-23,169	0,035
US bulgusu	1,799	0,678-4,775	0,238	2,422	0,594-9,883	0,218
KŞ	0,987	0,964-1,011	0,280	0,977	0,946-1,009	0,155
HB	0,915	0,691-1,211	0,532	0,918	0,609-1,384	0,683
HTC	0,980	0,870-1,103	0,732	1,052	0,863-1,283	0,615

OR: Odds ratio, EMR: Erken membran rüptürü, US: obstetrik ultrason, KŞ: kan şekeri, HB: Hemogloblin, HTC: Hematokrit

Demografik verilerden anne gebelik yaşı ile kontrol ve ROP grupları arasında anlamlı sonuç tespit etmemiş olmamıza rağmen, literatürde 33 yaş altındaki anne bebeklerinde hem ROP gelişimi hem de tedavi gerektiren Tip 1 ROP'a gidişin 3,3 kat arttığı bildirilmiştir [13]. Wu ve ark.'nın gebelik haftasına ve cinsiyete göre eşleştirdikleri kontrol ve ROP gruplarında; 30 yaş ve üzerindeki annelerin bebeklerinde ROP gelişiminin 2,9 kat fazla olduğu tespit edilmiştir [17]. Anne yaşı ile ROP ilişkisini değerlendiren çalışmaların birbiriyle çelişmesinin sebebi ROP gelişimini etkileyen çoklu faktörlerin bulunması ve bu faktörlerin gruplar arasında eşitlenememesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızın diğer demografik değerlerinden; annelere ait boy, kilo ve beden kitle indeksi, sigara kullanımı, yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ile hemen doğum öncesi alınan diastolik ve sistolik kan basıncı değerleri de gruplar arasında istatistiksel fark göstermemiştir.

Kan şekeri ROP ilişkisini değerlendirdiğimizde; Tunay ve ark, yapmış olduğu çalışmada maternal diyabetin ve uzun dönem kan şekeri düzeylerindeki yüksekliğin fetüste vasküler endotelial büyüme faktörlerinde artışa ve dolayısıyla ROP gelişiminde artışa neden olduğunu belirtmektedirler [11]. Bizim çalışmamızda da tedavi gerektiren Tip 1 ROP grubunda, tedavi gerektirmeyen Evre 1 ROP'lu prematürelere göre anne kan şekeri düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Prematürelere gelişen insülin direncinin, insülin benzeri büyüme hormonuna

karşı (IGF-1) da oluşabileceği, dolayısıyla ROP gelişimini tetiklediği ve yüksek maternal kan şekerinin patofizyolojide önemli rol oynadığı düşünülmektedir [10]. Çalışmamızda gestasyonel diyabet açısından gruplar arası farklılık bulunmamıştır. Bu durum diyabetli annelerin tümünün endokrinoloji kliniğinde takipli ve kan şekeri değerleri açısından regüle olması ile açıklanabilir.

ROP gelişiminde incelenen bir diğer maternal faktör de anemidir. Dai ve ark'nın çalışmasında maternal aneminin ROP gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilirken, özellikle Evre 2 ROP'lu bebeklerin annelerinde aneminin daha derin olduğu tespit edilmiştir [15]. Çalışmamızda maternal Hb ve HTC değerlerinde gruplar arası fark görülmemiştir ancak demir ve demir bağlama kapasiteleriyle birlikte gebeliğin farklı dönemlerinde yapılan ölçümlerin değerlendirilmesi farklı sonuçlar ortaya koyabilir.

Çalışmamızda annelere ait karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de değerlendirildi. Gruplar arasında bu fonksiyon testlerine ait fark ya da ROP açısından risk saptanmadı. Literatürde bildiğimiz kadarıyla ROP ve maternal karaciğer ve böbrek fonksiyonları arasındaki olası ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışma görülmedi.

Kavurt ve ark. çalışma sonuçlarına göre korioamnionit, EMR ve preeklampsi gibi maternal risk faktörlerinin %34,7 oranında ROP gelişimini

arttırdığı gösterilmiştir [7]. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise USG ile saptanan patolojiler varlığında %75,8 oranında ROP görüldüğü, EMR gelişiminde ise ROP riskinin 5 kat arttığı tespit edilmiştir. Ancak iki çalışmada da her bir patolojik durum için ROP gelişen ve gelişmeyen bebeklerin kıyaslanmasına olanak sağlayacak hasta sayılarına ulaşılamamıştır. Literatürde erken membran rüptürü gelişen annelerin bebeklerinde nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji yanı sıra ileri evre ROP gelişim riskinin de arttığı bildirilmiş olup, çalışmamızın sonuçları ile uyumludur [14, 16].

Lynch ve ark.'nın doğum eyleminin başlangıcına göre gruplandıkları 827 adet prematürede; erken membran rüptürü sonucu doğan bebeklerde, spontan veya indüklenmiş doğumla dünyaya gelen bebeklere göre, tip 1 ve tip 2 ROP gelişme riskini daha düşük bulmuşlardır [19]. Antenatal dönemde anneye verilen steroid, antibiotik gibi medikasyonların immatür retinanın erken doğuma vereceği inflamatuvar cevabı baskılaması ile açıklamaktadırlar. Bu sonuç bizim çalışmamızın aksi yönünde çıkmış olmasına rağmen; çalışmamızı destekler şekilde, EMR'nin 24 saatten kısa sürmesi ROP gelişme olasılığının 9 kat arttığını bildirmişlerdir.

Koryoamnionit ve ROP ilişkisini değerlendiren bir meta-analizde koryoamnionit ROP gelişimi için risk faktörü olarak ortaya konmuş ve koryoamnionit patogenezinde yer alan faktörlerin ROP patogenezinde yer alan faktörlerle benzer olduğu belirtilmiştir [18]. Ayrıca US'de koryoamnionit ve funisit saptanan hastalarda ROP görülme oranının istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu ve enfeksiyonun ROP etyolojisindeki rolü çok net açıklanamamış olsa da intrauterin dönemde salınan inflamatuvar medyatörlerin ROP gelişimini tetikleyebileceğini belirten bir başka çalışma da bu ilişkiyi desteklemektedir [20]. Sunulan çalışmada koryoamnionit ve US ile tespit edilen intrauterin patolojilere sahip hasta sayılarının düşük olması sebebiyle kontrol ve ROP grupları için ayrı ayrı değerlendirilememiştir. Ancak US'deki intrauterin sorunların tümü tek bir parametre gibi ele alınarak gruplar arasında karşılaştırılmış, anormal US varlığında %75,8 oranında ROP görüldüğü tespit edilmiştir.

Kocabeyoğlu ve ark.'nın ROP risk faktörlerini ve klinik seyrini konu alan 405 hastalık serilerinde, anneye ait faktörlerden çoğul gebelik

ROP gelişimi açısından riskli bulunurken, maternal diyabet, preeklampsi ve indüksiyon gebeliği açısından risk gösterilememiştir [3]. Çin'den yapılan, 153 çoğul gebelik sonrası ROP gelişim riskini değerlendiren bir çalışmada da çoğul gebelik riskli bulunmuştur [5]. Gebelik sayısını ve gebelik sıralamasını kontrol ve ROP grupları arasında karşılaştırdığımızda herhangi bir fark saptamadık. Çalışmamızdaki iki adet çoğul gebeliğin istatistiksel değerlendirilmeye alınamaması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Bir diğer kısıtlılık da kontrol ve ROP gruplarının cinsiyet ve doğum haftaları açısından eşleştirilmemiş olmasıdır.

Çalışmamızdaki ROP-kan şekeri ilişkisine ait veriler literatürle uyumlu olup; tip 1 ROP'a ilerleyen prematürelerin annelerinin kan şekerlerinin Evre 1'dekilerden yüksek olması, maternal kan şekeri yüksekliğinin tedavi gerektiren ROP için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Erken membran rüptürü ve obstetrik ultrasondaki oligohidroamnios, fetal distress, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, plasenta previa, umbilikal arterde akım kaybı, umbilikal ve uterin arter direnci gibi bulguların varlığı da ROP gelişimi açısından risk teşkil etmektedir. Bu çalışmanın ışığında daha geniş hasta serilerinde yapılacak prospektif çalışmalarla, ROP'a etki eden tüm maternal faktörlerin tespiti ve böylece ROP'un baştan önlenmesinin mümkün olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84:77-82. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009>
2. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye* 2009;23:25-30. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702924>
3. Kocabeyoğlu S, Kadayıfçılar S, Eldem B. Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *Türk Oftalmol Derg* 2011;41:128-132. <https://doi.org/10.4274/tjo.41.479550>

4. Alpay A, Uğurbaş SH. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in the West Black Sea region, Turkey. *The Turk J of Pediatr* 2012;54:113-118.
5. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Chu BC, Yuen CY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol* 2015;35:365-373. <https://doi.org/10.1007/s10792-014-9956-2>
6. Bas AY, Koc E, Dilmen U, et al. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1311-1314. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306286>
7. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş AY, Demirel N, Türkbay D. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012;55:125-131.
8. Koçak N, Arıtürk N. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*, 2016;24:138-142.
9. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch for Clin and Exp Ophthalmol* 2012;250:915-923. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1648-2>
10. Holmstrom G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:628-635.
11. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, Öztuna D, Uraş N. Maternal diabetes as an independent risk factor for retinopathy of prematurity in infants with birth weight of 1500 g or more. *Am J of Ophthalmol* 2016;168:201-206. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.022>
12. Wikstrand MH, Hård AL, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, Hellström A. Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Act Paediatr* 2011;100:1528-1533. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02394.x>
13. Uchida A, Miwa M, Shinoda H, et al. Association of maternal age to development and progression of retinopathy of prematurity in infants of gestational age under 33 weeks. *J Ophthalmol* 2014;1-5 <https://doi.org/10.1155/2014/187929>
14. Tsiartas P, Kacerovsky M, Musilova I, et al. The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2013;26:1332-1336. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.784741>
15. Dai AI, Demiryürek S, Aksoy SN, Perk P, Saygili O, Güngör K. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatric Neurology* 2015;53:146-150. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.002>
16. Moscuza F, Belcari F, Nardini V, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: Chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:319-323. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.487619>
17. Wu WC, Ong FS, Kuo JZ, et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina* 2010;30:327-331. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181ba246f>
18. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2014;105:189-199. <https://doi.org/10.1159/000357556>
19. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet and Gynecol* 2017;217:354.e1-354.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.029>
20. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: A multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009;85:325-329. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.12.010>
21. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
22. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, et al. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2016.
23. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1694. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.12.1684>

Akathisia caused by traumatic brain injury in an adolescent

Bir ergende travmatik beyin hasarına bağlı akatizi

Sezai Üstün Aydın, Gülşen Ünlü, Serdar Avunduk

Gönderilme tarihi:12.02.2019

Kabul tarihi:10.07.2019

Abstract

Akathisia is a clinical condition with subjective complaints such as restlessness, mental unease, an urge to move and dysphoria. It is usually caused by basal ganglion diseases and anti-dopaminergic medications. But rarely it may also occur due to traumatic brain injury (TBI). In this case report, a 17-year-old male patient was discussed who developed akathisia after TBI without any neuropsychiatric disorder or psychotropic drug use earlier. The patient was admitted to the child and adolescent psychiatry clinic with constant complaints of motor restlessness. Three weeks ago he was hospitalized with multiple fractures, subarachnoid and epidural hemorrhage, and cerebral edema after a car accident. Risperidone 0,5 mg/day was prescribed for psychomotor agitation. Two days later symptoms got worsened, consequently, the treatment was changed to propranolol 60mg and lorazepam 7,5 mg per day gradually, following the change of diagnosis to akathisia caused by TBI. There was a significant improvement in akathisia symptoms in days. Akathisia treatment was stopped at the end of three weeks without symptoms. Akathisia caused by TBI, which can be easily misdiagnosed as psychomotor agitation or delirium, is an important clinical condition that affects the treatment and the rehabilitation negatively. Therefore, it should be kept in my mind for differential diagnosis and its treatment should not be delayed.

Key Words: Akathisia, traumatic brain injury, adolescent, psychomotor agitation, lorazepam.

Aydın SÜ, Unlu G, Avunduk S. Akathisia caused by traumatic brain injury in an adolescent. Pam Med J 2019;12:577-580.

Özet

Akatizi huzursuzluk, tedirginlik, hareket isteği ve disfori gibi yoğun öznel yakınmaları olan klinik bir durumdur. Genellikle bazal ganglion hastalıklarında ve anti-dopaminergik ilaçlarda görülür. Ayrıca nadiren travmatik beyin hasarına (TBH) bağlı ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumunda öncesinde bilinen bir nörolojik rahatsızlığı ve psikotrop ilaç kullanımı olmayan, travmatik beyin hasarına bağlı akatizi ortaya çıkan 17 yaşındaki erkek olgu tartışılmıştır. Olgu devamlı motor huzursuzluk şikayeti ile ayaktan çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvurdu. Üç hafta önce, araç içi trafik kazasına bağlı çoklu kırık, subaraknoid ve epidural kanama ve serebral ödem ile yatışı olmuştu. Psikomotor ajitasyona yönelik risperidon 0,5 mg/gün tedavisi başlandı. İki gün sonra semptomları kötüleşen hastada, tanı TBH'a bağlı akatizi olarak değiştirildi ve tedavi kademeli olarak propranolol 60 mg/gün ve lorazepam 7,5 mg/gün şeklinde düzenlendi. Günler içinde akatizi semptomlarında belirgin düzelme gözlemlendi. Semptomsuz geçen üç haftanın sonunda akatizi tedavi sonlandırıldı. TBH'a bağlı akatizi tedavi ve rehabilitasyon süreçlerini olumsuz etkileyen önemli bir klinik tablodur, psikomotor ajitasyon ve deliryum ile kolaylıkla karışabilmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanıda akılda tutulmalı ve tedavisi geciktirilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Akatizi, travmatik beyin hasarı, psikomotor ajitasyon, ergen, lorazepam.

Aydın SÜ, Unlu G, Avunduk S. Bir ergende travmatik beyin hasarına bağlı akatizi. Pam Tıp Derg 2019;12:577-580.

Introduction

Akathisia, derived from the word "an inability to sit" in Greek, is a motor restlessness syndrome [1] first described by Haskovec in 1902 [2]. The common symptoms are subjective complaints such as restlessness, mental unease, an urge to move and dysphoria, which can be intense [3].

Although akathisia was first observed in patients with basal ganglion diseases, it is also a side effect of the antipsychotics [4, 5]. Other drugs reported causing akathisia are antidepressants serotonin antagonists lithium anti-epileptics [9], anti-emetics antibiotics and anti-hypertensives [6-12]. Furthermore, akathisia can occur following a traumatic brain injury (TBI) [13] and may easily

Sezai Ustun Aydın, MD, Child and Adolescent Psychiatry Clinic, Denizli State Hospital, DENİZLİ, e-mail: ustunaydin@gmail.com (orcid.org/0000-0002-4240-1537) (Sorumlu yazar)

Gulsen Unlu, Associate Professor. Department of Child and Adolescent Psychiatry, School of Medicine, Pamukkale University, DENİZLİ, e-mail: gulsenu75@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-0866-3664)

Serdar Avunduk, MD, Child and Adolescent Psychiatry Clinic, Siirt State Hospital, SİİRT, e-mail: drserdaravunduk@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3337-1927)

be overlooked or misdiagnosed as psychomotor agitation or delirium [14]. In this case report, a 17-year-old male adolescent was discussed, who developed akathisia due to TBI after a car accident, without any psychotropic drug use or known neurological disorder earlier.

Case

The patient was admitted to the emergency department with multiple fractures after the car accident. Subarachnoid and epidural hemorrhage, cerebral edema with midline shift and compression of midbrain structures were observed in the brain CT; and Glasgow Coma Scale was scored E: 1 M: 3 V: 1. Initially, he was treated conservatively in a neurosurgery intensive care unit, then in inpatient ward for a total of two weeks. No symptoms of psychomotor agitation or akathisia were reported during that time, only his state of consciousness was noted as confused and loss of orientation was indicated. The patient was admitted to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic by his parents three days after discharge from the neurosurgery inpatient ward. His parents stated that he was constantly moving, restless, had physical aggression towards himself and others, and could not sleep due to these complaints. At the examination, even though the patient was conscious and some cooperation could be established, he had aphasia. He partially understood what was said and showed his requests by pointing. Prior to the accident, he had no history of psychiatric disorder or impairment in social or academic functioning. Treatment started with risperidone 0.5 mg daily, as the symptoms thought to be caused by psychomotor agitation. Two days later, aphasia began to improve, and the patient could be able to communicate verbally with short sentences. Nevertheless, the symptoms of restlessness and fidgeting got worsened and the diagnosis was changed to akathisia caused by TBI. Risperidone was discontinued and propranolol 60 mg daily was initiated. Five days later, the patient was hospitalized for physical rehabilitation and frequently assessed by child and adolescent psychiatrist for akathisia symptoms. His symptoms improved only minimally after propranolol treatment in the first assessment following the hospitalization. But symptoms of motor restlessness, mental unease, an urge to move, physical aggression

and abdominal pain were present. Lorazepam 2.5 mg/day was added to treatment. The diagnostic tests regarding abdominal pain showed no pathology. The next day symptoms including abdominal pain improved moderately. Abdominal pain was thought to be a subjective complaint of discomfort caused by akathisia. Lorazepam dosage was increased to 7.5 mg daily gradually in the following days. During six days follow-up, there was a significant improvement in the symptoms and the only side effect was sedation. Then, both propranolol and lorazepam medication gradually stopped in three weeks without any akathisia symptoms.

Discussion

The most notable hypothesis attempting to explain the pathophysiology of akathisia is the dopamine receptor blockade in the mesocortical and mesolimbic areas [15]. A possible mechanism which causes akathisia can result from the different functions of the core and the shell parts of nucleus accumbens [16]. It is thought to involve the interaction of more than one neurotransmitter system. As a consequence, the complexity of this disorder makes it difficult to explain it with a single neurotransmitter [15].

There is a small number of reported akathisia caused by TBI cases. A 61-year-old man developed motor restlessness due to serious bilateral prefrontal cortex damage occurred after trauma. Symptoms were assessed as akathisia and alprazolam 2 mg/day was started. Due to the lack of improvement in symptoms, treatment was changed to diazepam 15 mg/day and bromocriptine 7.5 mg/day. In the following days, symptoms completely disappeared [17]. After a bicycle accident, agitation and continuous walking behavior occurred in an adult female patient with TBI. She was diagnosed with delirium and treated with risperidone 2 mg/day and temazepam 20 mg ante nocturnum. At the re-examination, the agitated behavior was worsened. Following a change of diagnosis to akathisia, antipsychotic medication was discontinued and clonidine was prescribed 0.05 mg/day. Clonidine dose was attempted to be reduced after 2 weeks, but the symptoms recurred. The patient had to be discharged with clonidine treatment. Only after 3 months, clonidine treatment could be stopped [14].

Our case, to our best knowledge, is the only adolescent case with akathisia caused by TBI without prior antipsychotic treatment. In two other adult case reports [14, 17], similar to ours, no antipsychotic medication was present before the akathisia symptoms. A 13-year-old adolescent was treated with haloperidol for agitation after a bicycle accident and the next day patient developed symptoms of akathisia [1]. Also, a 17-year-old adolescent female with bifrontal contusions and multiple injuries after an accident was reported. Following haloperidol treatment due to her agitation, symptoms of akathisia occurred [13]. However, it is not clear whether the akathisia was caused by TBI or antipsychotics in these cases.

In our case, the patient had aphasia concomitantly which complicated the diagnosis. Both in our case and the case reported by Wielenga-Boiten et al. [14], psychomotor agitation was not considered as akathisia initially and risperidone treatment was started towards agitation. After a change in diagnosis, treatment was changed to focus on akathisia. Diagnosing akathisia can be difficult due to unspecific criteria [18]. Differential diagnosis also includes affective or psychotic disorder, restless legs syndrome, tics, substance withdrawal and movement disorders, such as dystonia or tardive dyskinesia [19]. The patient had no neuropsychiatric disorder, psychotropic medication or substance addiction background. His symptoms were not restricted to leg stereotypes or worsened at night, as would be expected in restless legs syndrome [20]. In accordance with akathisia, he did not present any symptoms of motor or phonic tics [21].

Although treatment suggestions for akathisia are often based on case reports and small randomized studies [14], clonidine [22], propranolol [4] and benzodiazepines [1] are shown effective have been reported to be effective. In our case, improvements in the symptoms were observed on the first day, after lorazepam was added to propranolol treatment. No deterioration in the cognition or other side effects were observed other than the sedation with the maximum dose of 7.5 mg per day. No clinical scales were used for the patient's assessments, this is thought to be a limitation of this case report.

It is noted that if akathisia is misdiagnosed as delirium, and with the neuroleptic treatment symptoms may not improve. This may challenge the clinician to use higher doses of neuroleptics, causing symptoms to deteriorate [14]. In addition to the discomfort of the patient, akathisia is an important clinical condition that affects the treatment and the rehabilitation negatively. Therefore, it should be kept in my mind for differential diagnosis and its treatment should not be delayed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Desai A, Nierenberg DW, Duhaime AC. Akathisia after mild traumatic head injury. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5:460-464. <https://dx.doi.org/10.3171/2009.11.PEDS09389>
2. Haskovec L. Akathisie. *Arch Bohemes Med Clin* 1902;3:193-200
3. Barnes TRE. The barnes akathisia rating scale-revisited. *J Psychopharmacol.* 2003;17:365-370. <https://dx.doi.org/10.1177/0269881103174013>
4. Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry* 2010;196:89-91. <https://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070540>
5. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, Perlis R, Pikalov A 3rd, Assuncao-Talbott S. Akathisia: An updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J. Clin Psychiatry* 2009;70:627-643. <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.08r04210>
6. Hawthorne JM and Caley CF. Extrapyrimal Reactions Associated With Serotonergic Antidepressants. *Ann Pharmacother* 2015;49:1136-1152. <https://dx.doi.org/10.1177/1060028015594812>
7. Ritchie EC, Bridenbaugh RH, Jabbari B. Acute generalized myoclonus following buspirone administration. *J Clin Psychiatry* 1988;49:242-243.
8. Muthane UB, Prasad BN, Vasanth A, Satishchandra P. Tardive Parkinsonism, orofacial dyskinesia and akathisia following brief exposure to lithium carbonate. *J Neurol Sci* 2000;176:78-79. [https://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00306-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00306-3)
9. Schwarcz G, Gosenfeld L, Gilderman A, Jiwesh J, Ripple RE. Akathisia associated with carbamazepine therapy. *Am J Psychiatry* 1986;143:1190-1191.
10. Jackson N, Doherty J, Coulter S. Neuropsychiatric complications of commonly used palliative care drugs. *Postgrad Med J* 2008;84:121-126. <https://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2007.062117>

11. Riesselman A, El-Mallakh RS. Akathisia with azithromycin ann. *Pharmacother* 2015;49:609. <https://dx.doi.org/10.1177/1060028015570728>
12. Hsieh MT, Lin PY, Tsai CJ, Chang CC, Lee Y. Tardive akathisia related to the anti-hypertensive agent Sevkar-a case report. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18:41. <https://dx.doi.org/10.1186/s40360-017-0148-3>
13. Silver BV, Yablon SA. Akathisia resulting from traumatic brain injury. *Brain Inj* 1996;10:609-614
14. Wielenga-Boiten JE, Ribbers GM. Akathisia--rare cause of psychomotor agitation in patients with traumatic brain injury: Case report and review of literature. *J Rehabil Res Dev* 2012;49:1349-1354. <https://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2011.10.0202>
15. Kumar R, Sachdev PS. Akathisia and second-generation antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:293-299. <https://dx.doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a16da>
16. Loonen AJM, Stahl SM. The Mechanism of Drug-induced Akathisia. *Trends Psychopharmacol* 2011;16:7-10. <https://dx.doi.org/10.1017/S1092852912000107>
17. Stewart JT. Akathisia following traumatic brain injury: Treatment with bromocriptine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1200-1201.
18. Hirose S. The causes of underdiagnosing akathisia. *Schizophr Bull* 2003;29:547-558. <https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007027>
19. Baldassano CF, Truman CJ, Nierenberg A, Ghaemi SN, Sachs GS. Akathisia: A review and case report following paroxetine treatment. *Compr Psychiatry* 1996;37:122-124.
20. Satija P, Ondo WG. Restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2008;22:497-518. <https://dx.doi.org/10.2165/00023210-200822060-00004>
21. Amanti C. Elder care a resource for interprofessional providers akathisia in older adults. Available at: <https://aging.arizona.edu/sites/aging/files/fact-sheet-pdfs/akathisia.pdf>. (Accessed June 18, 2019).
22. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF Jr, Jonas JM. Use of clonidine in treating neuroleptic-induced akathisia. *Psychiatry Res* 1984;13:253-259.

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used or the findings specified in this paper. This work was presented in abstract form as a poster presentation at 27th National Turkish Child and Adolescent Psychiatry Congress, İzmir, Turkey, May 10-13, 2017.

Karaciğer kist hidatik hastalığı sonrası gelişen tübülointerstisyel nefrite ikincil akut böbrek hasarı

Acute kidney injury secondary to tubulointerstitial nephritis due to hepatic hydatid disease in a pediatric patient

Cengiz Candan, Pınar Canizci Erdemli, Pınar Turhan

Gönderilme tarihi:11.07.2019

Kabul tarihi:19.08.2019

Özet

Renal hidatik hastalık literatürde iyi tanımlanmıştır ve pekçok çalışma mevcuttur. Bununla birlikte doğrudan invazyon olmaksızın böbrek hasarı gelişimi oldukça nadir bir durumdur. Bu sunumda hepatik kist hidatiği olan hastada tübülointerstisyel nefrite ikincil akut böbrek hasarı gelişen bir vaka bildirilmiştir. Hasta albendazol ve perkütan aspirasyon injeksiyon ve reaspirasyon girişimi ile tedavi edilmiştir. Halen oral albendazol tedavisi ile izlenen hastanın bulguları izlemde düzelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ekinokok, hidatik kist, akut böbrek hasarı, tübülointerstisyel nefrit.

Candan C, Canizci Erdemli P, Turhan P. Karaciğer kist hidatik hastalığı sonrası gelişen tübülointerstisyel nefrite ikincil akut böbrek hasarı. Pam Tıp Derg 2019;12:581-584.

Abstract

Renal hydatid disease is well defined, and many studies are present in the literature. However, renal injury without direct renal invasion is a less well-known subject. Here is the report of a patient with hepatic hydatid cyst who presented with acute renal failure secondary to tubulointerstitial nephritis. The patient was treated with the combination of albendazole, and percutaneous aspiration, injection, and re-aspiration therapy. The patient is now on oral albendazole therapy and doing well on follow-up.

Key Words: Echinococcosis, hydatid cyst, acute kidney injury, tubulointerstitial nephritis.

Candan C, Canizci Erdemli P, Turhan P. Acute kidney injury secondary to tubulointerstitial nephritis due to hepatic hydatid disease in a pediatric patient. Pam Med J 2019;12:581-584.

Giriş

Kist hidatik hastalığı *Echinococcus granulosus* larvalarının neden olduğu endemik bir parazitozdur. Yaşam döngüsünde insan tesadüfi bir ara konaktır ve karaciğer ve akciğer ana tutulum bölgeleridir [1]. Böbreklerde kist hidatik olguların sadece %2-3'ünde görülmesine karşın iyi tanımlanmıştır ve literatürde birçok çalışma mevcuttur [1, 2]. Bununla birlikte doğrudan invazyon olmaksızın başka organlardaki hastalığa ikincil böbrek hasarı ise oldukça nadirdir.

Karaciğer kist hidatiği sonrası gelişen böbrek tutulumları glomerüler düzeyde olup tübülointerstisyel tutulum çok daha azdır. Bu çalışmada, karaciğer hidatik kistine bağlı

tübülointerstisyel nefrit ve akut böbrek hasarı gelişen bir kız hasta sunulmuştur.

Olgu sunumu

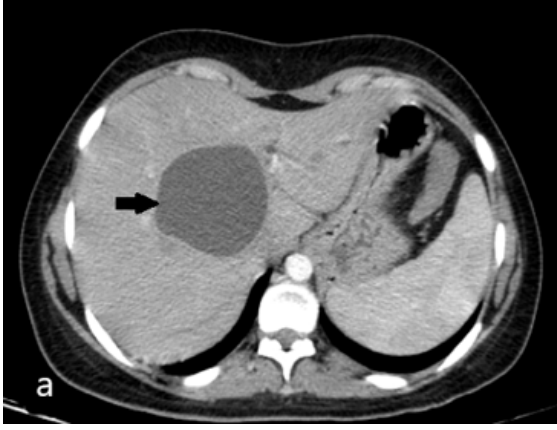
Sağ üst kadranda yayılım göstermeyen karın ağrısı, bulantı, kusma ve son 3 ayda 6 kg kilo kaybına neden olan iştahsızlık yakınmaları olan 17 yaşındaki kız hastanın başka bir merkezde yapılan ilk tetkiklerinde kan üre azotu 39 mg/dL ve serum kreatinin düzeyi 4,56 mg/dL olarak saptanmış. Karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolit değerleri normal sınırlarda bulunan hastanın batin ultrasonografisinde (US) karaciğerin sol lobunu kaplayan içeriği sıvı dansitesindeki dev lezyon kist hidatik ile uyumlu bulunmuş. Böbrekler, dalak ve pankreas gibi diğer organlar normal olarak değerlendirilmiş.

Cengiz Candan, Doç.Dr. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı İSTANBUL, e-posta: cengizcandan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9560-8304) (Sorumlu yazar)

Pınar Canizci Erdemli, Asistan Dr. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: pinarcnizci@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6200-3173)

Pınar Turhan, Uzm.Dr. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: cengizcandan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9288-3378)

Kontrastlı abdomen bilgisayarlı tomografisi (BT) ile de hepatik segment IV-VIII bileşkesinde 65 mm çapında görüntülenen homojen kist, hidatik hastalık olarak yorumlanmış (Resim 1). Hidatik kist tanısı, pozitif Ekinokok pasif hemaglutinasyon testi ile onaylanmış. Hastaya Albendazol tedavisi başlanmış ve Girişimsel Radyolojide PAIR (perkütan aspirasyon injeksiyon reaspirasyon) tekniği ile kiste müdahale yapılmış. Transfüzyon gerektiren kanama gelişmekle birlikte başarılı bir PAIR uygulamasından sonra hasta mevcut böbrek yetersizliğinin araştırılması ve izlemi amaçlı kliniğimize yönlendirildi.



Resim 1. Bilgisayarlı tomografi ile karaciğer IV-VIII. segment bileşkesinde sol lobu işgal eden 65 mm çapında kalın duvarlı kistin görünümü.

Hasta kliniğimize başvurusunda oldukça halsiz ve soluk görünümdeydi. Kalp hızı 110/dakika, kan basıncı 120/70 mm Hg idi. Fizik muayenede karın sağ üst kadranda girişim alanında ve kostovertebral açıda hassasiyet mevcuttu. İlk tetkiklerinde serum kreatinin 3,8 mg/dL, CRP 18 mg/dL (normal <0,8) bulundu.

Nonhemolitik anemisi (hb:8,6 gr/dL) olan hastanın periferik yaymasında %64 nötrofil, %32 lökosit saptanırken eozinofil oranlarının normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Hastanın kan gazı değerleri normaldi. İdrarda daldırma çubuğu ile dansite 1008, pH:6, protein:2+ ve glukoz:2+ bulundu. İdrar mikroskopisinde her 40'lık büyütme alanında 130 lökosit ve nadir lökosit kümeleri gözlemlendi. Rastgele idrar örneğinde nonnefrotik düzeyde proteinüri (0,9 mg/mg kreatinin) ile birlikte mikroalbuminüri (0,9 g/L) ve artmış beta-2 mikroglobulin (2,9 mg/L; normal 0,8-2,2) düzeyleri saptandı (Tablo 1). İzlemede hastanın idrar miktarı 3400 cc/gün ile artmış olarak değerlendirildi. İdrar ve kan kültürleri normaldi. Göz muayenesinde patoloji saptanmadı. Ultrasonografik incelemede böbrek boyutları yaşına göre üst sınırdaki ve hafif ekojenite artışı vardı. Toplayıcı sistemleri normal değerlendirilen her iki böbrekte kist görünümü yoktu. Başarılı PAIR uygulaması sonrası yapılan kontrastsız BT görüntülemesinde kistin sıvı içeriğinin kaybolduğu, semisolid heterojen bir görünüm oluştuğu ve kist duvarının kalınlaştığı gözlemlendi (Resim 2). Serolojik çalışmalar ile C3 ve C4 düzeylerinin, antinükleer antikor (ANA), antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ve ekstrakte edilebilir antijen test panelinin normal olduğu saptandı. Ayrıca *Mycoplasma pneumoniae*, klamidya, hepatiti B ve C, *Toxoplasma gondii*, sitomegalovirus (CMV), ve Epstein Barr virus (EBV) ait testler de negatif olarak sonuçlandı. Hasta ve ailesinin kanama gelişen invaziv PAIR girişimi sonrası böbrek biyopsisi için isteksiz davranması ve izlemede böbrek işlevlerinin kendiliğinden düzelme eğilimi göstermesi nedeni ile böbrek biyopsisi yapılmasına gerek olmadığı düşünüldü. On gün sonra hastanın serum kreatinin düzeyi 1,2 mg/

Tablo 1. Hastanın kliniğimize ilk başvurusunda saptanan laboratuvar bulguları.

Hemoglobin	8,6 g/dL	C3	210 mg/dL
Lökosit	11,700/uL	C4	29,2 mg/dL
Trombosit	523,000/uL	ANA	Negatif
Üre	84 mg/dL	Mikoplazma	Negatif
Kreatinin	3,8 mg/dL	Klamidya	Negatif
Albümin	3,5 g/dL	Toksoplazma	Negatif
CRP	18,7 mg/dL	CMV IgM	Negatif
HCO3	19,4 mmol/L	EBV IgM	Negatif
İdrar protein	0,9 mg/mg kre	HBsAg	Negatif
İdrar beta-2 mikroglobulin	2,9 mg/L	Anti HCV	Negatif

dL'ye geriledi. Taburcu edildikten iki ay sonra böbrek işlevlerinde tam düzelme olduğu ve tekrarlama olmadığı görüldü.



Resim 2. PAİR tedavisi sonrası kistin heterojen içeriği ile birlikte semisolid görünümü.

Tartışma

Hastamızın klinik ve laboratuvar bulguları böbrek hasarının tübüler düzeyde olduğunu işaret ediyordu. İdrar tetkiklerinde saptanan poliüri, glikozüri, düşük idrar dansitesi ve artmış idrar beta-2 mikroglobulin düzeyleri tübüler hasarın kanıtı olarak değerlendirildi [3]. Daha önce bilinen bir böbrek hastalığı olmayan, gelişimi normal hastamızda US'de kortikomedüller ayırımının korunması, böbrek boyutlarındaki artış ile birlikte hafif ekojenite artışı saptanması böbrek yetersizliğinin akut bir süreçte geliştiğini işaret etmekteydi.

Tübülointerstisyel nefrit (TİN), çocuklarda akut böbrek hasarının önemli bir nedenidir. İlaçlar ve enfektif ajanlar başta olmak üzere otoimmün hastalıklar, sistemik hastalıklar ve Tübülointerstisyel nefrit ve uveit (TİNU) sendromu çocukluk çağında TİN gelişiminde rol oynar [3]. Hastamızda TİN etyolojisini araştırıldığında kist hidatik hastalığı dışında herhangi ilaç kullanımı, akut veya kronik sistemik hastalığa ait bir bulgu elde edemedik. Böylece hastamızda gelişen TİN'e bağlı akut böbrek hasarını karaciğer kist hidatik hastalığına bağlı ikincil böbrek hasarı olarak yorumladık. Karaciğer kist hidatiğine yönelik yapılan tıbbi ve girişimsel tedavi sonrası izlem sürecinde serum kreatinin düzeylerinde kendiliğinden gerileme olması tanımımızı desteklemekte idi.

Hidatik kistler, insanlarda parankimal dokularda yıllar içerisinde yavaş bir büyüme

gösterirler ve sıklıkla belli bir boyuta ulaştıktan sonra komşu organlara yaptıkları basıya bağlı belirtiler verirler [1]. Diğer yandan nadir de olsa doğrudan invazyon olmaksızın enfestasyonun sistemik etkileri veya immün yanıtı bağlı olarak ikincil organ hasarına neden olabilirler [4]. Vialtel ve ark. [5] glomerüllerde ekinokok antijen ve antikorlarını saptayarak ikincil böbrek hasarının gelişiminde immunkompleks oluşumunun rolünü göstermişlerdir. Karaciğer kist hidatik hastalığı sonrası membranöz glomerülopati [6], mezangioroliferatif glomerülofrit [7], minimal lezyon hastalığı [8] ve akut postinfeksiyöz glomerülofrit [9] gelişen hastalar daha önce bildirilmiştir. Sürekli ekinokok antijen sunumuna karşı gelişen antikor yanıtı ile glomerül bazal membranda antijen-antikor birikimi gelişebilir. Bu süreçte konakçı, monositer fagositoz, doğal öldürücü hücrelerin sunumu ve alternan kompleman aktivasyonu gibi doğal immün mekanizmalar ile paraziti yok etmeye çalışır [10].

Hidatik kist ve TİN birlikteliği daha önce çok az sayıda çalışmada tanımlanmıştır. Nickavar [11] dev renal hidatik kisti olan bir hastada TİN geliştiğini göstermiş ve bu hastaya albendazol ve kortikosteroid başlandığını ancak sonuç olarak nefrektomi uygulandığını bildirmiştir. Diğer organlarda Ekinokok saptanan hastalarda ikincil TİN gelişimi ise çok daha az bilinen bir durumdur. Aziz ve ark. [12] dev karaciğer kist hidatiğine bağlı mezangioproliferatif glomerülofrit ve TİN gelişen bir hasta bildirmişlerdir. Altay ve ark. [4] ise kist rezeksiyonunu takiben iyileşen izole TİN olan bir erişkin kadın hastayı olgu serilerinde tanımlamışlardır. Bizim hastamızda da hematüri, nefrotik proteinüri ve hipoalbuminemi gibi glomerüler tutulumu düşündürecek bulgular yoktu. Albendazol tedavisi ile birlikte PAİR girişimi geçiren hastanın mevcut tübülointerstisyel bulguları kısa sürede düzelme eğilimi gösterdiğinden biyopsi yapılmadan hasta izlendi. Bizim hastamızda histopatolojik değişiklikleri tanımlama imkanımız olmadı. Bununla birlikte Altay ve ark. izole TİN gelişen hastalarında renal interstisyumun monosit ve lenfositler ile infiltrate olduğunu göstermişler ve diğer parazitik enfestasyonlarda da tanımlanan yaygın monosit aktivasyonunun tübüler nekroz gelişiminden sorumlu temel mekanizma olabileceğini düşünmüşlerdir.

Sonuç olarak, başka organlardaki hidatik kistlerin böbreklerde ikincil ve nadir klinik bulgulara yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle hidatik hastalığın sıkça görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde TİN'in enfeksiyöz etkenleri arasında hidatik kist varlığı da araştırılmalıdır.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet* 2003;362:1295-1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14573-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14573-4)
2. Angulo JC, Sanchez-Chapado M, Diego A, Escribano J, Tamayo JC, Martin L. Renal echinococcosis: Clinical study of 34 cases. *J Urol* 1997;157:787-794. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)65041-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)65041-9)
3. Howell M, Sebire NJ, Marks SD, Tullus K. Biopsy-proven paediatric tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1625-1630. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3374-9>
4. Altay M, Ünverdi S, Altay FA, et al. Renal injury due to hepatic hydatid disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2611-2615. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq092>
5. Vialtel P, Chenais F, Desgeorges P, Couderc P, Micouin C, Cordonnier D. Membranous nephropathy associated with hydatid disease. *N Engl J Med* 1981;304:610-611. <https://doi.org/10.1056/NEJM198103053041016>
6. Sanchez Ibarrola A, Sobrini B, Guisantes J, et al. Membranous glomerulonephritis secondary to hydatid disease. *Am J Med* 1981;70:311-315. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90766-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90766-x)
7. Covic A, Mititiuc I, Caruntu L, Goldsmith DJ. Reversible nephrotic syndrome due to mesangiocapillary glomerulonephritis secondary to hepatic hydatid disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2074-2076. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a02710>
8. Gelman R, Brook G, Green J, Ben-Itzhak O, Nakhoul F. Minimal change glomerulonephritis associated with hydatid disease. *Clin Nephrol* 2000;53:152-155.
9. Nalcacioglu H, Tekcan D, Genc G, et al. A rare cause of nephrotic syndrome in a 14-year-old boy: Answers. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1069-1071. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2282-x>
10. Barsoum RS. Tropical parasitic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:79-91. https://doi.org/10.1093/ndt/14.suppl_3.79
11. Nickavar A. Hydatid disease and tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1171-1172. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1852-7>
12. Aziz F, Pandya T, Patel HV, et al. Nephrotic presentation in hydatid cyst disease with predominant tubulointerstitial disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2009;2:23-26.

Dipnot: Bu olgu sunumu 55. Türk Pediatri Kongresinde poster (P-288 Turk Pediatri Ars 2019:54(ek1);244) olarak sunulmuştur.

MDS/MPN olgusunda klonal evölüsyon gösteren kompleks karyotip bulguları

Complex karyotype with clonal evolution in a MDS/MPN case

R. Dilhan Kuru, Ayşe Çırakoğlu, Şükriye Yılmaz, Seda Ekizoğlu, Yelda Tarkan Argüden, Şeniz Öngören, Ayhan Deviren

Gönderilme tarihi:24.04.2019

Kabul tarihi:30.07.2019

Özet

Myelodisplastik/myeloproliferatif neoplaziler (MDS/MPN) displastik ve proliferatif özellikleri bir arada taşıyan klonal myeloid hastalıklardır. MDS/MPN patofizyolojisi myeloid yolakların düzenlenmesindeki bozuklukları kapsamaktadır. En yaygın nedenlerin başında RAS yolağı sinyal proteinlerindeki düzensizlikler gelir. Bu hastalarda BCR/ABL füzyon geni negatiftir.

Gerçek zamanlı-polimeraz zincir tepkimesi ile BCR/ABL p210 transkripti (-) ve allele özgü polimeraz zincir tepkimesi yöntemi ile JAK2 V617F mutasyonu (+) saptanan MDS/MPN ile uyumlu olgunun kemik iliği aspirasyon materyaline 24 ve 48 saatlik standart hücre kültürü uygulanmıştır. GTL bantlama yöntemiyle yapılan sitogenetik inceleme sonucunda, klonal evölüsyon ile meydana gelen idic(18)(p11.2), t(11;idic(18))(p11.1;q11) ve dic(11;18)(q24;p11) yeniden düzenlenmelerini de içeren kompleks karyotip tespit edilmiştir. Yaptığımız literatür araştırmasında hematolojik kanserlerde 18 ve 11 numaralı kromozomların katıldığı yeniden düzenlenmeler gözlenirken, bu kromozom düzensizliklerinin kırık noktaları bizim olgumuzdakinden farklı bulunmuştur. Trizomi/kısmi trizomi 18 lenfoproliferatif hastalıklarda ve MDS'de gözlenen anomalilerden birisi olarak bildirilmektedir. Önemli apoptoz düzenleyici gen ailelerinden biri olan BCL-2, 18. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır. Olgumuzda da 18. kromozomun uzun kolunun artışı söz konusudur. Sunduğumuz sitogenetik bulgular kanser genetiği ve alternatif tedavi araştırmalarında hedef bölge olması açısından dikkat çekici olmuştur.

Anahtar Kelimeler: MDS/MPN, kemik iliği, idic(18), trizomi 18, kromozom 11 anomalileri.

Kuru RD, Çırakoğlu A, Yılmaz Ş, Ekizoğlu S, Argüden YT, Öngören Ş, Deviren A. MDS/MPN tanılı bir olguda klonal evölüsyon gösteren kompleks karyotip bulguları. Pam Tıp Derg 2019;12:585-590.

Abstract

Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) are clonal myeloid disorders that have both dysplastic and proliferative features. Pathophysiology of MDS/MPN includes abnormalities in regulation of myeloid pathways. Patients with MDS/MPN do not have BCR/ABL fusion gene. Abnormalities in regulation of the RAS pathway of signaling proteins appear to be a common finding in these diseases. In this study we present a MDS/MPN case with complex karyotype. By Real Time-PCR, BCR/ABL p210 transcript (MBCR) was negative, and by allele-specific PCR, JAK2 V617F mutation was positive. By cytogenetics, a complex karyotype was observed with, idic (18)(p11.2), t(11;idic(18))(p11.1;q11) and dic(11;18)(q24;p11) which were formed through clonal evolution. The results included different rearrangements and partial gain of chromosome 18. Rearrangements involving chromosomes 11 and 8 have been previously reported in hematological malignancies but with different breakpoints from ours. Trisomy/ partial trisomy 18 had been reported in lymphoproliferative disorders and MDS. The genes on chromosome 18 are considered important, being associated with carcinogenesis. BCL-2 family, whose members are important apoptosis regulators, is localized on the long arm of chromosome 18. Cytogenetic findings we present are remarkable as target regions in cancer genetics and alternative treatment research.

Key Words: MDS/MPN, bone marrow, idic(18), trisomy 18, chromosome 11 abnormalities.

Dilhan Kuru, Dr. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: dilhank@istanbul.edu.tr (orcid.org/0000-0001-8088-5336) (Sorumlu yazar)

Ayşe Çırakoğlu, Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: aysecirakoglu@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-0330-2277)

Şükriye Yılmaz, Dr. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: skryilmaz@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-8076-3080)

Seda Ekizoğlu, Araş. Gör. Dr. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: ekizoglu.seda@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4785-8189)

Yelda Tarkan Argüden, Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: yelda-ta@istanbul.edu.tr (orcid.org/0000-0002-5405-3365)

Şeniz Öngören, Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: senizongoren@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-2809-5510)

Ayhan Deviren, Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: devirena@istanbul.edu.tr (orcid.org/0000-0002-5405-3365)

Kuru RD, Çırakoğlu A, Yılmaz Ş, Ekizoğlu S, Argüden YT, Öngören Ş, Deviren A. Complex karyotype with clonal evolution in A MDS/MPN case. Pam Med J 2019;12:585-590.

Giriş

Displastik ve proliferatif özellikleri bir arada taşıyan klonal myeloid hastalıklar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Myelodisplastik/Myeloproliferatif neoplaziler (MDS/MPN) olarak sınıflandırılmıştır [1, 2]. MDS/MPN etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, myeloid yolakların düzenlenmesindeki bozuklukların neden olduğu düşünülmektedir. En yaygın nedenlerin başında RAS yolağı sinyal proteinlerindeki düzensizlikler gelir [3, 4]. Bu hastalarda *JACK2* genindeki V617F mutasyonu pozitif ve *BCR/ABL* füzyon geni ise negatiftir [4]. Bu çalışmada kompleks sitogenetik bulgusu olan bir MDS/MPN olgusu sunulmuştur.

Olgu sunumu

62 yaşındaki erkek hasta halsizlik, bacaklarında güçsüzlük, 2 aydır devam eden, vücudunda çeşitli büyüklüklerde-yaygın morluk yakınmasıyla Ü.Ü. CTF Hematoloji BD polikliniğine başvurmuştur. Sistem muayenelerinde solukluk, yaygın peteşi-purpura, kot kenarını 2 cm geçen hepatomegali ve 10 cm geçen splenomegali bulunmuş, laboratuvar tetkiklerinde Hb 10,8 gr/dL, MCV 93,4 fL, lökosit 7680/mm³ (monosit 530/mm³), trombosit 19.000/mm³ saptanmıştır. Demir, folik asit ve B12 vitamini düzeyi normal sınırlarda iken, diğer biyokimya parametreleri ve eritropoetin seviyeleri de normal bulunmuştur. Çevresel kan yaymasında gözyaşı şeklinde eritrositler ve lökoeritroblastoz, anizotrombi, trombosit kümeleri görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi hipersellüler ilikte (%100 hücrelilik) fibrozis (grade III-IV), megakaryosit sayısında belirgin artış, kümeleşme gösteren displastik megakaryositler ve blast artışının gözlemlendiği MPN/MDS-U ile uyumlu bulunmuştur. IPSS skoru: Orta-1, R-IPSS skoru: yüksek değerlerde belirlenmiştir. Aralık 2012 yılında bu klinik tablo ile gelen olguda moleküler yöntemlerle *BCR-ABL* p210 transkripti ve *JACK2* genindeki V617F mutasyonu araştırılmıştır. Alınan kemik iliği aspirasyon materyalinde konvansiyonel sitogenetik inceleme yapılmıştır.

7 ay tedavisiz izlemeden sonra Kasım 2009'da talidomid 100 mg/gün ile prednisolon 10 mg/gün po ve aspirin profilaksisine başlanmış, Ağustos

2012'ye kadar stabil seyir izleyen hastada ilk kez Hb: 8.8 gr/dL'ye kadar düşmüş ve transfüzyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Aralık 2012'de lökosit: 1600/mm³ (Nötrofil: 600/mm³), Hb: 7,58 g/dL, trombosit: 20.000/mm³ bulunarak kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrarlanmıştır. Tanı sırasındaki biyopsiye ilave olarak fibrotik alanların sayısında artma izlenmiş ve tedaviye Danazol 600 mg/gün ilave edilmiştir. Ağustos 2013'de Akut Myeloid Lösemi dönüşümü izlenen hasta Ekim 2013'de araya giren febril nötropenik atakla kaybedilmiştir.

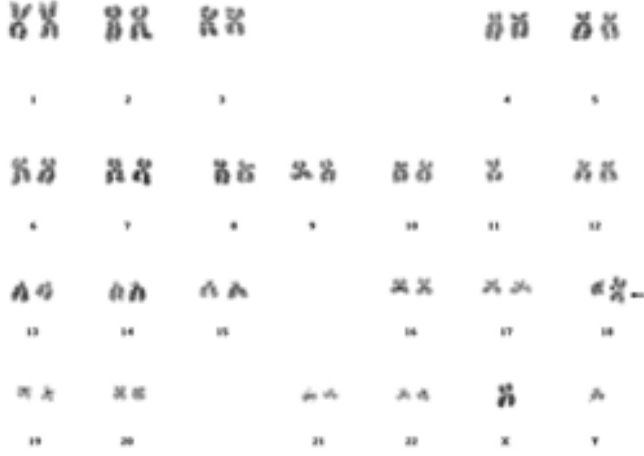
JAK2 (*Janus Kinase 2*) genindeki V617F mutasyonu ve *BCR-ABL* p210 transkripti (Mbc) tesbiti için hastadan EDTA'lı kan tüplerine perifer kanı alınmıştır. *JAK2* genindeki V617F mutasyonu allele özgü polimeraz zincir tepkimesi yöntemi ile *BCR-ABL* p210 transkripti (Mbc) ise gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi ile analiz edilmiştir. V617F mutasyonunun tespiti için, EDTA'lı kandan DNA elde edilmiştir. "Seeplex *JAK2* ACE Genotyping Kit" (Seegene, Kore) kullanılarak polimeraz zincir tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Tepkime ürünleri %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülmüş ve jel görüntüleme sisteminde (UV ışık altında) incelenmiştir. *BCR-ABL* p210 transkripti (Mbc) analizi için, EDTA'lı kandan "Ficoll Separating Solution" (Biochrom, Almanya) ile lenfosit elde edilmiş ve lenfositlerden "PureLink™ RNA Mini Kit" (Ambion, Amerika) kullanılarak elde edilen RNA'dan "RevertAid First-Strand cDNA Synthesis Kit" (Fermentas, Litvanya) ile cDNA sentezlenmiştir. cDNA'dan *BCR-ABL* p210 transkripti (Mbc) tespiti için "BCR-ABL Mbc IS-MMR Kit" (Ipsogen, Fransa) ile gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi uygulanmıştır.

Heparinli enjektöre alınan kemik iliği aspirasyon materyali 24 ve 48 saatlik hücre kültürü yapılarak, GTL (G bantlama-Tripsin-Leishman) bantlama yöntemiyle ışık mikroskopunda sitogenetik olarak incelenerek, 20 metafaz analiz edilmiştir. Bulgular, güncellenen ISCN 2016'ya göre tekrar değerlendirilmiştir [5].

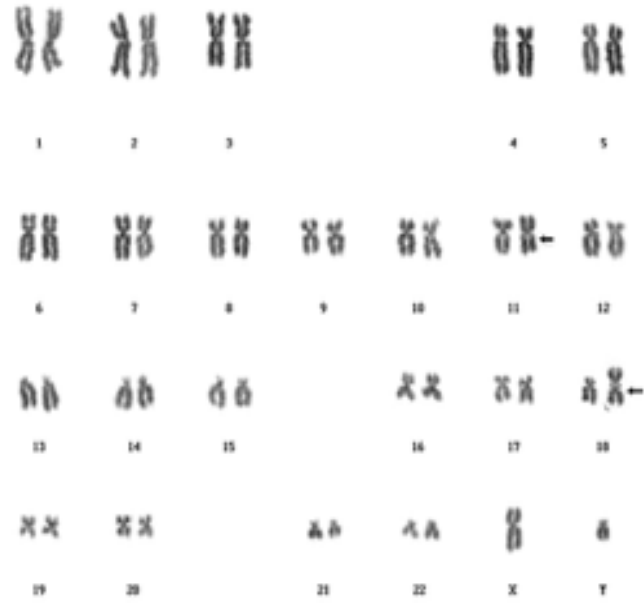
BCR-ABL p210 transkripti (Mbc) negatif, *JACK2* genindeki V617F mutasyonu pozitif olarak saptanmıştır.

Yapılan sitogenetik inceleme sonucu; 45, XY, -11[3], idic(18)(p11.2)[4][cp4]/45~46, XY, t(11;idic(18)(p11.2))(p11.1;q11)[cp5]/42~45, XY, -11[5], der(idic(18)(p11.2))t(11;idic(18)(p11.2))

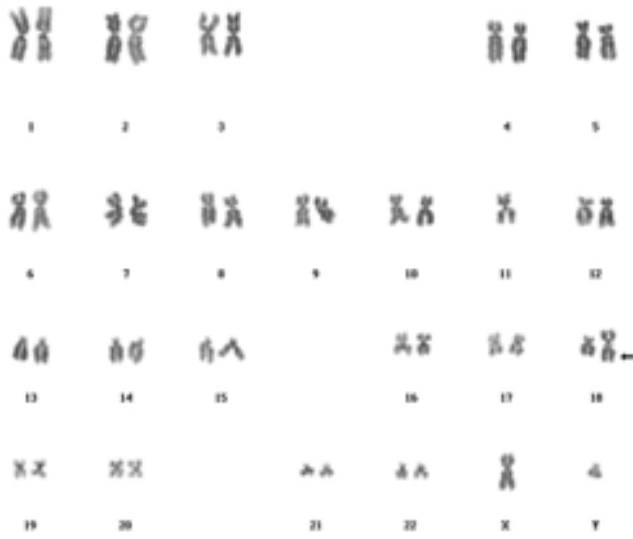
(p11.1; q11)[5][cp5]/42, XY, der(11)t(11; idic(18)(p11.2))(p11.1; q11), -16, -18, -19, -22[1]/45, XY, dic(11;18)(q24;p11)[1]/46, XY[1] karyotip formülü elde edilmiştir (Resim 1a-c,2).



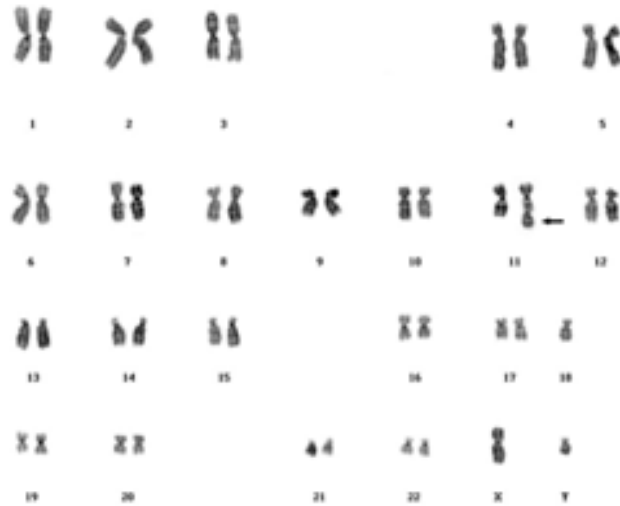
Resim 1a: 45, XY, -11,idic(18)(p11.2) karyotipli metafaz ve karyogram örneği.



Resim1b: 46, t(11;idic(18)(p11.2))(p11.1;q11) karyotipli metafaz ve karyogram örneği.



Resim1c: 45, XY, -11,der(idic(18))t(11;idic (18)(p11.2))(p11.1;q11) karyotipli metafaz ve karyogram örneği.



Resim2: 45, XY, dic(11;18)(q24;p11) karyotipli metafaz ve karyogram örneği.

Tartışma

MDS/MPN tüm myeloid neoplazilerin %5'inden azını oluşturur. Klinik özellikleri ve prognostik özellikleri iyi tanımlanmamıştır [6]; ancak, küçük olgu serilerinden elde edilen veriler trombositozun eşlik ettiği ring sideroblastlı refraktör anemi (RARS-T) hariç [2] kötü prognozlu olduğu yönündedir. Standardize edilmiş bir prognostik ya da tedavi algoritması da yoktur [6].

DiNardo ve arkadaşlarının yaptığı, 1987-2013 yıllarını kapsayan ve 85 sınıflandırılmayan

MDS/MPN'li (MDS/MPN-U) hastayı içeren çalışmada 4 klinik değişkenin iyi prognostik gidişi gösterebileceği saptanmıştır: <60 yaş, trombositoz, çevresel kanda blast olmayışı ve kemik iliği blast oranı <%5 olması. Serideki ortanca sağ kalım 12,4 aydır (0,3-138,7 ay), hastamız ise toplam 55 ay izlenmiştir. Hastaların hem MDS, hem de MPN özellikleri göstermesi nedeniyle her iki gruba ait prognostik skorlama sistemleri uygulandığında da MDS-IPSS skoru ile anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında ise ortalama yaşam beklentisi IPSS'e göre 17,7 ay, R-IPSS'e göre 11,5 aydır. DiNardo ve ark.'nın serisinde sitogenetik

incelemede %49 diploid, %15 trizomi 8, %12 kompleks karyotip gözlenmiştir. Trizomi 8 dikkat çekici bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kompleks karyotipi olan hastalarda beklendiği üzere prognoz kötü olup ortanca sağ kalım 8,3 aydır [6]. MDS/MPN olgularında gözlenen BCR-ABL p210 transkripti (-) ve JACK2 V617F mutasyonu (+) bulguları birlikteliği olgumuzda da saptanmıştır [4]. Farklı lösemi ve lenfoma olgularında 11 ve 18 numaralı kromozomların eşlik ettiği yeniden düzenlenmeler rapor edilmekle birlikte [6], bizim olgumuzdaki kadar kompleks karyotipe rastlanmamıştır. Trizomi/ kısmi trizomi 18 bulgusu da, lenfoproliferatif hastalıklarda ve MDS'de gözlenen anomalilerden birisi olarak bildirilmektedir. 18. kromozom kanserle ilişkili çok sayıda geni üzerinde taşıdığı için dikkat çekmektedir. Bunların arasında yer alan önemli genlerden biri de 18q21.3 te lokalize olan *BCL2* (B-cell CLL/lymphoma 2) genidir [7-12]. MDS'nin çok aşamalı patogenezinin erken evrelerinde proliferasyon avantajlı klon artışları olmaktadır. Bu aşamada artan apoptozis ile hücre artışı kontrol edilebilmektedir. Lösemi oluşumu sırasında bloke olan programlanmış hücre ölümü ile apoptozis azalır. Programlanmış hücre ölümünü düzenleyen apoptotik yolların önemli düzenleyicilerinden biri de *BCL-2* ailesidir. Bu düzenleyici proteinlerin fonksiyonları anti apoptotik moleküllere karşı proapoptotik oranıyla olmaktadır. *BCL-2* gen ailesindeki düzensizlikler hematolojik kanserlerin de içinde yer aldığı çeşitli kanserlerde gösterilmektedir. MDS hastalarında bir pro-apoptotik Bcl-2 proteini olan Bax ile karşılaştırıldığında anti-apoptotik Bcl-2 proteininin arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Bcl-2'de ki bu artış, özellikle AML hastalarında kemoterapiye direnç ve kısa hayatta kalım süresi ile ilişkilendirilmektedir. Aynı şekilde konvansiyonel tedavi ile sonuç alınamayan MDS ve MPN hastalarında da Bcl-2 proteinlerinde önemli bir artış tespit edilmiştir. Bu gen ürününü hedef alan epigenetik tedavi yöntemleri geliştirilmektedir [13, 14]. Bizim olgumuzda da idic(18) (p11.2) sonucunda 18. kromozomun uzun kolunun kısmi trizomisi oluşmuştur. Olgumuzun klinik tablosunun Akut Myeloid Lösemiye dönüşüm göstermesi ve daha sonra da febril nötropenik atakla kaybedilmesi nedeniyle bu bölgede yer alan *BCL-2* geninin ve gen ürününün de artışının söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan sitogenetik inceleme sonucu klonal evölüsyonla bu anormal kromozomun eşlik ettiği daha ileri yeniden düzenlenmelerin meydana geldiği saptanmıştır. İlk olarak oluşan idic(18) kromozomu (Resim 1a), daha sonra 11. kromozom ile translokasyon yaparak ikinci bir klon (Resim 1b) oluşturmuştur. Bu klondan oluşan t(11;idic(18)) translokasyon ürünü olan der(idic(18)) kromozom yapısının tek başına bulunduğu 3. (Resim 1c), ve der(11) in tek başına yer aldığı 4. klonların oluştuğu tespit edilmiştir (Resim 1a, b ve c). Ayrıca bir metafazda da 11 ve 18. kromozomların farklı kırık noktalarının translokasyonu ile oluşan farklı bir yeniden düzenlenme de tespit edilmiştir (Resim 2). Olguya ait örneğin yeterli miktarda olmaması nedeniyle sonuçlarımız FISH yöntemi ile konfirme edilememiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda sunulan MDS/MPN olgusu literatürde rastlamadığımız kompleks yeniden düzenlenimlere sahiptir. Üzerinde taşıdığı *BCL-2* gen ailesi ve kanserle ilişkilendirilen değişik gen bölgeleriyle 18 numaralı kromozom önem kazanmaktadır. Bu nedenle tespit ettiğimiz bu yeniden düzenlenimlerin kanser genetiği çalışmaları ve özellikle de konvansiyonel tedaviye direnç gösteren MDS/MPN hastalarında yeni alternatif tedavi araştırmaları için önemli bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1199>
2. Foucar K. Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2009;132:281-289. <https://doi.org/10.1309/AJCPJ71PTVIKGEVT>
3. Gómez-Seguí I, Makishima H, Jerez A, Yoshida K. Novel recurrent mutations in the RAS-like GTP-binding gene RIT1 in myeloid malignancies. *Leukemia* 2013;27:1943-1946. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.179>
4. Bacher U, Schnittger S, Kern W, Weiss T. Distribution of cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes, Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms, and the overlap MDS/MPN category. *Ann Hematol* 2009;88:1207-1213. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0745-3>

5. Simons A, Schmid M, Karger, ISCN (2016) An international system for human cytogenetic nomenclature, McGowan-Jordan J, 2016;149:1-2.
6. DiNardo CD, Daver N, Jain N, et al. Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, Unclassifiable (MDS/MPN, U): Natural history and clinical outcome by treatment strategy *Leukemia*. 2014;28:958-961. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.8>
7. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/Anomliste.html> Erişim tarihi 8 Mart 2019. (Accessed March 8,2019.)
8. Kominato S, Nakayama T, Sato F, Yamada S, Xia H. Characterization of chromosomal aberrations in thymic MALT lymphoma. *Pathol Int* 2012;62:93-98 <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2011.02764.x>
9. Dunlap J, Kelemen K, Leeborg N, Braziel R, Olson S, Press R. Association of *JAK2* mutation status and cytogenetic abnormalities in myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2011;135:709-719. <https://doi.org/10.1309/AJCPS6C8EVYQCQNRM>
10. Slovak ML, Smith DD, Bedell V, Hsu Y-H, O'Donnell M. Assessing karyotype precision by microarray based comparative genomic hybridization in the myelodysplastic/myeloproliferative syndromes. *Molecular Cytogenetics* 2010;3:23 <https://doi.org/10.1186/1755-8166-3-23>
11. Zhu D, Ikpatt OF, Dubovy SR, et al. Molecular and genomic aberrations in *Chlamydomonas psittaci* negative ocular adnexal marginal zone lymphomas. *Am J Hematol* 2013;88:730-735. <https://doi.org/10.1002/ajh.23490>
12. Deviren A, Gürsel İM, Kuru D, et al. Cytogenetic evaluation in 221 untreated patients with myelodysplastic syndrome. Tedavi almamış 221 miyelodisplastik sendromlu hastada sitogenetik değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32:15-23. <https://doi.org/10.5336/medsci.2010-20908>
13. Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, Mijovic A, Devereux S, Pagliuca A. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS. *Blood* 2000;96:3932-3938.
14. Bogenberger JM, Kornblau SM, Pierceall WE, et al. BCL-2 family proteins as 5-Azacytidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies *Leukemia* 2014;28:1657-1665 <https://doi.org/10.1038/leu.2014.44>

XIII.Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresinde poster olarak sunulmuştur. Sayfa 405,Poster PS-10 29, 27-30 Ekim,2013 Kuşadası,Türkiye.

Lunate bone osteonecrosis in hemodialysis patient with rheumatoid arthritis

Hemodiyalize giren romatoid artritli hastada lunat kemik osteonekrozu.

Eser Kalaoğlu, Mürselin Güler, Derya Buğdaycı, Nurdan Paker

Gönderilme tarihi:12.02.2019

Kabul tarihi:16.08.2019

Abstract

Kienbock's disease is the osteonecrosis of lunate bone. Patients usually present with unilateral localized dorsal wrist swelling and pain that increase with movement. Direct radiographic and other imaging methods are used for diagnosis. Cautious evaluation of the radiological findings is substantial, because the management of the disease depends on radiological stage. Here, we present a 46-year-old woman with rheumatoid arthritis who admitted to the outpatient clinic of our hospital, because of pain, swelling and limitation of movement in the left wrist. We want to draw attention Kienbock's disease in patient with rheumatoid arthritis.

Key Words: Osteonecrosis, arthritis, rheumatoid, renal dialysis.

Kalaoğlu E, Güler M, Buğdaycı D, Paker N. Lunate bone osteonecrosis in hemodialysis patient with rheumatoid arthritis. Pam Med J 2019;12:591-593.

Özet

Kienbock hastalığı lunat kemiğin osteonekrozudur. Hastalar genellikle hareket ile artan ağrı ve unilateral el bilek ekleminin dorsal yüzünde lokalize ödem ile kliniğe başvururlar. Tanı amaçlı direkt radyografiler ve diğer görüntüleme metotları kullanılır. Hastalığın tedavi ve takibinde radyolojik evreleme önemli olduğu için, radyografik bulguların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi oldukça temeldir. Bu yazıda, el bileği ekleminde hareket kısıtlanması, ağrı ve ödem şikayetleriyle ile polikliniğe başvuran Romatoid Artrit tanılı 46 yaşında bir olgu sunulmuştur. Yazımızda Romatoid Artritli hastalarda Kienböck hastalığına dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Osteonekroz, artrit, romatoid, böbrek diyalizi .

Kalaoğlu E, Güler M, Buğdaycı D, Paker N. Hemodiyalize giren romatoid artritli hastada lunat kemik osteonekrozu. Pam Tıp Derg 2019;12:591-593

Introduction

Osteonecrosis (ON) is defined as death of bone tissue due to the cessation of blood flow to the bone. It is mostly seen femoral head and condyles and humeral head besides the small bones of the hand such as lunatum and scaphoid [1]. The risk factors are trauma, corticosteroid use, immunosuppression, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, alcohol, hemoglobinopathies and coagulopathies [2]. Kienbock's disease (KD) is the ON of lunate bone which is a component of carpal bones [1]. Bone scintigraphy and magnetic resonance imaging (MRI) are effective methods for the diagnosis in the early stages of KD. However, in the advanced stage, plain radiographs,

computed tomography, arthroscopy, or their combinations are recommended for the imaging of bone fracture and collapse [2, 3]. Stahl-Lichtman classification based on the radiographic findings in the anteroposterior (AP) position is used for the staging of KD. Stage I and II are defined as pre-collapse disease, stage IIIa, IIIb and IV are called collapsed lunate bone ON [3]. Treatment options for KD are immobilization, radial shortening osteotomy, vascularized and non-vascularized bone grafting, partial carpal arthrodesis, capitate shortening osteotomy, and rescue attempts for arthritic wrist. In the early stages immobilization and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) is recommended [1].

Eser Kalaoğlu, MD, SBÜ İstanbul FTR SUAM İSTANBUL, e-mail: serkalaoglu@hotmail.com, (orcid.org/0000-0001-8959-6522) (Sorumlu yazar)
Mürselin Güler, MD, SBÜ İstanbul FTR SUAM İSTANBUL, e-mail: mrsIngr12@gmail.com (orcid.org/0000-0002-9244-5271)
Derya Buğdaycı, Ass. Prof. MD, SBÜ İstanbul FTR SUAM İSTANBUL, e-mail: deryabugdayci@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-0631-3791)
Nurdan Paker, Ass. Prof. MD, SBÜ İstanbul FTR SUAM İSTANBUL, e-mail: nurdanpaker@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8957-1843)

Case report

A 46-year-old woman admitted to the outpatient clinic of our hospital with complaints of pain, swelling and limitation of movement in the left wrist. She has been under prednisolon 5 mg/day and leflunomide 20 mg/day treatment for 9 months by the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). RA diagnosis was made 2 years ago. When the patient was in remission with the medications she used, her complaints have started one month ago. Furthermore, the patient had been on regular hemodialysis three times per week due to chronic renal failure. The patient did not have the history of neither trauma and alcohol nor tobacco use. Vital signs were normal. Left wrist was swollen and warm. The wrist range of motion (ROM) was painful and limited. Left wrist flexion, extension, ulnar deviation and radial deviation measurements were 25°, 30°, 15° and 0°, respectively. On palpation of the wrist there was a sensitivity on the lunate bone, third and fourth carpometacarpal joints. Active arthritis was not found in any other joints. Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis (DAS 28) was 2.5. The pain intensity measured by visual analog scale (VAS) was 10. Muscle strength was normal. Sensory examination was normal. Laboratory test results were as follows: creatinine:4.95 mg/dl, blood urea nitrogen (BUN):74 mg/dl, erythrocyte sedimentation rate (ESR):6 mm/h, C-reactive protein (CRP):6.9 mg/L and rheumatoid factor(RF):12.3 IU/ml. AP left wrist radiographic imaging was normal.

On left wrist MRI, lunate bone had changes compatible with early stage ON (Figure 1a and 1b). Rest splint was prescribed for the left wrist. The wrist stretching and ROM exercises were given. NSAID treatment was prescribed. In addition, the patient was consulted by the Orthopedics and Traumatology Department. Surgical intervention was not advised. Three weeks later, an outpatient clinic control visit planned. In the control visit, pain severity on VAS was 3. On the palpation decreased sensitivity of the lunate bone, third and fourth carpometacarpal joints were found. Wrist flexion, extension, ulnar deviation and radial deviation measurements were 40°, 45°, 25° and 10°, respectively. Left wrist ROM measurements were improved.

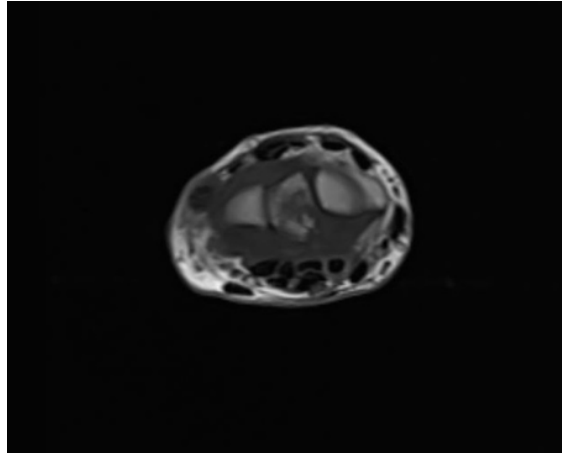


Figure 1a. On MRI, T1-weighted scans on the left wrist showed hypointense signal area extending from the central of the lunate bone to the palmar facial cortex.

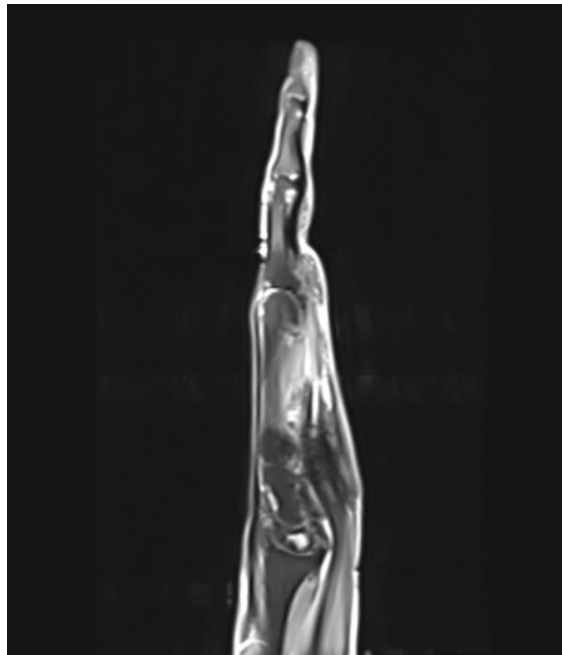


Figure 1b. Hyperintense appearance of the same area on the proton density sequences.

Discussion

Forty-six-year-old female patient with RA who admitted to the outpatient clinic with the complaints of pain, swelling and limitation of ROM in the left wrist was diagnosed as KD. KD is occasionally associated with medical conditions including trauma, coagulation disorders, scleroderma, septic emboli, sickle cell disease, systemic lupus erythematosus, as well as systemic corticosteroid use [4, 5]. There was no history of trauma in the detailed anamnesis of our patient. In literature, there was

only a case report with lunate bone ON in the RA patients who are not using corticosteroids [6]. Glucocorticoid-induced ON is usually seen in long-term and high-dose use, but has also been reported after short-term and intra-articular injection [7]. Our patient has been using low dose corticosteroid for 9 months, but there was no history of intraarticular steroid injection in the anamnesis. The patient had hemodialysis history due to chronic renal failure. Until now, there have been only three published reports of KD in hemodialysis patients [8, 9]. The causal relationship between dialysis treatment and development of KD was not clarified in these previous three cases, although damaged bone remodeling was suggested [9, 10]. In one of them, KD was suggested to develop due to impaired arterial circulation and secondary to venous drainage impairment as a consequence of radiocephalic AV fistula formation [10]. Our patient had brachiocephalic AV fistula. For this reason, the radiocephalic AV fistula was not considered as a risk factor in this case. Intermittent heparinization during hemodialysis is thought to be related to the development of KD by triggering the revascularization process which causes lunate bone collapse [8, 11]. This may be a risk factor for our patient. However, there were several risk factors for KD in our patient; we believe that the main risk factor was corticosteroids. In patients with RA followed up at physical medicine and rehabilitation outpatient clinics, lunate bone ON can be easily missed because in most cases wrist pain already accompanies the disease. A different pathology should be suspected in the presence of pain persisted locally in one wrist in the patients who are in the remission with RA. In cases where direct radiographic is not sufficient to diagnose, MRI is useful for differential diagnosis of fractures, arthritis and other pathologies as well as early diagnosis and treatment [1].

As a result, it is useful to consider lunate bone ON in the differential diagnosis of wrist pain, even if the absence of hemodialysis history in the RA patients who are using corticosteroids.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Fontaine C. Kienböck's disease. *Chir Main* 2015;34:4-17. <https://doi.org/10.1016/j.main.2014.10.149>

2. Rizzo M, Urbaniak JR. Osteonecrosis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al. Seventh ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology Volume II*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;1812-1828.
3. Breitensteher JM, Gaebler C. Trauma of the wrist. *European J Radiol* 1997;25:129-139. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(97\)00048-X](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(97)00048-X)
4. Desy NM, Bernstein M, Harvey EJ, Hazel E. Kienböck's disease and juvenile idiopathic arthritis. *McGill J Med* 2011;13:8-13.
5. Beredjikian PK. Kienböck's disease. *J Hand Surg Am* 2009;34:167-175. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2008.10.012>
6. Mok CC, Wong RW, Lau CS. Kienböck's disease in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:796-797.
7. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* 2012;41:183-190. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9580-0>
8. Kang GW, Lee DY, Lee YH, Ahn KS, Kim SK, Lee IH. Kienböck's disease associated with radiocephalic fistula formation in a patient with end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2013;17:648-651. <https://doi.org/10.1111/hdi.12048>
9. Edmunds I, Harvey FJ. Bilateral Kienböck's disease in a patient on haemodialysis. *Aust N Z J Surg* 1998;68:304.
10. Yamada S, Eriguchi R, Toyonaga J, Taniguchi M, Fujimi S, Tsuruya K. Kienböck's disease: Unusual cause of acute onset wrist pain in a dialysis patient. *Intern Med* 2011;50:467-469.
11. Irisarri C. Aetiology of Kienböck's disease. *J Hand Surg Br* 2004;29:281-287. <https://doi.org/10.1016/j.jhsb.2004.01.006>

Güncel polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanıdaki 'yeniler' ve 'yineler'

'Updated' and 'reiterated' views in diagnosis according to recently published guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome

Erkan Alataş, Derya Kılıç, Tolga Güler

Gönderilme tarihi:12.05.2019

Kabul tarihi:30.07.2019

Özet

Reprodüktif çağda %10-13'lere kadar yüksek oranlarda görülen Polikistik Over Sendromu (PKOS) önemli bir toplum sağlık sorunudur. Sendromun heterojen yapısı nedeniyle kimi hastada reprodüktif, kimi hastada metabolik bozukluklar ön plana çıkmakta ve tedavi modaliteleri kişiden kişiye ve uygulayıcı hekime hatta branşlara göre farklılık gösterebilmektedir. Halbuki PKOS olgularının tanı ve yönetiminde ideal olan uluslararası kabul görmüş tanı ve tedavi kriterlerini içeren ve bireysel farklılıkları gözardı etmeyen rehberlerin oluşturulmasıdır. Bir çok dernek ve kuruluşun kendi bakış açılarıyla tanımlamaya çalıştığı PKOS'un daha objektif ve detaylı tanımlanması amaçlanarak 'European Society of Human Reproduction and Embriology' (ESHRE) ve 'American Society of Reproductive Medicine' (ASRM) nin de ortaklık ettiği '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi' (2018 PKOS Rehberi) yakın tarihte yayınlanmıştır. Bu rehberde birçok "yeni" nokta belirtilirken, bazı eski bilgiler ise "yine" vurgulanmaya devam etmiştir. PKOS reprodüktif (irregüler menstruel sikluslar, hirsutizm, infertilite, gebelik komplikasyonları, vb), metabolik (insülin rezistansı, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, vb), psikolojik (anksiyete, depresyon, vücut algı bozuklukları, seksüel fonksiyon bozuklukları, yeme bozuklukları vb) özellikleri ile multisistemik bir hastalıktır. Bireysel bileşenler üzerinden düşünüldüğü zaman belirgin klinik varyasyon göstermesi tanı ve tedavide farklılıklarla sonuçlanmaktadır. Bu durum ise gecikmiş tanı ve yetersiz bakıma yol açabilmektedir. Bu anlamda 2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberinin eski rehberlerden farklı olarak gündeme getirdiği net tanımlamalar ve pratik öneriler ile olguların değerlendirilmesi ve yönetimindeki standardizasyonun sağlanması için önemli bir adım olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, amenore, obezite, insülin direnci.

Alataş E, Kılıç D, Güler T. Güncel polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanıdaki 'yeniler' ve 'yineler'. Pam Tıp Derg 2019;12:595-602.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an important public health problem that can have a high prevalence as 10-13%. This syndrome has a heterogeneous nature and may present either with reproductive or metabolic problems in different women. The treatment modalities therefore may differ among patients and also for distinct specialties. However, the ideal approach should consist of standardized diagnostic criteria and the therapeutic applications should consider individual disparities. 'International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome' has been recently published. This guideline includes views of various groups and societies, and defines PCOS more objectively and exhaustively. This consensus guideline states some new perspectives along with reiterating several other facts. PCOS is a multisystem disease consisting of reproductive (irregular menstrual cycles, hirsutism, infertility, pregnancy complications, etc.), metabolic (insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular disorders, etc.), and psychological (anxiety, depression, body dysmorphic disorder, sexual function problems, eating disorders, etc.) aspects. Individual disparities result in different diagnostic and therapeutic approaches. With respect to the heterogeneous nature of the syndrome, this new consensus guideline that brings new and more objective definitions along with practical recommendations, has an important value to further improving evaluation and management standards of the syndrome.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, amenorrhea, obesity, insulin resistance.

Alataş E, Kılıç D, Güler T. A glimpse at the recently published guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Pam Med J 2019;12:595-602.

Erkan Alataş, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: erkanalatas@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6423-5106)

Derya Kılıç, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: deryakilic.md@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8003-9586) (Sorumlu yazar)

Tolga Güler, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: tolgaguler@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6673-8604)

Giriş

Etnik farklılıklar göstermekle birlikte reproduktif çağda %10-13'lere kadar yüksek oranlarda görülen Polikistik Over Sendromu (PKOS); reproduktif, metabolik ve psikolojik etkileri ile önemli bir toplum sağlık sorunudur [1]. Ancak bu olguların büyük çoğunluğu ya hiç tanı alamamakta ya da geç veya yanlış tanı ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu duruma yol açan başlıca sebepler; hastalığın halen standart tanısının olmaması, anlamlı klinik heterojenite izlenmesi, etnik farklılıklar ve yaşam süresi boyunca hastalığın seyirinde belirgin klinik varyasyon izlenmesidir.

Tanım

PKOS patofizyolojisinin tam olarak bilinmemesi ve yaygın etnik farklılıklar olması uluslararası ortak tanı kriterlerinin konulmasını zorlaştırmaktadır. Evrimsel bakış açısıyla PKOS'un sağkalım üzerinde pozitif etki yapan bir varyasyon olabileceği bile öne sürülmektedir [2]. Sendromun heterojen yapısı nedeniyle kimi hastada reproduktif, kimi hastada metabolik bozukluklar ön plana çıkmakta ve tedavi modaliteleri kişiden kişiye ve uygulayıcı hekime hatta branşlara göre farklılık gösterebilmektedir.

Halbuki PKOS olgularının tanı ve yönetiminde ideal olan, uluslararası kabul görmüş tanı ve tedavi kriterlerini içeren ve bireysel farklılıkları gözardı etmeyen rehberlerin oluşturulmasıdır.

Tarihçe

Stein ve Leventhal; ilk kez 1935 yılında sendromun tanı kriterlerini organize ederek sundukları yazılarında menstrüel düzensizlik, hirsutizm ve çok sayıda küçük folikül içeren overlerin birlikteliğini belirtmişler ve bu olguların tedavisinde kama rezeksiyonun yeri olabileceğini öne sürmüşlerdir [3, 4].

Takip eden çeşitli tanımlamalardan sonra 1990 yılında "National Institute of Health/ National Institute of Child Health and Human Development" (NIH/NICHD) kriterlerinde belli hastalıkları dışlamak suretiyle PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin menstrüel disfonksiyon ile beraberliğinin gerekli olduğu belirtilmiştir [3]. Önemli olarak, bu kriterlere göre polikistik over görüntüsünün tanısal bir değeri bulunmamaktadır.

2003 yılındaki Rotterdam ESHRE/ASRM toplantısında gelişen ultrasonografik teknoloji de tanı kriterlerine dahil edilmiştir. 2004 Rotterdam kriterleri (oligomenore/ amenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, ultrasonografide overlerde polikistik görünüm) olarak bilinen bu tanı kriterleri de değişik hasta fenotiplerini ihtiva etmesi, hiperandrojenemisi olan ve olmayan hastaların aynı grupta değerlendirilmesi nedeniyle eleştirilmiştir.

2006 yılında sadece hiperandrojenemik vakaların PKOS tanısı alabileceğini belirten "Androgen Excess Society" (AES) kriterleri öne sürülmüştür.

Bir çok dernek ve kuruluşun kendi bakış açılarıyla tanımlamaya çalıştığı PKOS'un daha objektif ve detaylı tanımlanmasının açık bir gereklilik olması bilgisiyle çok yakın tarihli olarak 'European Society of Human Reproduction and Embriology' (ESHRE) ve 'American Society of Reproductive Medicine' (ASRM)'nin de ortaklık ettiği '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi' (2018 PKOS Rehberi) yayınlanmıştır. Birçok "yeni" nokta belirtilirken, bazı eski bilgiler ise "yine" vurgulanmaya devam etmiştir [5]. Bu yayının amacı PKOS tanı ve değerlendirmesindeki bu güncel rehberin "yeni"ler ve "yine"ler açısından detaylı olarak irdelenmesidir.

Patofizyoloji

Mendeliyen özellikte geçiş gösterilememiş ancak ailevi yatkınlık olması nedeniyle PKOS'un genetik geçişli multisistemik bir hastalık grubu olduğu öne sürülmüştür [6]. PKOS patofizyolojisinin temelinde insülin rezistansının önemi bilinmektedir. Birçok hastada karbohidrat metabolizma bozukluğunun mevcudiyeti ve overlerin insülinin tetiklediği androjen sentezine aşırı duyarlı olması bu bulguları desteklemektedir [7, 8]. Ancak insülin rezistansının tam olarak hangi yolaklar ile ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenemiye neden olduğu kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalığın ayrılmaz parçasının ise hiperandrojenizm olduğu öne sürülmektedir. 'American Association of Clinical Endocrinologists' (AACE) ve 'Androgen Excess Society' (AES) insülin rezistansının şu etkilerle PKOS özelliklerine neden olabileceğini belirtmektedirler: Overyan androjen üretiminin stimülasyonu; LH ile tetiklenen androjen sentezinin kuvvetlendirilmesi; hepatik seks

hormon bağlayıcı globulin' (SHBG) sentezinin azalması ve dolayısıyla serbest androjenlerin etkisinin potansiyelize edilmesi; IGF-1 artışı ile androjen sentezinin stimülasyonu; midantral folikül aresti gelişimine katkıda bulunarak ovulatuvar disfonksiyonun ortaya çıkması.

Temel üç kriter; ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi

PKOS tanısında en çok kullanılan ve rehberler içerisinde kendine en çok yer edinmiş olan kriterler "Rotterdam Kriterleri" olarak bilinen 2004 yılında yayınlanmış olan ESHRE/ASRM kriterleridir [9]. Buna göre sıradaki 3 parametreden en az 2 tanesinin

birlikte bulunması gerekmektedir: klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm; oligoovulasyon veya anovulasyon; polikistik overlerin varlığı. AES kriterleri ise daha fazla patogeneze odaklı bir yaklaşım ile hiperandrojenizm üzerine odaklanarak polikistik over görünümünün etkisini azaltmaya çalışmıştır [10]. İlk tanımlanmış olan NIH/NICHD kriterlerinde ise klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile beraber menstrüel disfonksiyonun beraber olması gerektiği öne sürülmüştür. Bu üç önerinin özeti Tablo 1'de sunulmuş ve aşağıda 2018 uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanı kriterleri eski rehberler ile karşılaştırılarak irdelenmiştir [5].

Tablo 1. PKOS tanısında önerilen farklı tanısal kriterler.

NIH/NICHD	ESHRE/ASRM 2004 (Rotterdam kriterleri)	AES 2006
•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm	•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm	•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
•Menstrüel disfonksiyon	•Oligoovülasyon veya anovülasyon •Polikistik over görüntüsü	•Ovaryan disfonksiyon ve/veya polikistik overler
Her ikisi de beraber bulunmalı	En az iki tanesi bulunmalı	Her ikisi de beraber bulunmalı
Tüm kriterlerde diğer hormonal nedenler ve hastalıklar ekarte edilmiş olmalıdır.		

A. Ovulatuvar disfonksiyon

PKOS'un tüm gruplarca sabit tanı kriteri olan ovulatuvar disfonksiyon ve bunun neticesinde oluşan menstrüel düzensizlikler birçok olgunun major başvuru nedenidir. Ancak özellikle hiperandrojenemik olgularda düzenli siklulara %10-15 anovulasyonun eşlik edebileceği gözardı edilmemelidir. Bununla beraber reproduktif dönemin başlangıç ve sonunda fizyolojik değişiklikler ovulatuvar disfonksiyon ile karıştırılabilir. Bu nedenle, adolesanlarda ovulatuvar disfonksiyon tanısının hangi yaşta konulacağı tartışmaya açık bir konu olmaya devam etmiştir. Üreme çağındaki kadınlarda siklus uzunluğu için de farklı görüşler mevcuttur. Örneğin AACE-AES 2016 önerilerinde >35 gün siklus uzunluğunun kronik anovulasyonu işaret ettiği ve ileri test gerekmediği belirtilmektedir. Ancak daha hafif düzensizliklerin (32-35 gün) ovulatuvar disfonksiyon için değerlendirilmesi önerilmektedir [6].

Normal luteal fonksiyonun dökümantasyonu için ise yine literatürde farklı öneriler mevcuttur. AACE-AES 2016 önerilerinde midluteal tek

ölçümde >7 ng/ml veya 3 tekrarlayan ölçümde toplamda >15 ng/ml progesteron değerinin kullanılması önerilmektedir. Tüm bu önerilerin pratik uygulamasında ise AES oligomenore tanımı için 35 gün ve üzerindeki siklus uzunluğunu kesim değeri olarak önermekle birlikte, adolesan dönemde 40 güne kadar siklus uzunluğunun normal olabileceğini belirtmektedir. ACOG ise 2018 yılındaki önerilerinde menstrüel hikayenin açık şekilde oligoovulasyonu işaret etmediği olgularda midluteal >3 ng/ml progesteron değerinin ovulasyon varlığı için (ovulasyon kalitesinden bağımsız olarak) kullanılabileceğini söylemektedir. Bununla birlikte ACOG önerilerinde oligo-anovulasyon için açık bir şekilde tanımlanmış ve değişik yaş gruplarına göre adapte edilmiş bir menstrüel siklus uzunluk sınırı belirtilmemiştir.

İşte 2018 PKOS rehberi yeni olarak tüm bu yukarıda bahsedilen tartışmalı konulara daha net ve objektif kriterler getirmektedir [5]. Bu rehberde irregüler menstrüel siklusların tanımı için aşağıdaki öneriler yapılmıştır;

- Menarş sonrası ilk yılda normaldir.

- Menarş sonrası 1-3 yıl arasında, 21 günden kısa veya 45 günden uzun olarak,
- Menarş sonrası 3. yıldan itibaren perimenopoza kadar 21 günden kısa veya 35 günden uzun (veya senede 8 siklustan az),
- Menarş sonrası 1. yıldan itibaren her hangi bir siklusun 90 günden uzun sürmesi ve/veya
- 15 yaşı itibariyle veya telarş sonrası 3 yıl itibariyle primer amenore izlenmesi olarak tanımlanmıştır.

Bu bilgiler ışığında adölesan dönemde tanı kriterlerine tam uymayan ancak PKOS özellikleri gösteren kızlarda, değerlendirmenin ileride tekrarlanarak (menarş sonrası 8 yıl) tanının kesinleştirilmesi önerilmektedir. Ovulatuvar disfonksiyon regüler siklusa eşlik edebilir. Bu nedenle ovulasyonun konfirme edilmesine ihtiyaç duyulan olgularda serum progesteron ölçümlerinin yapılması önerilmektedir.

B. Hiperandrojenizm

PKOS tanı kriterlerinde kullanılan hiperandrojenizm biyokimyasal ya da klinik olarak sınıflandırılabilir. Ancak biyokimyasal hiperandrojenizmin tanımlanmasında kullanılacak laboratuvar yöntemlerinin birçoğunun güvenilirlikleri sorgulanmaktadır. Bunun yanında hangi androjenlerin ölçülmesi gerektiğine yönelik farklı öneriler ve yaklaşımlar mevcuttur. Biyokimyasal hiperandrojenemi tanısında kullanılacak parametreler şunlardır; '*calculated bioavailable testosterone*', '*calculated free testosterone*' ve '*free androjen indeksi*' (FAI). PKOS olgularının %30 kadarında Dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) yüksekliği olabileceği bilinmekle birlikte bunun tanısız katkısı ve izole DHEAS yüksekliğinin klinik önemi hakkında kesin bir görüş bulunmamaktadır.

Uzun zamandır serbest testosteron ölçümünün androjen fazlalığını göstermede total testostere göre daha sensitif olduğu bilinmektedir [7]. Ancak serbest testosteron ölçümünde analog radyoimmünoassaylerin (RIA) güvenilir olmadığı bilinmekte ve "*equilibrium dialysis technique*" kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu teknik ise her laboratuvarında bulunmamaktadır. Bu tekniğin kullanılmadığı koşullarda ise genellikle hesaplanan serbest testosteron değerinin

kullanılması önerilmektedir. İlginç olarak son yıllarda en güvenilir ölçüm olarak '*Liquid Chromatography/ Liquid Chromatography Mass Spectrometry*' (LC/LCMS) vurgulanmaya başlanmakla birlikte AACE-AES 2016 önerilerinde hassas pürifikasyon tekniklerinin kullanıldığı RIA yöntemlerinin de karşılaştırılabilir derecede güvenilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Dolayısıyla serbest testosteronun "*equilibrium dialysis technique*" ile ölçülemediği veya LC/LCMS imkanının bulunmadığı olgularda bu hassas pürifikasyon yöntemleri sonrası RIA ile total testosteron ölçümü ve SHBG ile serbest testosteron hesaplanması da kabul edilebilir olarak gözükmektedir.

2018 PKOS rehberi önerilerinde androjen ölçümleri için optimal zamanın erken foliküler dönem olduğu ve eğer oral kontraseptif kullanımı mevcutsa bunun kesilmesinden en az 3 ay sonra ölçüm yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca biyokimyasal hiperandrojenizmin tanısında total veya serbest testosteron seviyelerini tutarlı olarak gösteren direkt bir test olmadığı hatırlatılmaktadır (radyoimmünoassay ve kemiluminesans assay). 2018 PKOS rehberi önerilerinin getirdiği en önemli sıkıntılardan birisi burada ortaya çıkmaktadır. Total testosteron ölçümü için de en güvenilir olarak tanımlanan yöntem LC/LCMS olarak belirtilmektedir. Dolayısıyla bu öneriler ışığında yukarıdaki yöntemlerin kullanılmadığı durumlarda biyokimyasal hiperandrojeneminin duyarlı bir şekilde tespiti mümkün gözükmemektedir. Bu durum özellikle klinik hiperandrojenemisi olmayan olgularda önemli bir tanısız sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. 2018 PKOS rehberi önerilerinde de androstenedion ve DHEAS ölçümünün klinikteki faydası oldukça sınırlı olarak bildirilmekte ve total veya serbest testosteronun normal saptandığı olgularda androstenedion ve DHEAS ölçümünün düşünülebileceği belirtilmektedir. Kendinden önceki diğer tüm önerilerde olduğu gibi 2018 PKOS rehberinde de yine gerekli olgularda adrenogenital sendrom ekartasyonu için 17-hidroksi progesteron ölçümü önerilmektedir [5].

2018 PKOS rehberi önerilerinde yine doğrudan testosteron ölçümlerinin güvenilir olmadığı belirtilmekte ancak kullanılmaması gerektiği şeklinde net bir öneri bildirilmemektedir. İleri çalışmalar ile testosteron ölçümünün

standardize edilmesi gerektiği şeklinde ucu açık bir ifade yer almaktadır. Bununla birlikte “*free androgen index (FAI)*” hesaplamasının sıkça kullanıldığına vurgu yapılmakta ve biyokimyasal hiperandrojenemi değerlendirmesinde “*calculated free testosterone*” veya *FAI* hesaplanmasının kullanılması önerilmektedir. Ancak ilk tercih olarak hangisinin önerildiği net bir şekilde belirtilmemektedir. Tüm bu değerlendirmenin sonucunda biyokimyasal hiperandrojenemi değerlendirilmesinde acil bir şekilde optimizasyon ve standardizasyona ihtiyaç duyulduğu aşikardır [5].

Her üç tanısıl kriter sisteminde de bulunan klinik hiperandrojenizmin değerlendirilmesi ise başka bir tartışmalı konudur. Klinik hiperandrojenemi değerlendirilmesinde farklı klasifikasyon sistemlerini öneren araştırmacılar da mevcuttur [11, 12]. Genel olarak bir çok yönergede hirsutizm, alopesi ve aknenin klinik hiperandrojenemi için aşikar belirtiler olduğu vurgulanmaktadır. Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorunun 5’in üzerinde olduğu olgularda PCOS prevalansının %70’in üzerinde olduğu gösterilmiştir [13]. Özellikle Rotterdam kriterleri sonrası bu belirti ve bulguların adölesan dönemdeki değeri de tartışmaya açılmıştır. AES’in bu konudaki görüşü adölesan dönemde sadece hirsutizmin dikkate alınması ve akne varlığının tanısıl anlamda kullanılmaması yönündedir. Yine de adölesan dönemdeki şiddetli veya tedaviye yanıtız aknenin ileride %40 olguda PKOS gelişimi ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür [14]. Hirsutizm için ise neredeyse tüm kaynaklarda önerilen modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) ölçeğidir. Ancak mFG ölçeğinin yetişkin kadınlar için geliştirilmiş olması, bunun adölesanlarda kullanımının etkinliğinin de tartışma konusu olmasına sebep olmuştur. Bu nedenle adölesan grupta biyokimyasal hiperandrojeneminin daha önemli hale geldiği AES tarafından belirtilmektedir.

2018 PKOS rehberi önerilerinde fizik muayenede hirsutizm ve akne varlığına dikkat çekilmekle birlikte AACE-AES önerilerinden farklı olarak fizik muayenede virilizasyon (erkek tipi kellik, ses kalınlaşması, klitoromegali) veya maskülenizasyon bulgularının değerlendirilmesi gerekliliği üzerinde de durmaktadır. Adölesanlarda akne ve alopesi değerlendirmesi için bir standardizasyon mevcut olmadığını yeniden belirtmektedir. Bu rehberde hirsutizm

değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntem olan mFG skorlamasının kabul edilen normal üst sınırlarının ise toplumdan topluma farklılık gösterdiği yeniden vurgulanmaktadır. Ancak bu farklılıklar için detaylandırılmış bir ölçek sunulmamaktadır. 2018 PKOS rehberi önerilerinde klinik hiperandrojenemi için önerilen mFG skoru $\geq 4-6$ olarak belirtilmektedir [5].

C. Polikistik over morfolojisi

Polikistik over (PKO) görünümü sendrom için ilk tanımlanan bulgulardan birisi olmasına rağmen tanı kriterleri içerisinde en çok tartışmaya yol açan kriter olmuştur. AES kriterlerinin getirdiği en önemli yeniliklerden birisi PKO görünümünün tanısıl değerini oldukça azaltmasıdır. Öyle ki kendinden önceki Rotterdam kriterlerine göre oligomenoresi olan PKO görüntüsüne sahip bir kadın PKOS tanısı alabiliyor iken AES’e göre bu tanı konulamamaktadır. Aslında PKO görünümü sadece Rotterdam kriterlerinde ön plana çıkarılan bir parametre olmuştur (kendisinden önceki NIH/NICHD kriterlerinde de PKO görünümü tanısıl kriterler içerisinde bulunmamaktadır). PKO görüntüsünün tanısıl değeri yanında PKO görüntüsünün tanımı da zaman içerisinde oldukça tartışılan bir konu olmuştur. Rotterdam kriterlerinde PKO görünümü şu şekilde tanımlanmaktadır; tüm over içerisinde 2-9 mm çaplı en az 12 folikül varlığı veya 10 mL üzerindeki over hacmi; bu ölçümler esnasında over içerisinde büyümekte olan folikül bulunması ölçümleri geçersiz kılacaktır [9]. Ancak bu tanımlama birçok açıdan tartışmaya açık olmuştur (örneğin teknik faktörler, yaşa bağlı değişimler, adölesanlardaki aşırı tanı eğilimi ve yetersiz kanıt desteği). Bu tanımlamaya en büyük eleştiri 2014 yılında içinde AES’in de olduğu grup tarafından yapılmış ve tanı için folikül sayısı kriteri 25’e yükseltilmiştir [15]. Bu modifikasyonda over hacmi için olan 10 mL sınırı değiştirilmemiştir. Yeni teknoloji ultrason cihazları ile ölçülebilen folikül sayısındaki değişim bu modifikasyonun altında yatan gerekçe olarak öne sürülmüştür. Değişen teknoloji ile over hacminin ölçümünün ise farklılık göstermediği belirtilmiştir. 2014 yılındaki bu modifikasyondaki en önemli eksiklik ise farklı popülasyonlarda veya adölesan ve ileri yaş grubunda folikül sayısında farklı kesim değerlerinin belirtilmemiş olmasıdır. Bu nedenle klinisyenlerin kendi kullandıkları teknolojilere hakim olmaları ve tanısıl sınırları buna göre göz

önünde bulundurmaları gerekmektedir. AACE-AES önerilerinde optimal PKO morfolojisi değerlendirmesinde en az 8mHz problemlerin kullanılması önerilmektedir. İğinci olarak 2018 tarihli "ACOG Practice Bulletin" içerisinde ise halen Rotterdam kriterlerinde önerilen 12 folikül sınırı kullanılmaktadır. Adölesan kızlarda büyük multifoliküler overler sıklıkla izlenebildiğinden AACE-AES 2016 önerilerinde 17 yaş altında ultrasonun PKOS tanısında ilk basamakta kullanılmasının uygun olmadığı şeklinde nispeten hafif bir yorum bulunmaktadır.

2018 PKOS rehberi önerilerinde ise yeni olarak PKO morfolojisi hakkında daha önce rutinde kullanıma sokulmamış belirgin değişiklikler yapılması önerilmiştir [5]. Bu değişikliklerin en göze çarpanları şunlardır;

- Menarştan 8 yıl sonrasına kadar PKO morfolojisi değerlendirilmesi önerilmemektedir. Bu oldukça keskin ve sınırlayıcı bir öneri olarak dikkati çekmektedir ve dikkat edileceği üzere örneğin 13 yaşında menarş olmuş bir genç kız için 21 yaşına kadar uzamaktadır.

- Yaşa bağlı yeni kesim değerleri belirlenmesi gerektiği vurgulanmış ancak bir tanımlama yapılmamıştır.

- Rotterdam kriterlerinde 12 olan folikül sayısı yeni teknoloji problemler için (8MHz transvajinal) 20 veya üzeri olarak revize edilmiştir. Ovaryan volüm için ise $\geq 10\text{cm}^3$ sınırı devam etmektedir.

- Transabdominal bakıda veya eski teknoloji prob kullanımında ise folikül sayısından ziyade ovaryan volüm dikkate alınması önerilmiştir ($\geq 10\text{cm}^3$).

D. AMH ölçümü

Anti-Müllerian hormon (AMH), sadece preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan "Transforming growth factor-beta (TGF- β)" ailesine ait bir polipeptiddir. Aynı zamanda erkeklerde embriyogenezde müllerian kanalın involüsyonundan sorumludur. AMH, PKOS hastalarında ovulatuvar disfonksiyonu tanımlamak amacıyla alternatif bir marker olarak öne sürülmüştür ve bunun fazlası olarak PKOS patogenezi ve farklı PKOS fenotiplerini öngörebileceği düşünülmüştür [16]. PKOS hastalarında kontrollere göre AMH düzeyleri yüksek saptanmıştır ancak mevcut literatür oldukça

heterojendir [17]. Yaşa göre belirlenmiş cut-off değerleri mevcut değildir. Önceki referans ve rehberlerde AMH kullanımına yönelik net bir öneri bulunmamaktadır. İğinci olarak AACE-AES 2016 önerilerinde yeterli overyan ultrason yapılamadığı durumlarda artmış AMH değerinin ($>4,5\text{ ng/mL}$) PKO morfolojisi yerine kullanılabilmesi belirtilmektedir.

2018 PKOS rehberi önerilerinde, serum AMH seviyelerini PCOS tanısında tek bir test olarak ya da PKO morfolojisini belirlemede alternatif bir test olarak kullanılmasını destekleyecek elimizde yeterli veri olmadığı vurgulanmaktadır. Yaşa ve etnisitelere göre belirlenmiş eşik değerlere, daha hassas standardize edilmiş ölçümlere ihtiyaç duyulduğu belirtilmekte ve AMH ölçümünde bu eksikliklerin giderilmesi durumunda ileride PKO morfolojisi tayininde daha önemli hale gelebileceği vurgulanmaktadır [5].

E. Etnik varyasyonlar

Farklı etnik gruplarda ve coğrafi bölgelerde, PKOS prevalansı ve klinik özellikleri farklılık göstermektedir. Etnik varyasyonlar kılavuz önerilerinin PKOS tanı ve yönetiminde adaptasyonunu gerektirmektedir.

2018 PKOS rehberine göre [5]:

- Beyaz ırkta rölatif olarak hafif fenotip izlenir.

- Beyaz ırkta özellikle Kuzey Amerika ve Avustralya'da vücut kitle indeksinin (VKİ) daha yüksek olduğu izlenir.

- Orta Doğu, Hispanik ve Akdeniz kökenli kadınlarda daha ciddi hirsutizm izlenir.

- Güneydoğu Asya ve Avustralya yerlilerinde artmış santral obezite, insülin rezistansı, diyabet, metabolik riskler ve akantoz izlenir.

- Doğu Asyalılarda düşük VKİ ve daha hafif form hirsutizm izlenir.

- Afrikalılarda daha yüksek VKİ ve metabolik özellikler izlenir.

Buna göre hastaların bireysel değerlendirmesinde diyet ve yaşam tarzı farklılıkları da göz önünde bulundurularak rehberlerin etnik ve coğrafi varyasyonlar göz önüne alınarak tekrar yorumlanması gerekmektedir. Ancak halen değişik etnik varyasyonlara göre standardize edilmiş klinik

hiperandrojenemi değerlendirmesinde yardımcı olabilecek bir ölçek tanımlanmış değildir.

Sonuç olarak, PKOS reproduktif (irregüler menstrüel sikluslar, hirsutizm, infertilite, gebelik komplikasyonları vb), metabolik (insülin rezistansı, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar vb), psikolojik (anksiyete, depresyon, vücut algı bozuklukları, seksüel fonksiyon bozuklukları, yeme bozuklukları vb) özellikleri ile multisistemik etkileri olan önemli bir toplum sağlık sorunudur. Ayrıca reproduktif çağda en sık izlenen endokrinopatidir. Bireysel komponentler üzerinden düşünüldüğü zaman belirgin klinik varyasyon göstermesi tanı ve tedavide farklılıklarla sonuçlanmaktadır. Bu durum ise gecikmiş tanı ve yetersiz bakıma yol açabilmektedir. Uzun süredir standardize edilmiş uluslararası bir rehber ihtiyacı duyulduğu aşikardır. Bu anlamda 2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberinin eski rehberlerden farklı olarak gündeme getirdiği net tanımlamalar ve pratik öneriler ile olguların değerlendirilmesi ve yönetimindeki standardizasyonun sağlanması için önemli bir adım olduğu düşünülmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31:2841-2855.
2. Ünlütürk U, Sezgin E, Yildiz BO. Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome: Part 1. *Fertil Steril* 2016;106:33-41. <https://www.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.010>.
3. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:555-558. <https://www.doi.org/10.17219/acem/61987>
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
5. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS), Monash University, Melbourne Australia 2018. monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline. 2018:1-201
6. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-58.
7. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-Part 1. *Endocr Pract* 2015;21:1291-1300. <https://www.doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
8. Asagami T, Holmes TH, Reaven G. Differential effects of insulin sensitivity on androgens in obese women with polycystic ovary syndrome or normal ovulation. *Metabolism* 2008;57:1355-1360. <https://www.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.002>
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25. <https://www.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245. <https://www.doi.org/10.1210/jc.2006-0178>
11. Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1999;71:319-322.
12. Geithövel F, Rabe T. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS)—an extended critical analysis. *Reprod Biomed Online* 2007;14:522-535.
13. Yildiz, B.O, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*, 2010;16:51-64. <https://www.doi.org/10.1093/humupd/dmp024>
14. Borgia F, Cannavò S, Guarneri F, Cannavò SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol* 2004;84:201-204. <https://www.doi.org/10.1080/00015550410023248>
15. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014;20:334-352. <https://www.doi.org/10.1093/humupd/dmt061>

16. Cassar, S, Teede HJ, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Mullerian hormone: Role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:899-906. <https://www.doi.org/10.1111/cen.12557>
17. Iliodromiti, S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3332-3340. <https://www.doi.org/10.1210/jc.2013-1393>

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 12

Sayı/No: 3

Eylül/Semptember 2019

YAZAR İNDEKSİ (Cilt 12, 2019)

YAZAR İSMİ

Abidin Erdal
Ahmet Baki Yagcı
Ahmet Ergin
Ahmet Esat Kiter
Ahmet Fahir Demirkan
Ahmet Nadir Aydemir
Ajlan Tukun
Ali Çağdaş Yörükoğlu
Ali Ersin Zümrütbaş
Ali Kitiş
Alp Akman
Alparslan Ünsal
Alper Fehmi Gündüz
Alptekin Gürsoy
Alten Oskay
Asiye Kartal
Aslı Kavaz Tufan
Aslı Mete
Aslı Nar
Asuman Kaftan
Ata Bora Ayna
Atakan Comba
Atakan Yılmaz
Atike Gökçen Demiray
Atilla Elhan
Aydın Demiray
Aydın Talip Yıldıoğan
Ayhan Atıgan
Ayhan Deviren
Ayhan Gazi Kalaycı
Aykut Başer
Ayla Çağlıyan Türk
Aysun Gönderen
Aysun Özşahin
Aysun Toraman
Ayşe Çırakoğlu
Şükriye Yılmaz
Seda Ekizoğlu
Yelda Tarkan Argüden
Ayşe İpek Akyüz Ünsal
Ayşe Sarsan
Ayşen Buket Er Urgancı
Ayşen Til

SAYFA NO

281-287, 297-301
157-159
475-484
315-320
61-66, 115-121
61-66, 315-320, 555-559
199-208
61-66, 115-121, 315-320
535-543
115-121
115-121
569-575
49-54
423-431
33-40
371-385
141-147
189-197
423-431
243-249
23-32
321-328
101-106
261-267
199-208
261-267
177-180, 235-241
165-166, 337-341, 369-370
585-590
321-328
535-543
149-155
401-406
457-466
269-279
585-590
585-590
585-590
585-590
569-575
107-114
243-249
93-100

Aziz Gültekin	497-501
Bahadır Çağlar	49-54
Bahar Say	181-183
Bekir Alper Kılıç	61-66
Berna Eren	269-279
Betül Akbay	475-484
Bige Sayın	209-214
Birsen Altay	387-393
Bozkurt Gulek	127-132
Buket Demirci	569-575
Burak Oymak	33-40
Burcu Güven	411-414
Burcu Taşköylü	261-267
Burcu Yüksel	281-287, 289-296
Burçin Köklü Çakır	303-308
Bülent Atik	189-197
Caner Özdemir	475-484
Celal Emre Güneş	83-91
Cengiz Candan	581-584
Cihan Kabukçu	13-22, 329-331
Cuneyd Anil	423-431
Çağdaş Erdoğan	351-355
Çiğdem Gereklioğlu	545-553
Derya Buğdaycı	591-593
Derya Kılıç	329-331, 595-602
Dilek Karaman	545-553
Doğan Dede	209-214
Doğangün Yüksel	497-501
Dursun Dursunoğlu	185-188, 243-249
Duygu Güler	569-575
Eftal Egemen Akbulut	133-140
Emine Doğan	303-308
Emine Kılıç Toprak	33-40, 415-421
Enes Gökler	83-91
Eray Serdar Yurdakul	517-526
Ergin Sağtaş	7-12, 67-76, 157-159, 445-455
Erkan Alataş	595-602
Erkan Çelik	303-308
Erkan Çelik	303-308
Erkan Demirci	445-455
Eser Bulut	77-82
Eser Kalaoğlu	591-593
Esin Oktay	433-443
Esra Eren	321-328
Faruk Pehlivanlı	167-168
Fatih Düzgün	269-279
Fatma Demirbaş	321-328
Fatma Genç	297-301
Fatma Kurtuluş	281-287
Fatma Taneli	269-279
Fatma Ünver	33-40
Feridun Suat Gökçe	55-59
Fettah Eren	177-180, 235-241
Feyzahan Uzun	503-508
Furkan Ufuk	7-12, 157-159, 343-346

Gamze Gököz Doğu	261-267
Gökçe Filiz Atikeler	395-400
Gökhan Kılınç	189-197
Gökhan Pekel	123-126
Gönül Çaltepe	321-328
Gözde Öngün	177-180, 235-241
Gülay Taşdemir Yiğitoğlu	371-385
Gülbahar Korkmaz Aslan	371-385
Gülçin Aydın	167-168
Gülin Tuğba Ongun	41-48
Gülşen Ünlü	577-580
Gülşen Vardar (vefat etmiş)	13-22
Gülten Karaca	181-183
Halil Korkmaz	33-40
Hande Şenol	133-140, 415-421
Hande Usta	115-121
Harun Reşit Güngör	61-66
Hatice Ayça Ata Korkmaz	77-82
Hatice Beyazal Polat	503-508
Hatice Ilgın Ruhı	199-208
Hatice Kuzular	169-175, 329-331
Hüseyin Aksoy	545-553
Hüseyin Fındık	503-508
Hüseyin Gökhan Yavaş	157-159, 343-346
Hüseyin Kaya	561-567
İbrahim Açıkbaş	243-249
İbrahim Hasbey	343-346
İlkay Akmangit	209-214
İlker Akarken	395-400
İlknur Girişgen	133-140, 333-336, 485-495
İmran Kurt Ömürlü	569-575
İrem Bilgetekin	401-406
İrfan Coşkun	55-59
İsmail Doğu Kılıç	343-346
İsmet Parlak	49-54
Kaan Aydos	199-208
Kadriye Karcılı Yalçın	133-140
Kadriye Öneş	23-32
Kadriye Yalçın	333-336
Kamil Gönderen	401-406
Kanay Yararbas	199-208
Kenan Topal	545-553
Mahmut Refik Killi	67-76
İsmet Miraç Çakır	77-82
Mehmet Ali Aslaner	309-314
Mehmet Babür Kaleli	165-166
Mehmet Cindoruk	1-6
Mehmet Erduran	215-224
Mehmet Koray Adalı	93-100, 185-188
Mehmet Yıldız	401-406
Mehmet Yücens	61-66, 315-320, 555-559
Melek Bor Küçükataş	33-40, 415-421
Melike Turan Işık	235-241
Meliz Kurşun	225-233
Meltem Polat	333-336

Memduh Şahin	1-6
Mert Ozen	101-106
Muhammet Arslan	127-132
Murat Akıcı	527-531
Murat Çilekar	527-531
Murat Özban	169-175
Murat Seyit	101-106
Mustafa Aziz Yıldırım	23-32
Mustafa Burak Sayhan	367
Mürselin Güler	591-593
Nagehan Didem Sarı	407-410
Nahide Gökçe Çakır	77-82
Nazmiye Özbakır Acar	457-466
Necmi Baykan	309-314
Nedim Ongun	467-473
Nergiz Zorbozan	395-400
Neslihan Yılmaz	347-350
Neşe Çallı Demirkan	169-175, 333-336
Nevsun Pihtili Tas	161-163
Nihal Büker	61-66
Nihat Demirhan Demirkıran	215-224
Nilgün Özkan Aksoy	303-308
Nilgün Yıldırım	209-214
Nuran Çetin	141-147
Nurdan Paker	591-593
Nurhan Meydan Acımış	475-484
Nurullah Uzuner	475-484
Nusret Ök	61-66, 123-126, 315-320
Oğuz Kılıç	185-188
Okan Alkış	535-543
Oktay Aydın	167-168
Olga Yaylalı	497-501
Osman Alparslan	7-12
Osman Parça	83-91
Ömer Salt	367
Ömer Tolga Güler	595-602
Özgen Kılıç Erkek	33-40
Özgür Dikme	251-259
Özgür Sevinç	93-100
Özgür Yiğiter	315-320
Özlem Bursalı	303-308
Özlem Dikme	251-259
Özlem Elkıran	357-366
Özlem Uluyol	497-501
Özlem Yüce	321-328
Perihan Polattaş	209-214
Pınar Canizci Erdemli	581-584
Pınar Çakmak	7-12, 157-159
Pınar Turhan	581-584
R. Dilhan Kuru	585-590
Ramazan Sabırlı	101-106
Recep Aygöl	177-180
Rıza Umar Gürsu	407-410
Saadet Alan	509-516
Samet Yılmaz	185-188

Saylav Bora	49-54
Selçuk Yüksel	133-140, 333-336, 347-350, 485-495
Selda Demircan Sezer	569-575
Semin Melahat Fenkçi	7-12
Serdar Avunduk	577-580
Serkan Akbulut	127-132
Serkan Değirmenciođlu	261-267, 433-443
Sevinç Can	423-431
Seyhun Kürşat	269-279
Sezai Üstün Aydın	577-580
Sibel Çeliker Uslu	289-296
Sinan Sözütok	127-132
Şenay Topsakal	7-12
Şeniz Öngören	585-590
Şerefnur Öztürk	235-241
Tamer Edirne	457-466
Tarık Şengöz	497-501
Tuğba Eldeş	209-214
Tuğba Solmaz	387-393
Turan Cihan Dülgerođlu	215-224
Türkan Turan	371-385
Ufuk Ergün	181-183
Uğur Yılmaz	475-484
Umut Demireriden	329-331, 337-341, 369-370
Ümit Çabuş	329-331
Veysel Fenkçi	225-233
Volkan Zeybek	33-40, 415-421
Vural Küçükataş	33-40, 415-421
Yalın Tolga Yaylalı	33-40, 415-421
Yasin Özdemir	93-100, 475-484
Yeşim Kınacı Çimen	535-543
Yusuf Özlülerden	351-355
Zeynep Ünlütürk	

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 12

Sayı/No: 3

Eylül/Semtember 2019

2019 yılı içerisinde Pamukkale Tıp Dergisi'ne gönderilen makaleleri değerlendiren hakemlerimiz

A.Gökçen Demiray
Adile Tümer
Ahmet Baki Yağcı
Ahmet Büber
Ahmet Ergin
Ali Çağdaş Yörükoğlu
Ali Ersin Zümrütbaş
Alp Akman
Alper Öztürk
Aslı Kavaz
Aslı Mete
Atakan Comba
Atakan Yılmaz
Aykut Başer
Atatürker Arıkök
Atike Gökçen Demiray
Aylin Yaman
Aysel Kocagül Çelikbaş
Aysun Özşahin
Ayşe Nur inci Kenar
Ayşe Sarsan
Ayşegül Çört
Babür Kaleli
Banu Acar
Bayram Özhan
Beril Doğu
Bayram Özhan
Bengür Taşkırın
Beril Doğu
Beyza Akdağ
Birnur Yılmaz
Burcu Çakaloz
Burcu Hismi
Bürge Kabukçu Başay
Cengiz Candan
Çağatay Öncel
Çağdaş Erdoğan
Deniz İlhan
Deniz Özkan
Diler Aslan
Dolunay Gürses
Ebru Arabacı
Emine Şeker Ün
Ergün Erdem

Erkut Küçük
Esin Avcı
Esin Oktay
Erdoğan Kavlak
Eylem Değirmenci
Eylem Sevinç
Eyüp Avcı
Figen Yılmaz
Furkan Kaya
Furkan Ufuk
Gamze Çapa Kaya
Gamze Gököz Doğu
Gökay Nar
Gökhan Meriç
Gökhan Ozan Çetin
Gökhan Pekel
Göknur Yorulmaz
Gülay Güngör
Gülay Hacıoğlu
Gülhan Kurtoğlu Çelik
Güzin Fidan Yaylalı
Habip Atalay
Hacer Ergin
Hakan Akça
Hakan Alkan
Halil Kocamaz
Hatice Şimşek Keskin
Havva Kaldırım
Hayriye Çakır
Hüseyin Görkemli
Hüseyin Kaya
İbrahim Toprak
İbrahim Türkçüer
İlker Kiraz
İlknur Girişgen
İrfan Kutlar
İsmail Cenk Acar
Kerem Bilsel
Kevser Özdemir
Kürşat Zor
Levent Tök
Levent Tuncay
Mahmut Gökdemir

Matem Tunçdemir
Mehmet Çetinkaya
Mehmet Erduran
Meltem Polat
Mert Özen
Meryem Kürek Eken
Mete Tanır
Muhammed Arslan
Muhammed Raşit Aykota
Muhammet Arslan
Murat Özban
Murat Seyit
Mustafa Cesur
Mustafa Çelik
Mustafa Ünübol
Mustafa Yılmaz
Mutlu Çobanoğlu
Münevver Yılmaz
Nedim Ongun
Nilay Şen Türk
Nevra Alkanlı
Nilay Taş
Nilüfer Emre
Nuray Akkaya
Nurhan Meydan Acımış
Onur Birsan
Onur Tokgün
Osman Zülkif Topak
Oya Topuz
Ozan Çetin
Ömer Tolga Güler
Özal Özcan
Özge Keskin Durdu
Özgür Sevinç
Özgür Tanrıverdi
Özlem Yersal
Özmert Özdemir
Pınar Aslan Koşar
Recep Bekiş
Rukiye Nar
Sabri Barutca
Samet Yılmaz
Samim Özen

Selda Ayça Altıncık
Selim Kadioğlu
Sema Alp Çavuş
Selma Bilgin Tekin
Sibel Öner Yalçın
Sevda Yılmaz
Sinan Çelen
Şenay Topsakal
Tahir Turan
Tuğba Sarı
Tuğçe Toker Uđurlu
Tülay Becerir
Tülay Köken
Uğur Yılmaz
Utku Cenikli
Yılmaz Ay
Ümit Aydođan
Yusuf Özlülerden
Zafer Aybek
Zekiye Melek Küçükatay
Zeynep Alkın

