



KONURALP TIP DERGİSİ

Mart / March 2020
CİLT / VOL: 12 SAYI / ISSUE: 01

KONURALP MEDICAL JOURNAL
ISSN: 1309-3878



Emerging Sources Citation Index Web of Science Core Collection Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini
ERIH PLUS CAS Source Index (CASSI) EMBASE, BASE - Bielefeld Academic Search Engine
HINARI®WHO, CAB Abstracts, Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases,
Nutrition Abstracts and Reviews Series A: Human and Experimental, Protozoological Abstracts,
Sugar Industry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology,
Review of Medical and Veterinary Entomology, Tropical Diseases Bulletin, CINAHL,
Index Copernicus, DOAJ, Socol@r, JournalTOCs, TurkMedline, Türkiye Atıf Dizini

Owner / İmtiyaz Sahibi

- On behalf of Duzce University, Faculty of Medicine, Family Medicine
Assist. Prof. Dr. Zerrin GAMSIZKAN, Duzce University, Faculty of Medicine, Family Medicine, DUZCE

Editor in Chief / Baş Editör

- Assist. Prof. Dr. Zerrin GAMSIZKAN, Duzce University, Faculty of Medicine, Family Medicine, DUZCE

Managing Editor/Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

- Assoc. Prof. Dr. Ali Ramazan BENLİ, Karabuk University, Faculty of Medicine, Family Medicine, KARABUK

Board of Editors / Editörler Kurulu

- Prof. Dr. Idris SAHİN, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology-DUZCE
- Prof. Dr. Okay BAŞAK, Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Family Medicine, AYDIN
- Prof. Dr. Nejat DEMİRCAN, Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Family Medicine, ZONGULDAK
- Prof. Dr. Didem SUNAY, Karabuk University, Faculty of Medicine, Family Medicine, KARABUK

Basic Sciences Section Editors / Temel Bilimler Alan Editörleri

- Assoc. Prof. Dr. Merve ALPAY, Duzce University, Faculty of Medicine, Medical Biochemistry, DUZCE
- Assoc. Prof. Dr. Anzel BAHADIR, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Basic Medical Sciences, Biophysics, DUZCE

Clinical Sciences Section Editors / Klinik Bilimler Alan Editörleri

- Assist. Prof. Dr. Atilla ONMEZ, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medical Sciences, DUZCE
- Assist. Prof. Dr. Hasan SULTANOGLU, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, DUZCE
- Assist. Prof. Dr. Mustafa BOGAN, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, DUZCE
- Assist. Prof. Dr. Zekeriya Okan KARADUMAN, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Medical Sciences, Head of Orthopedics and Traumatology, DUZCE

Page-Setting Editor / Mizanpaj Editörü

- Assist. Prof. Dr. Pınar GOC RASGELE, Duzce University, Faculty of Agriculture and Nature Sciences, Department of Biosystem Engineering-DUZCE

Biostatistics Editors / Biyoistatistik Editörleri

- Assoc. Prof. Dr. Melih Kaan SÖZMEN, Katip Celebi University, Department of Public Health Medicine, IZMIR
- Assist. Prof. Dr. Esra Meltem KOC, Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Family Medicine, IZMIR

International Editorial Members / Uluslararası Editöryal Üyeler

- Prof. Dr. Joseph VARON, MD, FACP, FCCP, FCCM, FRSM, Chief of Critical Care Services, University General Hospital Past Chief of Staff, Professor, Department of Acute and Continuing Care, The University of Texas Health Science Center at Houston, Clinical Professor of Medicine, The University of Texas Medical Branch at Galveston, Professor of Medicine and Surgery, UDEM, UNE, UABC, UAT, Anahuac, UACH, USON, UPAEP – Mexico
- Prof. Dr. Slobodan JANKOVIC, pharmacology, toxicology and clinical pharmacy, specialist of general surgery and clinical pharmacology Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, SERBIA
- Prof. Dr. Mehmet UNGAN, Executive Board Member of WONCA and EGPRN, Family Medicine, Ankara University Medical Faculty-TURKEY
- Prof. Dr. Richard ROBERTS, President of WONCA, Family Medicine, University of Wisconsin School of Medicine & Public Health-USA
- Prof. Dr. Chris Van WEEL, Past President of WONCA, Department of Family Medicine, Radboud University-NETHERLANDS
- Prof. Dr. Job FM METSEMAKERS, Maastricht University Medical Faculty, Family Medicine-NETHERLANDS
- Prof. Dr. Leonas VALIUS, Kaunas University of Medicine, Department of Family Medicine-LITHUANIA
- Prof. Lina JARUSEVICIENE, Family Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, LITHUANIA
- Prof. Dr. Muharrem ZILDZIC, Tuzla University Medical Faculty, Family Medicine-BOSNIA & HERZEGOVINA
- Prof. Dr. Bakir MEHIC, Dean of the University of Sarajevo School of Medicine-BOSNIA & HERZEGOVINA
- Prof. Dr. Nezhir DAĞDEVİREN, Trakya University Medical Faculty, Department of Family Medicine-TURKEY
- Prof. Dr. Kahharov J. Nematovich, Tashkent Medical Academy, Department of Surgery and Oncology, Tashkent- Uzbekistan
- Prof. Dr. Olivera Batic Mujanovic, Head of Family Department, University of Tuzla-BOSNIA & HERZEGOVINA
- Prof. PhD. Anake Kijjoa, Chemistry of the Biomedical Sciences Instit. Drute of Abel Salazar, University of Porto-PORTUGAL
- Assoc. Prof. Dr. Apar PATAER, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery-Research, Division of Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TEXAS.
- Assoc. Prof. Dr. Carmen BUSNEAG, Spiru Haret University, Family Medicine Office-ROMANIA
- Assist. Prof. Dr. Med. Ksenija TUŠEK-BUNC, University of Maribor and Ljubljana Medical School, Family Medicine-SLOVANIA

- Assist. Prof. Dr. Zaim JATIC, Sarajevo University Medical Faculty, Department of Family Medicine-BOSNIA & HERZEGOVINA
- Assist. Prof. Dr. Radost ASENOVA, Department of General Medicine, Medical University Plovdiv-BULGARIA
- Assist. Prof. Dr. Abdulsattar KHAN, King Faisal University Medical Faculty, Department of Family Medicine-SAUDI ARABIA
- Assist. Prof. Dr. Amra Zalihic, Department of Family Medicine, University of Mostar, Mostar-BOSNIA & HERZEGOVINA

Bilimsel Kurul / Scientific Committee

- Prof. Dr. Ali Nihat ANNAKAYA, Duzce University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases-DUZCE
- Prof. Dr. Oner BALBAY, Duzce University, Faculty of Medicine Department of Chest Diseases-DUZCE
- Prof. Dr. Nafiz BOZDEMIR, Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ADANA
- Prof. Dr. Mustafa CELİK, KSU, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-K.MARAS
- Prof. Dr. Basaran DULGER, Duzce University, Faculty of Science and Letters, Department of Biology-DUZCE
- Prof. Dr. Ender GUCLU, Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngologic Diseases-ISTANBUL
- Prof. Dr. Altug KUT, Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ANKARA
- Prof. Dr. Kamile MARAKOGLU, Selcuk University, Faculty of Selcuklu Medicine, Department of Family Medicine-KONYA
- Prof. Dr. Atilla Senih MAYDA, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Public Health-DUZCE
- Prof. Dr. Mumtaz MAZICIOGLU, Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-KAYSERI
- Prof. Dr. Selcuk MISTIK, Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-KAYSERI
- Prof. Dr. Alis OZCAKIR, Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-BURSA
- Prof. Dr. Adnan OZCETIN, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry-DUZCE
- Prof. Dr. Cahit OZER, Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ANTAKYA
- Prof. Dr. Adem OZKARA, Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-CORUM
- Prof. Dr. Mehmet SARGIN, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital-ISTANBUL
- Prof. Dr. Recep Erol SEZER, Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ISTANBUL
- Prof. Dr. Ahmet Akın SIVASLIOGLU, Department of Gynecology and Obstetrics-MUGLA
- Prof. Dr. Idris SAHIN, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology-DUZCE
- Prof. Dr. İlhami UNLUOGLU, Eskisehir Osman Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ESKISEHIR
- Assoc. Prof. Dr. Umit AYDOGAN, Health Sciences University, Faculty of Gulhane Medicine, Department of Family Medicine-ANKARA

- Assoc. Prof. Dr. Secil ARICA, Health Sciences University, Okmeydanı Research and Training Hospital, Department of Family Medicine-ISTANBUL
- Assoc. Prof. Dr. Vefik ARICA, New Century University, Gaziosmanpaşa Medicalpark Hospital, Department of Pediatrics-ISTANBUL
- Assoc. Prof. Dr. Ugur BILGE, Eskişehir Osman Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ESKİŞEHİR
- Assoc. Prof. Dr. Yasemin CAYIR, Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ERZURUM
- Assoc. Prof. Dr. Ayşe CAYLAN, Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-EDİRNE
- Assoc. Prof. Dr. Tahsin CELEPKOLU, Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-DIYARBAKIR
- Assoc. Prof. Dr. Serdar COLAKOĞLU, Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy-DUZCE
- Assoc. Prof. Dr. Mustafa Resat DABAK, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital-ISTANBUL
- Assoc. Prof. Dr. Recep EROZ, Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics-DUZCE
- Assoc. Prof. Dr. Onur ESBAH, Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology-DUZCE
- Assoc. Prof. Dr. Tuncay Muge FILİZ, Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-KOCAELI
- Assoc. Prof. Dr. Rabia KAHVECI, Numune Training Research Hospital, Family Medicine Clinic-ANKARA
- Assoc. Prof. Dr. Ertugrul KAYA, Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology-DUZCE
- Assoc. Prof. Dr. Ekrem ORBAY, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital-ISTANBUL
- Assoc. Prof. Dr. Özlem Çınar ÖZDEMİR, İzmir Demokrasi University, Faculty of Health Sciences-İZMİR
- Assoc. Prof. Dr. Serdar OZTORA, Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-EDİRNE
- Assoc. Prof. Dr. Oktay SARI, Health Sciences University, Faculty of Gulhane Medicine, Department of Family Medicine-ANKARA
- Assoc. Prof. Dr. İsmet TAMER, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital-ISTANBUL
- Assoc. Prof. Dr. Oguz TEKİN, Kecioren Training Research Hospital, Family Medicine Clinic-ANKARA
- Assist. Prof. Dr. Turkey AKBAS, Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Intensive Care-DUZCE
- Assist. Prof. Dr. Selcuk AKTURAN, Erzincan University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-DUZCE
- Assist. Prof. Dr. Dilek KUSASLAN AVCI, Van Centennial University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-VAN
- Assist. Prof. Dr. Duygu Ayhan BASER, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ANKARA
- Assist. Prof. Dr. Pınar DONER, Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ANTAKYA
- Assist. Prof. Dr. Nevin İNCE, Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases-DUZCE

- Assist. Prof. Dr. Hilal OZKAYA, Health Sciences University, Health Services Vocational School, Elderly Care Program-ISTANBUL
- Assist. Prof. Dr. Burcu KAYHAN TETİK, İnönü University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-MALATYA
- Assist. Prof. Dr. Cigdem YEKTAS, Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Child Psychiatry-DUZCE
- Uzm. Dr. Ismail ARSLAN, Ankara Training Research Hospital, Family Medicine Clinic-ANKARA
- Uzm. Dr. Onur OZTURK, Asarcık Meydan Family Health Center-SAMSUN
- Uzm. Dr. Burkay YAKAR, Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine-ELAZIG
- Uzm. Dr. Muhtesem Erol YAYLA, Adana Numune Training Research Hospital, Home Health Services Clinic-ADANA

English Editors / İngilizce Editörleri

- Assist. Prof. Dr. Esra Meltem KOC, Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Family Medicine, IZMİR
- Assist. Prof. Dr. Merve ALPAY, Duzce University, Faculty of Medicine, Medical Biochemistry, DUZCE

Editorial Secretary / Yayın Sekreteryası

- Assoc. Prof. Özlem CINAR OZDEMİR, Izmir Demokrasi University, Faculty of Health Sciences-İZMİR

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

- Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, Konuralp/ Düzce, Türkiye- Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine Konuralp/Düzce, TURKEY

Date of Issue / Yayın Tarihi: 01.03.2020

- **Konuralp Medical Journal** is an international peer-reviewed journal and is published three times a year. The responsibility of the articles published belongs to the authors.
- Dergimiz uluslararası hakemli bir dergi olup dört ayda bir yayımlanmaktadır. Yayımlanan makalelerin sorumluluğu yazarlara aittir.
- **Konuralp Medical Journal** is indexed / abstracted in Emerging Sources Citation Index, Web of Science Core Collection, Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini, ERIH PLUSCAS, Source Index (CASSI), EMBASE, BASE - Bielefeld Academic Search Engine, HINARI@WHO, CAB Abstracts, Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, Nutrition Abstracts and Reviews Series A: Human and Experimental, Protozoological Abstracts, Sugar Industry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology, Review of Medical and Veterinary Entomology, Tropical Diseases Bulletin, CINAHL, Index Copernicus, DOAJ, Socol@r, JournalTOCs, TurkMedline, Türkiye Atıf Dizini.
- **Konuralp Tıp Dergisi** Emerging Sources Citation Index, Web of Science Core Collection, Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini, ERIH PLUSCAS, Source Index (CASSI), EMBASE, BASE - Bielefeld Academic Search Engine, HINARI@WHO, CAB Abstracts, Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, Nutrition Abstracts and Reviews Series A: Human and Experimental, Protozoological Abstracts, Sugar Industry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology, Review of Medical and Veterinary Entomology, Tropical Diseases Bulletin, CINAHL, Index Copernicus, DOAJ, Socol@r, JournalTOCs, TurkMedline, Türkiye Atıf Dizini tarafından endekslenmektedir.

Contents / İçindekiler

Original Researches / Araştırmalar

- 1-4** HPV Frequency and Protection Behavior of Women with HPV Screening Between 30-65 Years in a Primary Health Care Center
[Bir Birinci Basamak Sağlık Kuruluşunda 30-65 Yaş Arası Human Papilloma Virus \(HPV\) Taraması Yapılan Kadınlarda HPV Sıklığı ve Korunma Davranışları](#)
Suleyman Gorpelioglu, Sümevra Gürgen, Cenk Aypak
- 5-11** Are the Conventional Risk Factors Still Valid for Acute Myeloid Leukemia Patients?
[Akut Myeloid Lösemi'de Konvansiyonel Risk Faktörleri Önemi Koruyor mu?](#)
Abdulkerim Yildiz, Senem Maral, Murat Albayrak, Cigdem Pala, Pinar Comert, Hacer Berna Afacan Ozturk, Osman Sahin
- 12-18** Decreased Blood Loss with Systemic and Intraarticular Tranexamic Acid Administration after Total Knee Arthroplasty
[Total Diz Artroplastisi Sonrası Sistemik ve İntraartiküler Traneksamik Asit Uygulaması ile Kan Kaybının Azalması](#)
Zekeriya Okan Karaduman
- 19-26** Kilo Kontrol Danışmanlığı Alan Bireylerin Egzersiz Uyumunu Engelleyen Faktörler
[Factors Disrupting Exercise Compliance in Individuals Receiving Weight Control Counseling](#)
Abdullah Kaan Kurt, Turan Set, Elif Ateş
- 27-33** Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Hastalarında Sol Atriyum Mekanizmasının Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerine Etkisi: Tek Merkezli Çalışma-Korunmuş Kalp Yetmezliği ve Atriyal Mekanik
[The Impact of Left Atrial Mechanics on Cardiovascular Outcome in HFpEF Patients: A Single Center Study-HFpEF and Atrial Mechanic](#)
Selçuk Küçükseymen
- 34-38** Bir Üniversite Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Bireylerde Yaş Gruplarına Göre Viral Hepatit Seroprevalansı
[Seroprevalence of Viral Hepatitis According to Age Groups in Individuals Applying to a University Hospital Family Medicine Polyclinic](#)
Habibe İnci, Nergis Aşgın, Elif Harman, Fatih İnci, Didem Adahan
- 39-43** Is There Any Relation Between Recurrent Miscarriage and Complete Blood Count Values? A Case-Control Study
[Tekrarlayan Düşük Ve Tam Kan Sayımı Değerleri Arasında Herhangi Bir İlişki Var mı? Bir Vaka-Kontrol Çalışması](#)
Zeynep Sever Erdem, Yasemin Cayir, Zahide Kosan, Haktan Bağis Erdem
- 44-49** Ursodeoksikolik Asit, Diyabetik Olmayan, Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Tedavisinde Yer Almalı mı?
[Does Ursodeoxycholic Acid Work With Nondiabetic Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis?](#)
Atilla Bektaş, Meltem Ulusoy, Kemal Dağalp

- 50-54** Dermatoloji Kliniği Alerji Ünitesinde Yapılan Deri Prick Testi Sonuçları
[Results of Skin Prick Tests in Dermatology Outpatient Allergy Unit](#)
Kemal Özyurt, Ragıp Ertaş, Emin Özlü, Muhammet Reşat Akkuş, Atıl Avcı, Mustafa Atasoy
- 55-60** The Impact of Plasma Glucose Levels on In-Hospital and Long-Term Mortality in Non-Diabetic Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients
[Non-Diabetik ST-Segment Yükselmeli Myokardiyal İnfarktüs Hastalarında Plazma Glukoz Seviyelerinin Hastane İçi Ve Uzun Dönem Mortalite Üzerine Olan Etkisi](#)
Mustafa Adem Tatlısu, Adnan Kaya, Muhammed Keskin, Omer Faruk Baycan, Osman Kayapınar, Mustafa Caliskan
- 61-65** Antikoagülan Tedavi ve Rektus Kılıf Hematomu
[Anticoagulant Therapy and Rectus Sheath Hematoma](#)
Fatih Üzer, Tülay Özdemir
- 66-72** The Predictive Social and Emotional Measures in Toddlerhood for Psychiatric Morbidity in Adolescence
[Ergenlik Çağındaki Psikiyatrik Morbiditeyi Öngörmeye Yönelik Bebeklerde Sosyal Ve Duygusal Ölçümler](#)
Mirac Baris Usta, Koray Karabekiroglu, Muazzez Aydın, Berkan Sahin, Abdullah Bozkurt, Tolga Karaosman, Armagan Aral, Aysegul Duman Kurt, Neriman Kesim, Irem Sahin
- 73-79** Sıçan İnce Barsak İskemi/Reperfüzyon Hasarında İleum ve Akciğer Dokusunda Görülen Damar Dışına Protein Kaçışının, Kanabinoid 2 Reseptör Agonisti (Am-1241) ile Kontrolü
[Regulation of Protein Escape Outside of Vasculars on Ileum and Lung Tissues with Cannabinoids 2 Receptor Agonist \(Am1241\) In Ischemia/Reperfusion Rat Intestine Model](#)
Mustafa Hancı, Ali Parlar, Seyfullah. Oktay Arslan
- 80-86** İlköğretim Okulu Öğretmenlerinde Tütün ve Tütün Ürünleri Kullanım Sıklığı: Konya Örneği
[Frequency of Tobacco and Tobacco Products in The Primary and Secondary School Teachers: Case of Konya](#)
Ruhuşen Kutlu, Nur Demirbaş, Kerim Yeşildağ, Ferahnur Çavdarıcı
- 87-96** Özel Hastanelerde Hekimlik Hizmet Alımı Uygulamasının Mali Açıdan Analizi
[A Case Study from Financial Perspective of Physician Service Purchase Application in Private Hospitals](#)
Enver Bozdemir
- 97-111** Deli Bal ve Grayanotoksin'in Karaciğer Dokusu Üzerindeki Etkilerinin Zamana Bağlı Araştırılması
[Time-dependent Investigation of Mad Honey and Grayanotoxin on Liver Tissue](#)
Hümeysra Haksoy, Gülgün Çakmak Arslan, Pınar Göç Rasgele, Meral Kekeçoğlu
- 112-117** The Evaluation of Eating Attitudes in Patients with Sarcoidosis
[Sarkoidoz Hastalarında Yeme Tutumunun Değerlendirilmesi](#)

Pinar Yildiz Gulhan, Ozlem Ataoglu, Ege Gulec Balbay, Nevra Ezgi Yasli, Ali Nihat Annakkaya

- 118-123** A New Marker in Acute Ischemic Stroke Patients: Monocyte / HDL Ratio
[Akut İskemik İnme Hastalarında Yeni Bir Markır: Monosit / HDL Oranı](#)
Aybala Neslihan Alagoz, Bilgehan Atulgan Acar, Belma Dogan Gungen, Yesim Guzey Aras, Turkan Acar
- 124-130** Investigation of the Status of Using Traditional and Complementary Medicine Practices in Patients Hospitalized in a Palliative Care Center
[Bir Palyatif Bakım Merkezinde Yatan Kanser Hastalarında Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarını Kullanma Durumunu Araştırma](#)
Hilal Ozkaya, Yesim Karakaya, Humeyra Aslaner, Nurefsan Yaman Altuntas, Meltem Gul, Seyda Gul Alagoz, Osman Ekinci
- 131-136** Comparing the Effects of Antiadhesive Materials after Abdominal Surgery
[Abdominal Cerrahi Sonrası Antiadeziv Maddelerin Etkinliklerinin Karşılaştırılması](#)
Sami Dogan, Mehmet Fuat Cetin, Omer Gunal, Havva Erdem
- 137-143** Hemşirelerde Tükenmişlik Düzeyinin Çeşitli Değişkenlere Göre İncelenmesi: Bir Üniversite Hastanesi Örneği
[Investigation of Burnout Levels in Nurses According to Different Variables: Example of A Universty Hospital](#)
Lütfiye Nur Uzun, Atilla Senih Mayda
- 144-147** Jinekoloji Polikliniğine Başvuran Geriatrik Hastalardaki Problemlerin Premenapozal Dönemdeki Hastalarla Kıyaslanması
[Comparison of Geriatric Patient's Problems Who Applied to Gynecology Outpatient Clinic with Premenopausal Patients](#)
Huri Güvey

Reviews / Derlemeler

- 148-158** Zehirli Mantar Toksinlerinin Analiz Yöntemleri
[Analysis Methods of Poisonous Mushroom Toxins](#)
Nuri Cenk Coşkun, Ertuğrul Kaya
- 159-174** Nöropsikiyatrik Bozukluklarda Fonksiyonel Yakın-Kızılötesi (İnfrared) Spektroskopisine Dayalı Nörofeedback Eğitim Uygulamaları
[Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy Based Neurofeedback Training in Neuropsychiatric Disorders](#)
Anzel Bahadır

RESEARCH
ARTICLE

 Suleyman Gorpelioglu¹
 Sümevra Gürgen¹
 Cenk Aypak¹

¹University of Health Sciences
Ankara Diskapi Yildirim Beyazit
Training and Research Hospital
Department of Family Medicine,
Ankara, Turkey

Corresponding Author:
Suleyman Gorpelioglu
University of Health Sciences Ankara
Diskapi Yildirim Beyazit Training and
Research Hospital Department of
Family Medicine, Ankara, Turkey
E-mail: sgorpelioglu@yahoo.com
Tel: +90 505 677 2230

Received: 10.04.2019
Acceptance: 07.10.2019
DOI: 10.18521/kt.551857

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

HPV Frequency and Protection Behavior of Women with HPV Screening Between 30-65 Years in a Primary Health Care Center

ABSTRACT

Objective: Although cervical cancer is common, because of the presence of pre-invasive lesions and due to the fact that the cervix is an easily accessible organ, it is an appropriate disease for early diagnosis, prevention, treatment and even eradication. We aimed to evaluate the results of HPV-DNA screening program in women between the ages of 30-65 in a primary care setting and to make recommendations for preventable risk factors.

Methods: In this retrospective cross-sectional descriptive study we evaluated the records of 716 women 30-65 years old who scanned for HPV between 2014-2016 in a primary health care center. In the evaluation of data obtained, descriptive statistical methods were used.

Results: The average age of women included in the study was 44.11 ± 9.25 , 97.1% were married; the age of first sexual intercourse was minimum 13 maximum 34 (mean 19.76 ± 3.67). Of women 20,7% (n=148), smoked in various amounts and 26,7% of them (n=191) used hormonal contraceptives for varying periods of time. HPV was found in 19 (2.7%) of the women. Of these, 7 (1%) were HPV genotype-16. In terms of protection behavior the rate of those who had at least 1 gynecological examination per year was 34.2% (n = 252), the rate of condom use was 21,24% (n=110). None of the women participated in the study had HPV vaccination.

Conclusions: In our study the positive rate of HPV is lower than previous published the studies done in Turkey and abroad, the high-risk HPV genotype-16 ratio was higher. We concluded that HPV vaccination, condom use and regular gynecological examination rates are inadequate in women which we included in our study and this may be due to economic reasons as well as socio-cultural factors.

Keywords: Obesity, Qualitative Research, Weight Loss

Bir Birinci Basamak Sağlık Kuruluşunda 30-65 Yaş Arası Human Papilloma Virus (HPV) Taraması Yapılan Kadınlarda HPV Sıklığı ve Korunma Davranışları

ÖZET

Amaç: Her ne kadar rahim ağzı kanseri yaygın olsa da pre-invaziv lezyonların varlığı ve rahim ağzının kolay erişilebilir bir organ olması nedeniyle erken tanı, önleme, tedavi ve hatta eradikasyon için uygun bir hastalıktır. Bu çalışmada, bir birinci basamak kuruluşunda yapılan human papilloma virus (HPV) tarama programının sonuçlarını değerlendirmeyi ve önlenebilir risk faktörleri için önerilerde bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kesitsel tanımlayıcı çalışmada, bir birinci basamak sağlık merkezinde 2014-2016 yılları arasında HPV taraması yapılan 30-65 yaş arası 716 kadının kayıtlarını değerlendirdik. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması $44,11 \pm 9,25$, %97,1'i evli; ilk cinsel ilişki yaşı en az 13 en fazla 34 idi (ortalama $19,76 \pm 3,67$). Kadınların %20,7'si (n=148) sigara içmekte ve %26,7'si (n=191) farklı sürelerle hormonal bir kontraseptif yöntem kullanmaktaydı. Kadınların 19'unda (%2,7) HPV (+) olarak bulundu. Bunlardan 7'si (%1) HPV genotip -16 idi. Korunma davranışı açısından yılda en az 1 jinekolojik muayene yapılanların oranı% 34,2 (n = 252), kondom kullanma oranı% 21,24 (n = 110) idi. Çalışmaya katılan kadınların hiçbiri HPV aşısı olmamıştı.

Sonuç: Çalışmamızda, HPV-DNA pozitiflik oranı Türkiye'de ve yurtdışında yapılan çalışmalardan daha düşük olsa da yüksek riskli HPV genotip-16 oranı yüksekti. Çalışmamıza dahil ettiğimiz kadınlarda HPV aşılması, kondom kullanımı ve düzenli jinekolojik muayene oranlarının yetersiz olduğu ve bunun sosyo-kültürel faktörlerin yanı sıra ekonomik nedenlerden kaynaklanabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: HPV, Korunma, Tarama, Birinci Basamak

INTRODUCTION

Cancer is an increasing health problem in the world and leads to a significant socioeconomic burden in societies, as well as economic and moral losses and difficulties in individuals. According to the 2018 world cancer statistics, cancer is among the leading causes of death. In 2018, a total of 18.1 million new cancer cases will develop in the world and 9.5 million deaths have been predicted. It is expected that a significant proportion of the cancer cases that will develop in the coming years will emerge in developing countries (1). Cervical cancer is the fourth most common cancer in women and second in gynecologic cancers. According to data from the World Health Organization, around 528.000 new cases of cervical cancer are reported each year around the world, and about 266.000 of them are fatal (2). More than 70% of these deaths occur in developing countries due to the lack of adequate screening programs (3). The most common risk factors of cervical cancer include smoking, long-term use (more than 5 years) of hormonal contraceptives, multiparity (more than 2 births), multiple sexual partners, early sexual intercourse and HPV detection (4-6). Today, 99.9% of cervical cancer is known to cause HPV (Human PapillomaVirus) infection (7).

Although cervical cancer is common, because of the presence of pre-invasive lesions and due to the fact that the cervix is an easily accessible organ, it is an appropriate disease for early diagnosis, prevention, treatment and even eradication (8). For this reason, HPV screening programs have been widely applied in developed countries and it has become one of the indispensable preventive medicine applications by decreasing the incidence of cervical cancer. A similar screening program was launched in 2014 in Turkey. Then, this program was strengthened by integrating HPV tests and family physicians.

In this study, we aimed to evaluate the results of HPV-DNA screening program in women between the ages of 30-65 in a primary care setting and to evaluate the risky behaviors and to make recommendations for preventable risk factors.

MATERIAL AND METHODS

Among the 819 women aged between 30-65 who were registered to a primary care center and HPV screening was performed between 2014-2016, 716 of them who agreed to participate were included to the study.

Ethical approval for the research was obtained from Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH Ethics Committee with a number of 39/9 on 12.06.2017.

Demographic data questionnaire created by the researchers was applied to the women included in the study by telephone or by face to face interview method. HPV screening results of women were obtained from family medicine information system records.

Women who have first sexual intercourse age before 18, more than 2 births, smoke regardless of amount, use hormonal contraceptives over 60 months and HPV positive ones accepted as risky group for cervical cancer (9).

The data were analyzed by SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ver.21. Descriptive statistical methods (frequency, percentage, mean, standard deviation) were used to evaluate demographic data.

RESULTS

The mean age of women participated in the study was 44.1 ± 9.24 years and 97.1% (n = 695) were married. In terms of protection behavior the rate of those who had at least 1 gynecological examination per year was 34.2% (n = 252), the rate of condom use was 21,24% (n=110). None of the women participated in the study had HPV vaccination.

Due to the reasons such as menopause, infertility and hysterectomy 27.65% (n = 198) of the women did not need any family planning (FP) method. Table 1 shows the distribution of women who are required to use FP according to the methods they are currently using.

Table 1. Distribution of women who need contraception according to the methods they are currently using *

Method	n	%
External ejaculation	148	28,6
Pill (OCS)	19	3,67
Tube ligation	53	10,23
Vasectomy	2	0,39
Intrauterin device	132	25,48
Monthly injection	2	0,39
Condom	110	21,24
No methods	52	10,04
Total	518	100

*n = 518

In 70.1% (n = 502) of the women included in the study, there was at least one risk of cervical cancer. Of these, 55.2% (n = 277) had single, 34.1% (n = 171) had two, 8.8% (n = 44) had three and 2.0% (n = 10) there were 4 risk factors. The distribution of risk factors determined in the women included in the study is given in Table 2.

Table 2. Distribution of risk factors for cervical cancer among women *

Risk Factor	n	%
Smoking	148	20.7
Hormonal contraceptive usage over 60 months	40	8.0
Births more than 2	371	73.9
First sexual intercourse before 18 of age	211	42.0
HPV (+)	19	3.7

*Only who have at least one risk factor were included (n = 502)

HPV was found in 2.7% (n=19) of the women included in the study. Of these, 1% (n=7) were HPV genotype-16.

DISCUSSION

In our study although HPV positivity rates are lower than the rates in Turkey and abroad, we have a higher rate of high-risk HPV genotype-16 (10,11). The reason for this finding can be the socioeconomic constraints in the region where we did our research or the changes in the epidemiology of the virus. It is an issue that needs to be put forward by further research.

In our study, we examined the prevention behaviors of women in cervical cancer in 2 stages. In primary protection HPV vaccination and condom use which are the most important measures against HPV transmission.

None of the women included in our study had the HPV vaccine, the most important step in the prevention of cervical cancer. This situation, may be due to concerns about vaccination among the people, such as side effects and reliability, efficacy, cost, and the false sense of security leading to "increased sexual activity with many partners" (12). As a limitation of our study, we did not record why they are not vaccinated, but we observed that women were not vaccinated mostly for economic reasons.

The majority of women in our study (78.6%) used scientific and traditional family planning methods which were not effective in HPV protection. Those using condoms were a group of 21.24%. This rate was 19.2% in another study conducted in different regions of the same city (13).

These rates suggest that the primary purpose of condom use is to provide contraception rather than protection from infection. However, more detailed research is required to clarify this issue.

Gynecological examination is the most cost effective way of finding a condition like cervical cancer in the early stages and improving the quality of life of the patient. However, only 35.2% of the women in our study had a gynecological examination on a regular basis. In a study conducted in our country, it was determined that 18.3% of women had never been examined before and 66.3% of them had been examined 1 to 5 times throughout their lifetime (14). In another study, the rate of routine gynecological examination without any complaints was 15% (15). We thought that the high rates in our study was due to the fact that the women included in the study considered the examinations performed during pregnancy and delivery as a gynecological control examination.

As a conclusion, it was shown that HPV vaccination, condom use which are the primary prevention of cervical cancer, as well as regular gynecological examination, which is secondary protection, are insufficient in our study group. We conclude that this shortage may be influenced by economic reasons as well as sociocultural factors. This deduction once again revealed the importance of state-supported programs in order to increase personal protective behaviors.

We thought that performing of HPV screening programs would be more appropriate for primary care physicians because the women would feel less anxious when they were examined by them as they were familiar and easily accessible.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 Nov;68(6):394-424.
2. Jaime Prat, Silvia Franceschi. Cancers of the female reproductive organs. In: *World cancer report 2014* (ed) Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild. International Agency for Research on Cancer 2014; Lyon pp: 465-81
3. Turgay AS, Khorshid L, Eser I. Effect of the first chemotherapy course on the quality of life cancer patients in Turkey. *Cancer Nursing* 2008;31:1-5.
4. Xavier Castellsague, Nubia Munoz. Cofactors in Human Papilloma virus Carcinogenesis Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003; 31:20-8
5. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(11):1931-43.
6. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papilloma virus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312):1093-101.
7. Andrae, B, Kemetli L, Sparén P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nation wide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(9): p. 622-9.
8. Muñoz N1, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-27
9. Tasalı N, Çubuk R, Midi A, et al. Serviks Kanserinde Radyolojik Görüntüleme. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(2):33-38.
10. Karaca ZM. Kanser haftası 2018 taramalarda güncel durum. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/sunular/ulusal_kanser_haftasi_2018/Mujdegul_Karaca-2018.pdf (Erişim: 06.02.2019)
11. Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141: 664–670
12. Şahbaz A, Erol O. HPV aşı uygulamaları. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2014; 2:126-30.

13. Kahraman K, Göç G, Taşkın S, et.al. Kontraseptif yöntem seçimini etkileyen faktörler: Bir üniversite hastanesi deneyimi. J Turkish-German Gynecol Assoc. 2012; 13: 102-5.
14. Erbil, N., Şenkul, A., Sağlam, Y., et al. Jinekolojik muayene öncesinde Türk kadınların anksiyete seviyeleri ve muayeneye ilişkin tutumlarının belirlenmesi. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi 2008; 5(1): 1-13.
15. Esencan TY. Jinekolojik erken tanı yöntemlerinin kullanımında kadınların tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2009; 40 (2): 63-6.

**RESEARCH
ARTICLE**

Abdulkerim Yildiz¹
Senem Maral¹
Murat Albayrak¹
Cigdem Pala¹
Pinar Comert¹
Hacer Berna Afacan Ozturk¹
Osman Sahin¹

¹University of Health Sciences,
 Diskapi Yildirim Beyazit
 Training and Research Hospital,
 Department of Hematology,
 Ankara, Turkey

Corresponding Author:

Abdulkerim Yildiz
 Diskapi Yildirim Beyazit Training and
 Research Hospital Department of
 Hematology, Turkey
 Tel: +90 312 2562340
 E-mail: akerim@hotmail.com

Received: 16.08.2019
 Acceptance: 15.01.2020
 DOI: 10.18521/kt.549666

This study was presented as an oral
 presentation at 5. Hematological Oncology
 Congress (20-22 September 2018, Cyprus).

Konuralp Medical Journal
 e-ISSN1309-3878
 konuralptipdergi@duzce.edu.tr
 konuralptipdergisi@gmail.com
 www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Are the Conventional Risk Factors Still Valid for Acute Myeloid Leukemia Patients?

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the survival data of patients with acute myeloid leukemia (AML) and to determine the risk factors that can be easily evaluated.

Methods: A retrospective analysis was made of the AML patients admitted to our center between 2009 and 2018. Demographic and disease data were analyzed and response rates, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates were calculated. Factors affecting survival were determined using Cox-regression analysis.

Results: A total of 119 patients were included in the study during the 9-year study period. Of these, 21 patients had secondary AML and 11 had acute promyelocytic leukemia (AML-M3). The mean follow-up period was 12.43 ± 15.63 months. OS of all patients was 9.20 months and PFS was 7.23 months. Age and leukocyte count at the time of diagnosis were significantly found to have adverse effect on both OS and PFS (p <0.05).

Conclusions: In addition to genetic and molecular features, which are expensive and difficult to obtain, the age and leukocyte count of AML patients remain important as conventional prognostic factors.

Keywords: Leukemia, Survival, Age, Leukocyte

Akut Myeloid Lösemi'de Konvansiyonel Risk Faktörleri Önemi Koruyor mu?

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran akut myeloid lösemi (AML) hastalarının sağkalım verilerini incelemek ve sağkalımı etkileyen kolay ve hızlı elde edilebilir faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 2009-2018 yılları arasında merkezimize başvuran ve AML tanısı konulan 119 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik ve hastalık verileri incelenerek tedaviye yanıt oranları, genel ve hastaliksız sağkalım oranları hesaplandı. Cox-regresyon analizi ile sağkalımı etkileyen faktörler belirlendi.

Bulgular: 9 yıllık çalışma süresi boyunca toplam 119 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 21'i sekonder AML ve 11'i akut promyelositer lösemi (AML-M3) idi. Ortalama takip süresi 12.43±15.63 ay olarak bulundu. Hastalarda genel sağkalım (OS) 9.20 ay, hastaliksız sağkalım (PFS) 7.23 ay olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki yaşı ve lökosit sayısının hem OS hem de PFS üzerine olumsuz etkisi olduğu görüldü (p<0.05).

Sonuç: Son yıllarda ilgi gören, geç elde edilebilen ve daha maliyetli olan genetik ve moleküler özelliklerinin yanında, AML hastalarında tanı anında yaş ve beyaz küre sayısı günümüzde halen prognostik önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, Sağkalım, Lökosit, Yaş

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological malignant disease characterized by the uncontrolled proliferation of immature hematopoietic cells (1). It is the most common type of acute leukemia in adults, accounting for approximately 80 % of the cases in this group, and the incidence is approximately 2.7/100,000 (2). AML can develop at any age, but is more common in the >65 years age group (3). The clinical outcome is highly variable and overall survival (OS) ranges from a few days to several years, although survival is longer in patients who have allogeneic stem cell transplantation (HSCT) (3-5).

Since survival rates are so variable, the risk factors that predict both complete remission (CR) and survival have been the subject of research for many years. The most common factors include age, cytogenetic abnormalities, secondary leukemia, white blood cell count (WBC) and achieving CR after initial induction therapy (6). Age is considered to be the most significant patient-specific risk factor, while chromosomal abnormalities are the strongest disease-specific risk factor (7). Another strong determinant of the outcome, especially in elderly patients, is the performance status. The aim of this study was to investigate the effect of prognostic factors on the survival of AML patients treated in the Hematology Department of Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital.

MATERIAL AND METHODS

Patients admitted to the hematology department of our tertiary referral training and research hospital between 2009 and 2018 were evaluated retrospectively. Patients who were diagnosed with AML, acute promyelocytic leukemia and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS) were included. Demographic data, specific diagnosis, date of diagnosis, treatment regimen, treatment response and follow-up periods were recorded for all patients. Using these data, response rates, OS and progression-free survival (PFS) data were calculated. Analysis was made of the impact on OS and PFS of the patient hematological parameters at the time of diagnosis; hemoglobin (Hb) level, hematocrit (Hct) level, platelets count, WBC count, lactate dehydrogenase (LDH), ferritin and vitamin B12 levels.

Statistical Analysis: All statistical analyses were performed using SPSS statistics software (SPSS Inc, Chicago, IL). Descriptive data were stated as percentage values. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. OS was measured from the time of diagnosis to death or until the final visit. PFS was measured from diagnosis to death, disease progression or relapse,

whichever was earlier, or until the final visit. The Log-Rank test was applied in the comparisons between patient groups.

Compliance with Ethical Standards: All procedures performed in the current study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Approval for this study was granted by Local Ethics Committee (Number: 58/08 Date: 07.01.2019).

RESULTS

A total of 119 patients were included in the study. The demographic characteristics of the patients are shown in Table 1. OS for all patients was 9.20 months and PFS was 7.43 months (Figure 1). According to the Log Rank (Mantel-Cox) test for OS and PFS, there was no statistically significant difference between the diagnostic subgroups (denovo AML, APL, secondary AML) in terms of survival ($p>0.05$) (Table 2, Figure 2).

Table 1. Demographic and disease characteristics of the patients

(N=119)	
Age (mean±SD)(year)	61.50±16.48
Gender	
Male	70 (%58.8)
Female	49 (%41.2)
Diagnosis subtypes	
AML	87 (%73.1)
APL	11 (%9.2)
SAML	21 (%17.7)
Number of comorbidity (Median [Min-Max])	1.0 [0.0-4.0]
First line treatment	
Anthracycline + Cytarabine	61 (%51.3)
Hypomethylating agents	38 (%31.9)
Other	20 (%16.8)
Response to first line therapy	
Refractory	77 (%64.7)
Remission	42 (%35.3)
Final response status	
Refractory	83 (%69.7)
Remission	36 (%30.3)
Final status	
Exitus	85 (%71.4)
Survivor	34 (%28.6)
Total follow-up (mean±SD)(month)	12.43±15.63

AML: Acute myeloid leukemia, APL: Acute promyelocytic leukemia, SAML: Secondary AML, SD: Standard deviation

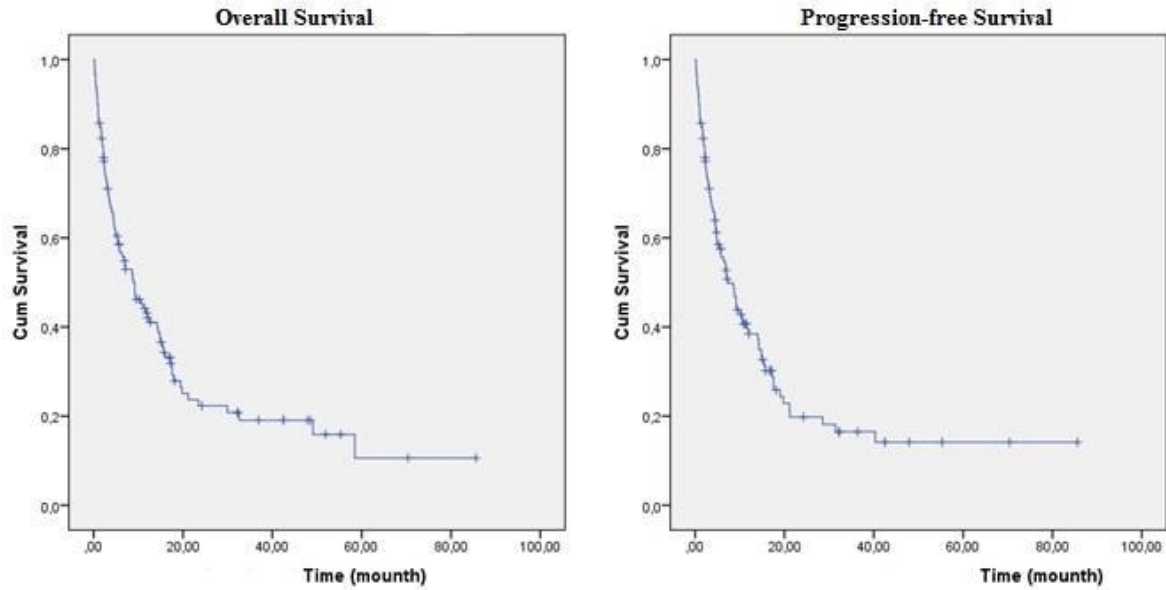


Figure 1. Overall and progression-free survival analysis of all patients.

Table 2. The survival rates according to disease subgroups

		χ^2	<i>p</i>	Survival (months)			
				AML	APL	SAML	Overall
Log-Rank	OS	5.199 (2)	0.074	8.77	8.65	9.20	9.20
	PFS	4.343 (2)	0.144	7.13	7.00	8.60	7.43

OS: Overall Survival, PFS: Progression-free survival, AML: Acute myeloid leukemia, APL: Acute promyelositic leukemia, SAML: Secondary AML

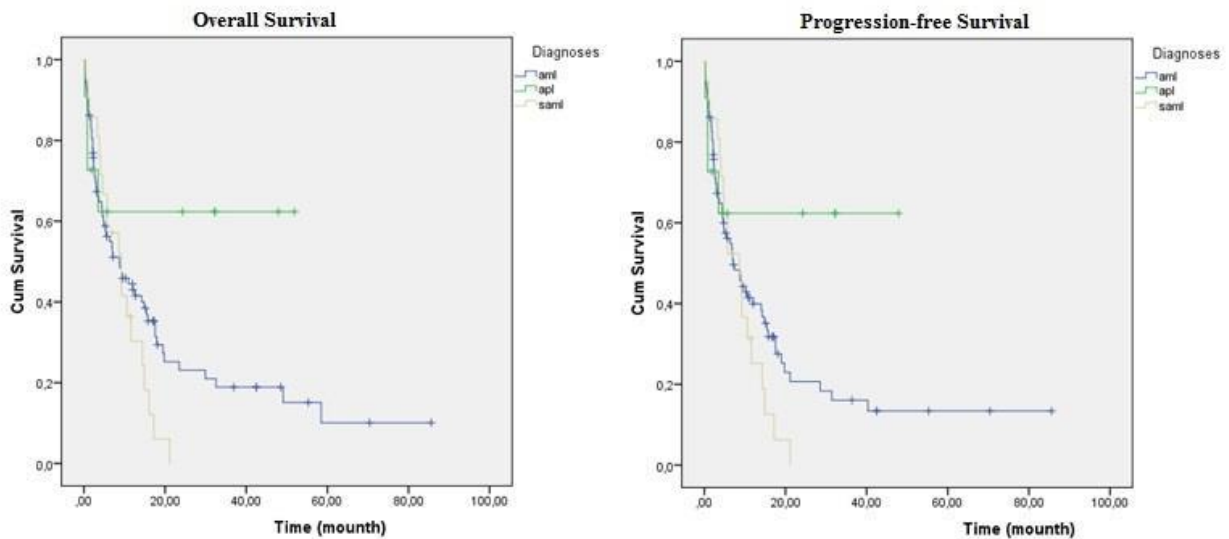


Figure 2. Overall and progression-free survival analysis according to disease subgroups.

Data were analyzed to determine the factors affecting survival rates. According to the Cox-Regression model, age and leukocyte count were found to be parameters with an effect on OS ($p < 0.05$). Mortality risk was determined to increase by 4.4% with a 1-year increase in age (OR=1.044;

CI=1.019-1.069). The mortality risk was determined to increase by 10% with an increase in leukocyte count of 10,000 (OR=1.100; CI=1.100-1.200). The effect of the parameters on OS was examined in the Cox-Regression model, as shown in Table 3.

Table 3. Analysis of the effect of parameters on overall survival with Cox-Regression model

	B	SE	Wald	p	95% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Age	0,043	0,012	12,682	0,000	1,019	1,068
Gender	-0,041	0,313	0,017	0,896	0,520	1,774
Hemoglobin (gr/dl)	0,072	0,077	0,873	0,350	0,924	1,250
Platelet (/mm³)	0,000	0,000	0,031	0,861	1,000	1,000
Leukocyte(/mm³)	10000,0	5000,0	5,002	0,025	1,100	1,200
Ferritin	0,000	0,000	0,417	0,518	1,000	1,001
LDH	0,000	0,000	1,515	0,218	1,000	1,001

LDH: Lactate dehydrogenase, CI: Confidence interval

Age and leukocyte count were found to have a significant impact on PFS according to the Cox-Regression model ($p < 0.05$). The risk of progression was determined to increase by 4.2% with a 1-year increase in age (OR=1.042; CI=1.018-1.066) and

by 10% with an increase in leukocyte count of 10,000 (OR=1.100; CI=1.100-1.200). The Cox-Regression model of the effects of some parameters on PFS is shown in Table 4.

Table 4. Analysis of the effect of parameters on progression-free survival with Cox-Regression model

	B	SE	Wald	p	95% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Age	0,041	0,012	12,019	0,001	1,018	1,066
Gender	-0,016	0,315	0,003	0,959	0,531	1,823
Hemoglobine (gr/dl)	0,088	0,077	1,306	0,253	0,939	1,269
Platelet (/mm³)	0,000	0,000	0,001	0,977	1,000	1,000
Leukocyte(/mm³)	10000,00	5000,00	5,021	0,025	1,100	1,200
Ferritin	0,000	0,000	0,900	0,343	1,000	1,001
LDH	0,000	0,000	1,041	0,308	1,000	1,001

LDH: Lactate dehydrogenase, CI: Confidence interval

DISCUSSION

Since AML is the most common type of acute leukemia in adult patients, prognostic or predictive factors are frequently investigated in these patients. In addition to patient-related factors such as age and performance, which have been previously reported, disease-related genetic and molecular risk factors have been emphasized more recently. However, as cytogenetic and molecular properties are expensive, cannot be easily obtained in every center and results are not immediately available, long-standing conventional risk factors remain important.

Age is one of the most important factors for AML patients. With aging, both the nature of the disease and the patient's health status change. Therefore, it has been known for many years that age has a negative effect on PFS and OS (2, 7-10). Increased age has been shown to be a negative prognostic factor even after adjustment of risk factors such as cytogenetics, molecular genetics, and AML type (eg, de novo AML, previously MDS or MDS/MPN history AML, therapy-related AML) (1). In the current study, the prognostic importance of conventional risk factors was investigated. The results demonstrated that age and leukocyte count

have adverse effect on OS (OR=1.044 vs OR=1.100, $p < 0.05$). Some authors have argued that calendar age alone should not be considered a reason for not giving intensive treatment to an elderly patient (11). In particular, it has been suggested that the performance status should be considered together with age (12).

Approximately 20% of AML patients are accompanied by a high leukocyte count at the time of diagnosis ($>50 \times 10^9/L$) (5, 13). Although the term hyperleukocytosis generally refers to conditions in which the WBC is $>100 \times 10^9/L$, many studies have shown leukocytosis to be an indicator of poor prognosis in AML patients (4, 5, 7, 14). Similarly, in the current study, the leukocyte count had a negative effect on both OS and PFS. In a study of 375 adult (non-M3) AML patients, it was seen that continuous analysis of leukocyte count as a variable was a better indicator of induction death and OS. In that patient cohort, WBC of $\geq 30 \times 10^9/L$ showed high sensitivity and specificity in the prediction of early death and predicted more accurately together with the performance score rather than age (15). Since an initial higher leukocyte count in AML is a serious condition, the

effects on survival of cytoreductive therapy to reduce the number of WBC before induction treatment have also been investigated. Mamez AC et al. showed that emergent cytoreductive treatment before induction therapy decreased hospital mortality in AML patients (13). However, in a retrospective cohort study conducted between 1998 and 2006, Kuo KH et al. showed that although a higher leukocyte count had an association with early mortality and lower OS, pre-induction cytoreductive treatment had no effect. Therefore, if appropriate, emergent induction therapy is recommended for AML patients with hyperleukocytosis (14). Similarly in another study, early deaths associated with hyperleukocytosis in AML were shown to be unaffected by leukopheresis or cytoreductive therapies (16). Based on the results of both the current and previous studies mentioned above, it can be considered that the increased WBC count is not only a laboratory finding, but also an indicator of a more aggressive course of the disease. Therefore, a reduction in leukocyte count without treating the underlying leukemia disease may not be adequate. In contrast to these results, a phase III study of 485 elderly patients with AML who received supportive therapy or hypomethylating agents showed no relationship between the leukocyte count at the time of diagnosis and response (17).

Following better identification of cytogenetic and molecular features, these characteristics are now frequently used in both classification and risk stratification (18). Of the 119 patients included in the current study, only 59 had complete genetic results. Therefore, these features could not be included in the analysis. Similar to the current study, one of the largest studies analyzing risk factors without including genetic features was the study published by the Swedish Leukemia Group (11). A total of 2767 AML patients (except APL) between 1997 and 2005 were examined, and from the results of the study, it was reported that the strongest determinants were age and performance score for CR and survival. In another study where cytogenetic features were not included, Zhao BB et al. applied multivariate and univariate analyses to the clinical data of 211 AML patients in respect of age, disease subtype, performance status, WBC, serum LDH and albumin levels, and treatment strategies (19). According to the results of the study, the significant parameters in the univariate analysis were found to be age, achieving CR, performance status, organ dysfunction, increased number of WBC, higher LDH, and lower albumin levels. Multivariate analysis showed that only failure to achieve CR, poor performance status and increased WBC were independent prognostic factors.

Table 5. 2017 European Leukemia Net risk stratification by genetics

Risk Category	Genetic abnormalities
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD _{low} Biallelic mutated CEBPA
Intermediate	Mutated NPM1 and FLT3-ITD _{high} Wild type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD _{low} (w/o adverse risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Wild type NPM1 and FLT3-ITD _{high} Mutated RUNX1 Mutated ASXL1 Mutated TP53

There are many studies in which both conventional risk factors and genetic properties have been analyzed together. In a recent study, the factors with an independent effect on survival were found to be age <60 years, good cytogenetic markers and leukocyte count <30 x 10⁹/L (4).

Similarly, in another study, age <60 years, favourable cytogenetics, de novo AML and leukocyte count at the time of diagnosis of <4 x 10⁹/L were shown to be associated with higher PFS and OS (20). In another retrospective study of 137 adult AML patients between 2010 and 2015,

predictive factors for OS and CR were shown to be age and the presence of monosomy (21). Analysis of survival data in two different studies revealed that age is a highly significant prognostic factor even in cytogenetic risk subgroups (22, 23). For the most recent genetic-based risk classification according to the European Leukemia Network published in 2017 (10), see Table 5.

The major limitation of this study is the retrospective design and lack of genetic risk stratification due to inadequate molecular analysis of all patients. Further large-scale, prospective clinical trials are needed to determine the effect of prognostic factors on the survival, especially for disease subtypes separately.

Conclusion

The prognostic factors in AML have a significant impact on the survival and treatment strategies of the patients. Age and performance

status are the most important patient-related risk factors, while cytogenetic and molecular genetics are the strongest disease-related prognostic factors. Age is still the most important predictive and prognostic feature whether or not cytogenetic features are included. In addition, the performance score and the leukocyte count are also effective factors. Consequently, besides to chromosomal and molecular characteristics, conventional risk factors continue to be an important tool for predicting outcome in AML. However, for clinicians there is the problem of answering the question of "Should we wait for the expensive and delayed cytogenetic results before making a treatment decision for AML patients, or should the induction be started as soon as possible by identifying risk factors that can be easily obtained at baseline?". The answer to this question is an important topic of current discussions and will have to be solved in the near future.

REFERENCES

1. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(1):10-29.
3. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9865):484-95.
4. Padilha SL, Souza EJ, Matos MC, et al. Acute myeloid leukemia: survival analysis of patients at a university hospital of Parana. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2015;37(1):21-7.
5. Rollig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(21):3246-52.
6. Grimwade D. The changing paradigm of prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2012;25(4):419-25.
7. Liersch R, Muller-Tidow C, Berdel WE, et al. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *British journal of haematology*. 2014;165(1):17-38.
8. Duployez N, Willekens C, Marceau-Renaut A, et al. Prognosis and monitoring of core-binding factor acute myeloid leukemia: current and emerging factors. *Expert review of hematology*. 2015;8(1):43-56.
9. Stone RM. The difficult problem of acute myeloid leukemia in the older adult. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002;52(6):363-71.
10. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
11. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
12. Medinger M, Lengerke C, Passweg J. Novel Prognostic and Therapeutic Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer genomics & proteomics*. 2016;13(5):317-29.
13. Mamez AC, Raffoux E, Chevret S, et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(10):2281-8.
14. Kuo KH, Callum JL, Panzarella T, et al. A retrospective observational study of leucoreductive strategies to manage patients with acute myeloid leukaemia presenting with hyperleucocytosis. *British journal of haematology*. 2015;168(3):384-94.
15. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(7):1245-52.
16. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia research*. 2014;38(4):460-8.
17. Delaunay J, Mazur G, Minden M, et al. Relationship between baseline white blood cell count and renal and hepatic function in older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia research reports*. 2014;3(1):17-20.
18. Medinger M, Passweg JR. Acute myeloid leukaemia genomics. *British journal of haematology*. 2017;179(4):530-42.

19. Zhao BB, Zhu Z, Xu PP, et al. [Prognostic analysis of non-cytogenetic factors in elderly adults with acute myeloid leukemia]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2013;34(1):3-7.
20. Le Jeune C, Bertoli S, Elhamri M, et al. Initial absolute lymphocyte count as a prognostic factor for outcome in acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(4):855-62.
21. Gbadamosi B, Ezekwudo D, Bastola S, et al. Predictive and Prognostic Markers in Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Single-Institution Experience. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2018;18(7):287-94.
22. Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, et al. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *British journal of haematology*. 2006;135(2):165-73.
23. Schoch C, Kern W, Schnittger S, et al. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica*. 2004;89(9):1082-90.

**RESEARCH
ARTICLE**

Zekeriya Okan Karaduman¹

¹Duzce University Medical Faculty Orthopaedics and Traumatology Department, Duzce, Turkey

Corresponding Author:

Zekeriya Okan Karaduman
Duzce University Medical Faculty
Orthopaedics and Traumatology
Department, Duzce, Turkey
Tel: +90 505 5753830
E-mail: karadumano@hotmail.com

Received: 23.11.2019
Acceptance: 10.12.2019
DOI: 10.18521/ktd.650164

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Decreased Blood Loss with Systemic and Intraarticular Tranexamic Acid Administration after Total Knee Arthroplasty

ABSTRACT

Objective: Perioperative bleeding during total knee arthroplasty (TKA) is a lasting problem for surgeons. Intravenous or intra-articular administration of tranexamic acid (TXA) can effectively stop bleeding, but there is still no uniform standard for the best administration and dosing.

Methods: Between October 2017 and September 2019, ninety patients with unilateral primary knee osteoarthritis requiring knee replacement were retrospectively evaluated and investigated in three groups according to the route of TXA administration: Group 1 (n=30) intravenous (IV) injection, Group 2 (n=30) intra-articular injection (IAI), and Group 3 (n = 30) combined IV and IAI. Demographic characteristics, hematological indices, and the incidence of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) were studied.

Results: Of the patients included in the study, 86% were female (n=78), and 14% were male (n=12). The gender distribution of the groups was homogeneous (p=0.749). The mean hemoglobin values of Group 2 were significantly lower than those of Group 1 and Group 3 (p=0.002 and p=0.045, respectively). Less postoperative blood loss was observed in the group receiving combined IV and IA TXA. The mean blood loss from the drain in Group 3 was significantly lower than that in Group 1 and Group 2 (p=0.001). Postoperative infection, DVT, and PE were not seen in any group.

Conclusions: This study demonstrated that the use of intraarticular and intravenous tranexamic acid in primary unilateral TKA significantly reduced postoperative blood loss and consequently decreased the need for blood transfusion without an increase in adverse events, particularly thromboembolic complications.

Keywords: Total Knee Arthroplasty, Tranexamic Acid, Efficacy, Bleeding

Total Diz Artroplastisi Sonrası Sistemik ve İntraartiküler Traneksamik Asit Uygulaması ile Kan Kaybının Azalması

ÖZET

Amaç: Total diz artroplastisi (TDA) sırasında perioperatif kanama cerrahlar için devam eden bir problemdir. Traneksamik asidin (TXA) intravenöz veya intra-artiküler uygulanması kanamayı etkili bir şekilde durdurabilir, ancak en iyi uygulama ve doz yöntemi için hala bir standart yoktur.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2017 ile Eylül 2019 arasında diz replasmanı gerektiren tek taraflı primer diz osteoartriti olan 90 hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve üç grup olarak incelendi. Grup 1 (n = 30) intravenöz(IV) , grup 2 (n = 30) intra-artiküler enjeksiyon (IAE) ve grup 3 (n = 30) TXA'nın hem IV hemde IA kombine enjeksiyon uygulanmıştır. Demografik özellikler, hematolojik indeksler, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli(PE) görülme insidansı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %86'sı kadın (n=78) ve %14'ü erkektir (n=12). Gruplara göre cinsiyet dağılımı homojendir (p=0,749). Grup 2'nin Hemoglobin(Hb) ortalamaları Grup 1 ve Grup 3'ün Hb ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,002, p=0,045), Kombine IV ve IA TXA alan grupta postoperatif daha az kan kaybı gözlemlendi. Grup 3'ün Drenden Kan Kaybı ortalamaları Grup 1 ve Grup 2'nin Drenden Kan Kaybı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,001). Hiçbir grupta ameliyat sonrası enfeksiyon, DVT ve PE görülmemiştir.

Sonuç: Bu çalışma primer tektaraflı TDA'da intraartiküler ve intravenöz traneksamik asidin kullanılmasının postoperatif kan kaybını anlamlı derecede azalttığını ve bunun sonucu olarak advers olaylarda, özellikle tromboembolik olaylarda bir artış olmadan kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Total Diz Artroplastisi, Traneksamik Asit, Etkinlik, Kanama

INTRODUCTION

The incidence of osteoarthritis increases with age. Today, TKA is frequently used to reduce pain and increase range of motion for patients with advanced osteoarthritis (1). Bone and soft tissue bleeding (600-1500 cc) represent the most common cause of postoperative morbidity after TKA (2), increase transfusion requirements by up to 50%, and prolong hospital stay (3). Additionally, the increase in the need for transfusion brings problems like added financial costs, hemolytic reaction risks, and the transmission of viral diseases (4).

The amount of bleeding is significantly reduced with the use of TXA, which is claimed to minimize hypovolemic side effects, delayed wound healing, and intra-articular hematoma formation (5). All these positive effects enable the administration of early rehabilitation after surgery (6). As an analog of the amino acid lysine, TXA can competitively intercept plasminogen activation and plasmin binding to fibrin, and, thus, inhibit fibrinolysis (7). Many previously published studies have confirmed that the use of TXA can significantly reduce blood loss and transfusion requirements, as well as effectively prevent postoperative inflammatory response and reduce postoperative pain (6). Besides, a multimodal analgesia regimen is required to decrease postoperative inflammatory response and pain. Tranexamic acid is a fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator, which has been applied in various surgical branches for a long time and has been applied in the field of orthopedic surgery in recent years. Both intravenous and intra-articular tranexamic acid administration aim to reduce blood loss and the need for blood transfusion (9). Although there are many studies in the literature about the efficacy of intravenous and intraarticular administration, there are fewer studies on joint administration. We thought that it would be a reliable parameter to compare the effectiveness of both intravenous and intraarticular tranexamic acid in patients undergoing total knee arthroplasty in our clinic. Total knee arthroplasty was performed to find the best way to minimize the risk of bleeding.

MATERIAL AND METHODS

This study was approved by the Düzce University Clinical Research Ethics Committee (IRB number: 2019/205). After the consent of the institutional review board, 90 patients aged 50-75 years with unilateral total knee arthroplasty due to stage 4 primary knee osteoarthritis in Düzce University Medical Faculty Hospital Department of Orthopedics and Traumatology were retrospectively evaluated between September 1, 2017, and September 1, 2019. Patients who underwent unilateral knee arthroplasty under spinal-epidural anesthesia were divided into three groups. The groups were composed of 30 patients in each group. In Group 1, two doses of 10 mg/kg intravenous tranexamic acid (Transamine®, Bilim

Pharmaceuticals, Turkey) were administered to each patient in 100 mL saline. The first dose was administered 15 minutes before tourniquet application, and the second dose was administered 3 hours after the tourniquet was lowered. In Group 2, 10mg/kg tranexamic acid was diluted with 100 mL of saline, and applied into the joint via a Hemovac drain after the arthrotomy area was closed, just before the tourniquet was lowered; the system was kept closed for 1 hour. On the other hand, in Group 3, tranexamic acid was administered both systemically and intraarticularly.

The following data were collected from the medical records, and compared between the groups: age, sex, weight, body mass index (BMI), American Society of Anesthesiology (ASA) score, operation time, tourniquet time, hemoglobin (Hb) levels, total 24-hour drainage amount, transfusion requirement within 24 hours after surgery, visual analog scales (VAS) score, and the presence of preoperative and postoperative complications (thromboembolic events, acute renal failure, myocardial ischemia, allergy, and transfusion reactions). All patients were operated in a single center by the same surgeon applying a medial parapatellar approach. A tourniquet was used before surgery and inflated to a pressure of 360 mmHg.

Tourniquet was applied to all groups, and Hemovac drains were placed. The amount of bleeding was monitored at three-hour intervals for 24 hours. The indication for blood transfusion was defined as postoperative hemoglobin level dropping below 10 g/dL. Patients' Hb, hematocrit (hct), Prothrombin Time (PT), International Normalized Ratio (INR), Activated Partial Thromboplastin Time (APTT), and platelet levels were routinely measured preoperatively and at 6, 24, and 48 hours postoperatively. Preoperative drainage was removed at postoperative 24th hour, and the amount was recorded. All patients were routinely given intravenous patient-controlled analgesia for pain control and low molecular weight heparin for thromboembolic prophylaxis. Postoperative complications were recorded while patients were followed up in outpatient treatment centers, four to six weeks after the operation. The following patients were excluded: patients with a history or presence of coagulopathy or bleeding disorder, renal dysfunction, anticoagulant usage, acute infection, coronary artery disease, history of DVT, PE, cerebrovascular event, TXA allergy, preoperative Hb <8 mg/dl, bilateral arthroplasty, or arthroplasty revision. Patients receiving general anesthesia were excluded too, to prevent confounding due to general anesthesia.

Statistical Evaluation: In this study, statistical analysis was performed by the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) package program.

The Shapiro-Wilk normality test, as well as descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, and interquartile range), were used to evaluate the data. The paired one-way analysis of variance was used for time comparisons of normal-distributed variables, and the Newman Keuls Multiple Comparison Test was used for subgroup comparisons. The one-way analysis of variance was used for intergroup comparisons with the Newman Keuls multiple comparison test for subgroup analyses. The Kruskal Wallis test with Dunn's multiple comparisons was used for between-group comparisons of variables that did not show normal distribution, and the Chi-square test was used for the comparison of qualitative data. The results were evaluated at $p < 0.05$ level of significance.

RESULTS

This retrospective study included 60 patients who underwent THA for degenerative arthritis of the knee. The demographic and clinical

characteristics of the patients are shown in Table 1. The mean age of the patients in the intravenous, topical, and combined group was 64.37 ± 6.12 years, 63.3 ± 6.39 years, and 62.73 ± 6.03 , respectively. There was no significant difference between the three groups regarding age, sex, height, weight, body mass index, prothrombin time, hemoglobin, American Society of Anesthesiologists score, or the presence of comorbidity. However, there was a statistically significant difference in the mean drain-originated blood loss between Group 1, Group 2, and Group 3 ($p = 0.001$). The mean drain-originated blood loss of Group 3 was significantly lower than that of Group 1 and Group 2 ($p = 0.001$ and $p = 0.019$, respectively). On the other hand, the mean drain-originated blood loss of Group 1 was significantly lower than that of Group 2 ($p = 0.001$). There was a statistically significant difference in blood usage between Group 1, Group 2, and Group 3 ($p = 0.031$). Blood use in Group 2 was higher than in Group 1 and Group 3.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

		Group 1		Group 2		Group 3		p
Age		64.37±6.12		63.3±6.39		62.73±6.03		0.585*
Sex	Male	4	13.33%	5	16.67%	3	10.00%	0.749+
	Female	26	86.67%	25	83.33%	27	90.00%	
Weight (kg)		84±7.59		83.03±6.81		84±7.59		0.841*
Height (cm)		165.37±5.62		165.03±5.33		165.37±5.62		0.964*
BMI		30.83±3.51		30.62±3.61		30.83±3.51		0.967*
Side	Right	16	53.33%	16	53.33%	14	46.67%	0.837+
	Left	14	46.67%	14	46.67%	16	53.33%	
ASA	II	18	60.00%	22	73.33%	24	80.00%	0.220+
	III	12	40.00%	8	26.67%	6	20.00%	
Drain-induced blood loss		211.67±52.41		321.67±68.77		156.83±26.83		0.001*
Blood Used	None	21	70.00%	16	53.33%	24	80.00%	0.031+
	1.00	9	30.00%	10	33.33%	6	20.00%	
	2.00	0	0.00%	0	13.33%	0	0.00%	

*One-way Analysis of Variance +Chi Square Test

The Hb distributions of the groups are displayed in Table 2. Statistically, no significant difference was observed between the mean hemoglobin values preoperatively, at 24 hours, and at 48 hours between Group 1, Group 2, and Group 3 ($p > 0.05$). A statistically significant difference was observed between the mean hemoglobin values of

at 6 hours between Group 1, Group 2, and Group 3 ($p = 0.002$). The mean hemoglobin values of Group 2 were significantly lower than the hemoglobin values of Group 1 and Group 3 ($p = 0.002$, $p = 0.045$). The mean hemoglobin values of Group 1 and Group 3 did not differ statistically ($p = 0.444$) (Figure 1).

Table 2. Hemoglobin distributions between the groups

Hemoglobin	Group 1	Group 2	Group 3	p*
Preoperative	12.93±1.32	12.62±1.08	12.70±1.35	0.611
6 th Hour	12.42±1.07	11.09±1.61	11.96±1.57	0.002
24 th Hour	12.70±1.35	11.65±1.18	11.98±1.20	0.691
48 th Hour	12.12±0.94	11.60±1.08	11.87±1.18	0.180
p‡	0.001	0.001	0.001	

* One-way Analysis of Variance ‡Paired One-way Analysis of Variance

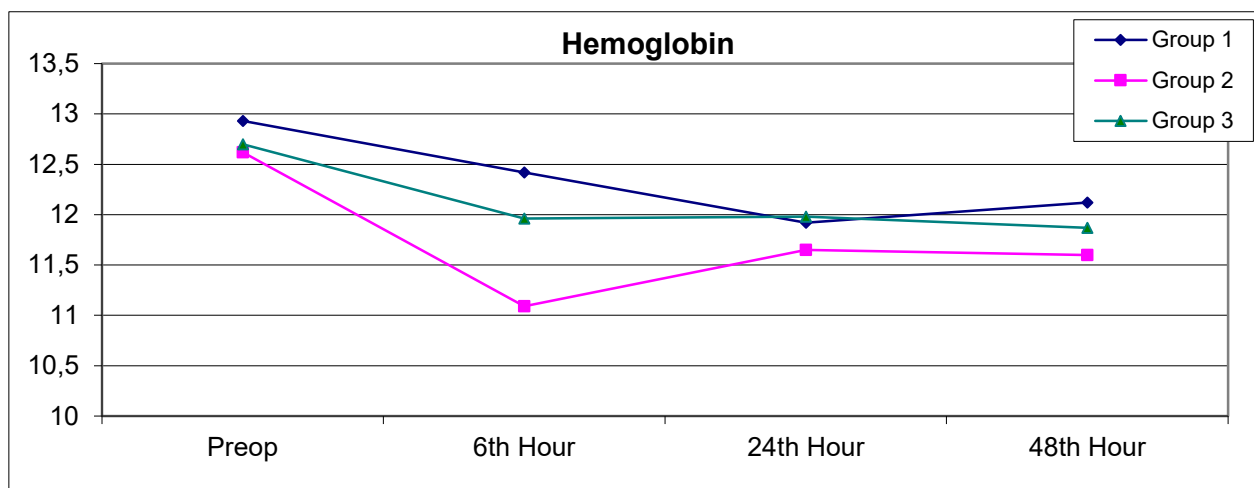


Figure 1. Hemoglobin distribution between groups

Hematocrit distributions of the groups are displayed in Table 3. Statistically, no significant difference was observed between the mean hematocrit values preoperatively, at 24 hours, and at 48 hours between Group 1, Group 2, and Group 3 ($p > 0.05$). A significant difference was observed statistically in the mean hematocrit values at 6th

hour between Group 1, Group 2, and Group 3 ($p = 0.014$). The mean hematocrit values of Group 2 were significantly lower than the mean hematocrit values of Group 1 and Group 3 ($p = 0.049$ and $p = 0.019$, respectively). The mean hematocrit values of Group 1 and Group 3 did not differ statistically ($p = 0.925$) (Figure 2).

Table 3. Hematocrit distributions between the groups

Hematocrit	Group 1	Group 2	Group 3	p*
Preoperative	38.90±2.63	37.30±2.77	37.90±2.50	0.065
6 th Hour	37.40±2.30	33.17±4.48	36.03±3.58	0.014
24 th Hour	36.23±3.56	34.73±3.39	36.00±3.18	0.187
48 th Hour	35.73±4.63	34.70±3.20	36.23±2.92	0.260
p‡	0.001	0.001	0.001	

* One-way Analysis of Variance ‡ Paired One-way Analysis of Variance

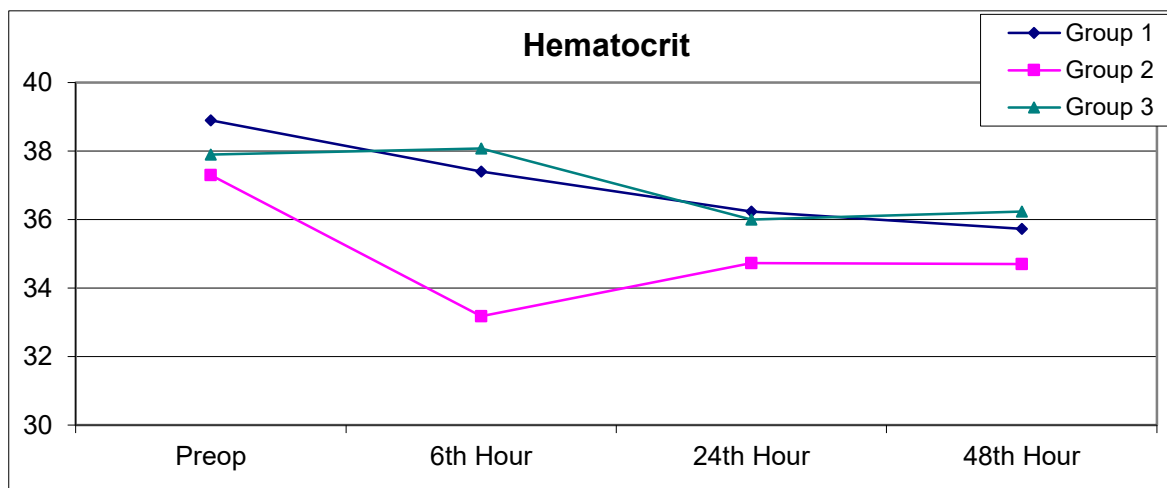


Figure 2. Hematocrit range between the groups

VAS distributions of the groups are displayed in Table 4. Statistically, no significant difference was observed in the mean VAS values at 6th hour between Group 1, Group 2, and Group 3 ($p > 0.05$). A statistically significant difference was observed between the mean VAS values at 24 hours

between Group 1, Group 2, and Group 3 ($p = 0.014$). The mean VAS values of Group 3 were statistically lower than the mean VAS values of Group 1 ($p = 0.017$). The mean VAS values of the other groups did not differ statistically ($p > 0.05$) (Figure 3).

Table 4. VAS distributions of the groups

VAS	Group 1	Group 2	Group 3	p*
Preoperative	8.10±0.66	8.13±0.63	8.10±0.65	0.974
6 th Hour	8.93±0.25	8.90±0.31	8.87±0.35	0.698
24 th Hour	7.17±0.65	7.03±0.76	6.67±0.66	0.018
48 th Hour	5.63±1.00	5.50±0.94	4.97±0.96	0.022
p‡	0.001	0.001	0.001	

* One-way Analysis of Variance ‡Paired One-way Analysis of Variance

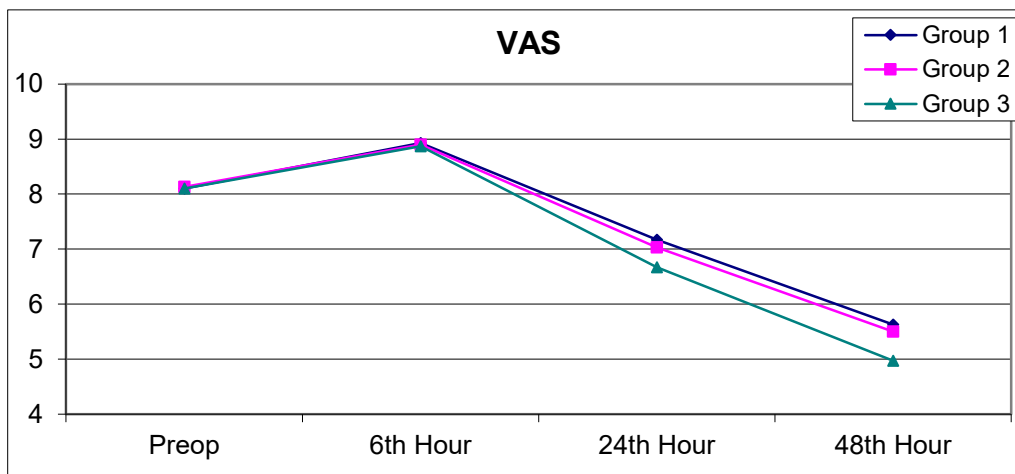


Figure 3. VAS distribution between the groups

DISCUSSION

The most essential finding of this study was to reduce the need for blood transfusion after TKA in both intravenous and intraarticular groups. This is a method that is simple, easy to adopt, and suitable for patients and comprehensible for clinicians. In patients undergoing TKA, the effect of clamping after intravenous TXA and intraarticular TXA from the drain was similar to previous studies. The most important finding of this study was to reduce the need for blood transfusion after TKA in both intravenous and intraarticular groups.

Right after the administration of the surgical operation, the fibrinolytic system is temporarily activated (11). TXA is an amino acid that inhibits fibrinolysis by conversely blocking the lysine connection spots on the plasminogen molecules (12). This prevents plasma from connecting with fibrinogen and fibrin structures (13). Due to its antifibrinolytic effects, there are concerns about increasing venous thromboembolism while using TXA (14). Besides, TXA does not affect the fibrinolytic activity on venous walls (15). Therefore, an increase in the incidence of venous thrombosis was not observed in previous studies, or in ours (16). One of the most critical issues after TKA is the need for blood transfusion. Even though its incidence is low, serious complications, including allogeneic blood transfusions (e.g., viral infections, graft-versus-host disease) were reported (17). Because the need for blood transfusion decreased with our method, complications

concerning the transfusion decreased as well. Intraarticular TXA administration after TKA was recently introduced, and it is proven to significantly reduce blood loss and knee swelling after surgery (18). Furthermore, it might also decrease the TXA dose, which is necessary to lower the postoperative blood loss (19). In our study, the intraarticular injection of TXA retrogradely by drain and compressing the system for 1 hour decreased the postoperative blood loss and the need for blood transfusion after TKA effectively.

Orthopedic surgeries are usually operations that need large amounts of blood transfusion. They are estimated to constitute 10% of the total transfusions (20). Forty-five percent of the patients with large surgical procedures require transfusions due to perioperative blood loss (21). Approximately 40% of these transfusions are related to joint replacement surgery (22). Complications of blood transfusion are rare. However, it may cause serious consequences for the patient. Thus, efforts are made to decrease blood loss and, thereby, reduce transfusion rates. The administration of TXA seems to be an appropriate treatment to reach this goal. Some studies showed that TXA may decrease bleeding ratio in orthopedic procedures (23-25). Lately, various studies compared the activity of drain clamp combined with TXA administration following TKA to control bleeding (26). Temporary drain clamps are reported to be able to decrease postoperative drainage at 24th and 48th hours significantly (27, 28).

Furthermore, patients with temporary drain clamps for more than 4 hours had higher hemoglobin levels and less blood transfusion in 24 hours following the operation compared to patients with no drain clamps (29). Also, a similar study showed that intravenous administration with drain clamp causes less blood loss and less decrease in the Hb values (30). We, too, found that intravenous administration with drain clamp causes less blood loss and a smaller decline in the Hb values.

It is known that patients who underwent TKA may develop DVT or PE (31). The risk of thromboembolic events in TXA is becoming more and more concerning (32). Our study indicated that thromboembolic complications do not differ widely when comparing the combined group with the IA and IV groups. This conclusion complied with the studies suggesting using combined TXA in TKA (33).

Another significant finding of the study was the lower opioid consumption in the first 6 hours

after surgery in the group administrated combined treatment. Reducing opioid use after the operation will cause a decrease in the prevalence and morbidity of the adverse effects related to opioids. This observation was supported by VAS.

The study has some limitations. First, it was retrospective. Although the patient features didn't differentiate between the three groups, selection bias could not be excluded entirely. Secondly, to determine the dose and administration, controlled randomized studies are necessary. Also, studies that are executed by using thromboembolism screening tests such as ultrasonography might be needed.

Conclusion

This study indicated that using intraarticular and intravenous tranexamic acid in one-sided TKA decreases postoperative blood loss significantly, and, consequently, it decreases the need for blood transfusion without an increase in adverse effects, especially in thromboembolic activities.

REFERENCES

1. Tille E, Mysliwicz J, Beyer F, Postler A, Lützner J. Intraarticular use of tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rate after primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;27;20(1):341. doi:10.1186/s12891-019-2715-9.
2. Kalairajah Y, Simpson D, Cossey AJ, Verrall GM, Spriggins AJ. Blood loss after total knee replacement: effects of computer-assisted surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(11):1480-2.
3. Bidolegui F, Arce G, Lugones A, Pereira S, Vindver G. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty without Tourniquet: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Open Orthop J* 2014;8:250–254. doi:10.2174/1874325001408010250.
4. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am* 2014;3:96(23):1945-51. doi:10.2106/JBJS.N.00077.
5. Xiong H, Liu Y, Zeng Y, Wu Y, Shen B. The efficacy and safety of combined administration of intravenous and topical tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;7;19(1):321. doi: 10.1186/s12891-018-2181-9.
6. Georgiev GP, Tanchev PP, Zheleva Z, Kinov P. Comparison of topical and intravenous administration of tranexamic acid for blood loss control during total joint replacement: Review of literature. *J Orthop Translat* 2018;20;13:7-12. doi: 10.1016/j.jot.2017.12.006.
7. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57(6):1005-32.
8. Hamlin BR, DiGioia AM, Plakseychuk AY, Levison TJ. Topical versus intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30(3):384-6. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.007.
9. Chen TP, Chen YM, Jiao JB, Wang YF, Qian LG, Guo Z, Ma Z, Han CY, Shi TH. Comparison of the effectiveness and safety of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2017;19;12(1):11. doi:10.1186/s13018-017-0512-4.
10. Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González JC, Monllau JC, Celaya F, Rodríguez-Arias A, Fernández JA, Pelfort X, Puig-Verdie Ll. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(7):1017-25. doi:10.1007/s00402-015-2232-8.
11. Risberg B: The response of the fibrinolytic system in trauma. *Acta Chir Scand Suppl* 1985, 522:245–271.
12. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57(6):1005-32.
13. Ng W, Jerath A, Wąsowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47(4):339-50. doi: 10.5603/AIT.a2015.0011.
14. Benoni G, Fredin H: Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:434–440.

15. Astedt B, Liedholm P, Wingerup L: The effect of tranexamic acid on the fibrinolytic activity of vein walls. *Ann Chir Gynaecol* 1978;67:203–205.
16. Mutsuzaki H, Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2012;29;7:32. doi: 10.1186/1749-799X-7-32.
17. Fiebig E. Safety of the blood supply. *Clin Orthop Relat Res* 1998;357:6–18.
18. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, Kubo S, Matsumoto T, Matsushita T, Chin T, Iguchi T, Kurosaka M, Kuroda R. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2011;35(11):1639-45. doi: 10.1007/s00264-010-1205-3.
19. Han YH, Huang HT, Pan JK, Zeng LF, Liang GH, Liang HD, Yang WY, Guo D, Liu J. Is the combined application of both drain-clamping and tranexamic acid superior to the single use of either application in patients with total-knee arthroplasty?: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(36):e11573. doi: 10.1097/MD.00000000000011573.
20. Slover J, Lavery JA, Schwarzkopf R, Iorio R, Bosco J, Gold HT. Incidence and Risk Factors for Blood Transfusion in Total Joint Arthroplasty: Analysis of a Statewide Database. *J Arthroplasty* 2017;32(9):2684–2687.e1. doi:https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.04.048.
21. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010;50(4):753–65. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02518.x.
22. Stanworth SJ, Cockburn HAC, Boralessa H, Contreras M. Which groups of patients are transfused? A study of red cell usage in London and Southeast England. *Vox Sang* 2002;83(4):352–7.
23. Legnani C, Oriani G, Parente F, Ventura A. Reducing transfusion requirements following total knee arthroplasty: effectiveness of a double infusion of tranexamic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(5):2253-2256. doi:10.26355/eurev_201903_17273.
24. Zekcer A, Priori RD, Tieppo C, Silva RSD, Severino NR. Comparative study of topical vs. intravenous tranexamic acid regarding blood loss in total knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop* 2017;52(5):589–595. doi:10.1016/j.rboe.2017.08.005
25. Zhang S, Wang C, Shi L, Xue Q. Multi-route applications of tranexamic acid to reduce blood loss after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(30):e16570. doi: 10.1097/MD.00000000000016570.
26. Huang Z, Ma J, Pei F, et al. Meta-analysis of temporary versus no clamping in TKA. *Orthopedics* 2013;36:543–50.
27. Mi B, Liu G, Lv H, Liu Y, Zha K, Wu Q, Liu J. Is combined use of intravenous and intraarticular tranexamic acid superior to intravenous or intraarticular tranexamic acid alone in total knee arthroplasty? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2017;18;12(1):61. doi:10.1186/s13018-017-0559-2.
28. Tai TW, Yang CY, Jou IM, et al. Temporary drainage clamping after total knee arthroplasty: ameta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty* 2010;25:1240–5.
29. Shen PC, Jou IM, Lin YT, et al. Comparison between 4-hour clamping drainage and nonclamping drainage after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2005;20:909–13.
30. Liao L, Chen Y, Tang Q, et al. Tranexamic acid plus drain-clamping can reduce blood loss in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018;52:334–41.
31. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2003;99:552–60. doi: 10.1097/0000542-200309000-00009.
32. Kim YH, Park JW, Kim JS, Seo DH. Does tranexamic acid increase the risk of thromboembolism after bilateral simultaneous total knee arthroplasties in Asian Population? *Arch Orthop Trauma Surg* 2018;138(1):83-89. doi:10.1007/s00402-017-2791-y.
33. Lin SY, Chen CH, Fu YC, Huang PJ, Chang JK, Huang HT. The efficacy of combined use of intraarticular and intravenous tranexamic acid on reducing blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30:776–80. doi:10.1016/j.arth.2014.12.001.

Abdullah Kaan Kurt¹
Turan Set¹
Elif Ateş¹

¹Karadeniz Teknik
 Üniversitesi, Aile
 Hekimliği Anabilim Dalı
 Trabzon, Türkiye

Yazışma Adresi:
 Abdullah Kaan Kurt
 Kalkınma mah. Karadeniz
 Teknik Üniversitesi, Aile
 Hekimliği Anabilim Dalı, C
 Blok Kat3 Ortahisar,
 Trabzon, Türkiye
 E-mail: abduallahkaankurt@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.10.2019
 Kabul Tarihi: 18.01.2020
 DOI:10.18521/ktd.633789

Konuralp Medical Journal
 e-ISSN1309-3878
 konuralptipdergi@duzce.edu.tr
 konuralptipdergisi@gmail.com
 www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Kilo Kontrol Danışmanlığı Alan Bireylerin Egzersiz Uyumunu Engelleyen Faktörler

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kilo kontrol danışmanlığı alan bireylerde egzersiz uyumunu engelleyen faktörleri belirlemek ve egzersiz uyum ve devamlılığının artırılmasına yönelik önerilerin geliştirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Aile Hekimliği polikliniğinde Nisan 2018- Mart 2019 tarihleri arasında kesitsel bir araştırma olarak yürütüldü. Araştırmacılar tarafından katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra egzersiz yapmayı/sürdürmeyi engelleyen faktörleri sorgulayan bir anket formu hazırlandı. Anket katılımcılara yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulandı. Toplam 384 katılımcının verileri analiz edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortancası 29,0 (IQR: 23,0-41,0) yıl ve %78,6'sı kadındı. Katılımcıların % 92,7' sinin (n=356) egzersiz yapmadığı tespit edildi. Düzenli egzersiz yapmayı/sürdürmeyi engelleyen nedenler sorgulandığında katılımcıların %67,1'i üşenme nedenini belirttiler. Yeterli vakit yokluğu (% 54,4) ve egzersizi sürdürme zorluğu (% 50,0) diğer iki önemli neden olarak tespit edildi. Egzersizin faydasına inanmıyorum seçeneğini işaretleyenlerin oranı %1,1'di. Katılımcılardan egzersiz yapmama nedenlerini sıralamaları istenildiğinde üşenme %43,5 oranla ilk sıradaydı.

Sonuç: Katılımcıların neredeyse tamamının egzersiz yapmadığı görülmüştür. Egzersize engel en önemli nedenin ise üşenme olduğu saptanmıştır. Egzersizin faydasına inanmayan katılımcıların çok az olması (%1,1) toplum yönelimli çalışmaların kişi merkezli programlarla birleştirildiğinde başarının üst düzeylere çıkabileceğini düşündürmesi açısından umut vericidir. Bu bağlamda bireylerin egzersiz ve sağlık üzerindeki olumlu etkileri konusunda bilinçlendirilmesi ve fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması için motivasyonlarının sağlanması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Fiziksel İnaktivite, Engel, Obezite

Factors Disrupting Exercise Compliance in Individuals Receiving Weight Control Counseling

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the factors that barrier exercise compliance in individuals receiving weight control counseling and to develop recommendations for increasing exercise compliance and continuity.

Methods: This study was carried out as a cross-sectional study in Karadeniz Technical University Family Medicine outpatient clinic between April 2018- March 2019. A questionnaire was prepared by the researchers to question the sociodemographic characteristics of the participants as well as the factors that prevent exercise compliance/exercise continuity. The questionnaire was applied to the participants by face to face interview method. Data of 384 participants were analyzed.

Results: The median of the participants was 29 (IQR:23.0-41.0) years and 78.6% of the participants were women. It was found that 92.7% (n = 356) of the participants did not exercise. When the causes that prevented exercise compliance/exercise continuity were questioned, laziness was the most frequent reason with 67.1%. Lack of adequate time (54.4%) and difficulty in maintaining exercise (50.0%) were detected as two other important causes. The percentage of people who chose the option that not to believe in the benefit of exercise was 1.1%. When the participants were asked to rank the first three among the reasons, laziness was the most common cause with 43.5%.

Conclusions: We are detected that, almost all of the participants did not exercise. In this study, the most important reason of non-exercise was found to be laziness. Participants who did not believe in the benefit of exercise were very few (1.1%).This was promising in terms of suggesting that success could go to very high levels when community-oriented studies were combined with person-based programs. In this context, it will be beneficial to raise awareness of the positive effects of individuals on exercise and health and to provide motivation for increasing physical activity levels.

Keywords: Exercise, Physical Inactivity, Barrier, Obesity.

GİRİŞ

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranının artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (1). Obezite Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir (2).

Obezitenin dünya çapındaki yaygınlığı 1975 ve 2016 yılları arasında neredeyse üç kat artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016'da, 18 yaş ve üzeri 1,9 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğunu, 650 milyondan fazla yetişkinin obez olduğunu bildirmiştir. Türkiye'de de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerine benzerdir. Özellikle kadınlarda %30 gibi kritik yüksek oranlara ulaşmıştır (3).

Obezite görülme sıklığını etkileyen faktörler arasında kalıtım, yaş, cinsiyet, besin tüketimi, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı gibi birçok farklı neden yer almakla beraber obezite, kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, bazı kanser türleri, solunum sistemi hastalıkları, kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi pek çok sağlık probleminin oluşmasına zemin hazırlamakta, hayat kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkilemektedir (4-7).

Düzenli fiziksel egzersiz, obezitenin önlenmesi ve tedavisinde en önemli enstrümandır (8). Kilo danışmanlığı alan bireylere asansör yerine merdiven kullanma, alışveriş merkezleri gibi yerlerde aracınızı en uzağa park edin; televizyon seyrederken atıştırma yapmayın gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilerinin yanında kilo kontrolünün sağlanmasında temel bileşenler olan diyet ve egzersizin önemi hakkında da bilgi verilmektedir. Bireylerin büyük çoğunluğu tavsiye olunan egzersiz rejimine başlama ve devam konusunda problem yaşamaktadır. Bu yüzden programının kullanışlı olabilmesi için uygulanabilir, uygun maliyetli ve sürdürülebilir olması gerekmektedir (9). Yapılan bir araştırma yetişkinlerin yaklaşık yüzde 50'sinin egzersiz programını ilk 6-12 ayda bıraktıklarını saptamıştır (10). Egzersize uyumu ve hastaların ne sebeple egzersize devam edemediklerini araştıran çalışma sayısı literatürde oldukça kısıtlıdır (11).

Bu çalışmanın amacı, kilo kontrol danışmanlığı alan bireylerde egzersiz uyumunu engelleyen faktörleri belirlemektir. Bu çalışmanın sonunda, egzersiz uyum durumunun belirlenmesi, egzersiz uyumunu/devamlılığını engelleyen faktörlerin irdelenmesi ile birlikte çeşitli sosyodemografik özelliklerle ilişkisinin ortaya

koyulması ve egzersiz uyum ve devamlılığının artırılmasına yönelik önerilerin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranının artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (1). Obezite Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir (2).

Obezitenin dünya çapındaki yaygınlığı 1975 ve 2016 yılları arasında neredeyse üç kat artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016'da, 18 yaş ve üzeri 1,9 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğunu, 650 milyondan fazla yetişkinin obez olduğunu bildirmiştir. Türkiye'de de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerine benzerdir. Özellikle kadınlarda %30 gibi kritik yüksek oranlara ulaşmıştır (3).

Obezite görülme sıklığını etkileyen faktörler arasında kalıtım, yaş, cinsiyet, besin tüketimi, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı gibi birçok farklı neden yer almakla beraber obezite, kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, bazı kanser türleri, solunum sistemi hastalıkları, kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi pek çok sağlık probleminin oluşmasına zemin hazırlamakta, hayat kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkilemektedir (4-7).

Düzenli fiziksel egzersiz, obezitenin önlenmesi ve tedavisinde en önemli enstrümandır (8). Kilo danışmanlığı alan bireylere asansör yerine merdiven kullanma, alışveriş merkezleri gibi yerlerde aracınızı en uzağa park edin; televizyon seyrederken atıştırma yapmayın gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilerinin yanında kilo kontrolünün sağlanmasında temel bileşenler olan diyet ve egzersizin önemi hakkında da bilgi verilmektedir. Bireylerin büyük çoğunluğu tavsiye olunan egzersiz rejimine başlama ve devam konusunda problem yaşamaktadır. Bu yüzden programının kullanışlı olabilmesi için uygulanabilir, uygun maliyetli ve sürdürülebilir olması gerekmektedir (9). Yapılan bir araştırma yetişkinlerin yaklaşık yüzde 50'sinin egzersiz programını ilk 6-12 ayda bıraktıklarını saptamıştır (10). Egzersize uyumu ve hastaların ne sebeple egzersize devam edemediklerini araştıran çalışma sayısı literatürde oldukça kısıtlıdır (11).

Bu çalışmanın amacı, kilo kontrol danışmanlığı alan bireylerde egzersiz uyumunu engelleyen faktörleri belirlemektir. Bu çalışmanın sonunda, egzersiz uyum durumunun belirlenmesi, egzersiz uyumunu/devamlılığını engelleyen faktörlerin irdelenmesi ile birlikte çeşitli sosyodemografik özelliklerle ilişkisinin ortaya koyulması ve egzersiz uyum ve devamlılığının artırılmasına yönelik önerilerin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 384 kişinin yaş ortancası 29 (IQR: 23,0-41,0), BKİ ortancası 29,7 (IQR: 26,9-34,0) kg/m² idi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Demografik özellikler

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	302	78,6
Erkek	82	21,4
Medeni durum		
Evli	177	46,1
Bekar	207	53,9
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	2	0,5
Okuryazar	3	0,8
İlkokul/ortaokul	90	23,4
Lise	77	20,1
Üniversite	212	55,2
Yaşadığı yer		
Köy	24	6,3
İlçe	86	22,4
İl	274	71,4
Meslek grupları		
Öğrenci	123	32,0
Memur	118	30,7
Ev hanımı	97	25,3
Serbest meslek	46	12,0
Antropometrik durumu		
Fazla kilolu	156	40,6
Hafif obez	106	27,6
Orta derece obez	47	12,4
Morbid obez	30	7,8
Normal kilolu	45	11,7
Sigara içme durumu		
Evet	76	19,8
Hayır	308	80,2
Depresyon öyküsü		
Evet	93	24,2
Hayır	291	75,8
Ek hastalık		
Yok	285	74,2
Var	99	25,8

“Egzersiz yapıyor musunuz?” sorusunu katılımcıların % 92,7’ si (n=356) hayır olarak cevapladı. Düzenli egzersiz yapan katılımcıların haftada yapılan egzersiz sayısı ortancası 5,0 (IQR: 4,0-6,0), haftada yapılan egzersiz süresi ortanca değeri 285,0 (IQR: 210,0-341,2) dakikaydı. “Kaç haftadır egzersiz yapıyorsunuz?” sorusu sorulduğunda ortanca değer 24,0 (IQR: 15,2-52,0) hafta olarak tespit edildi. Egzersiz yapan 28 kişinin egzersiz türü sorgulandığında %53,6’ sının yürüyüş, % 46,4’ ünün koşu egzersizi yaptığı saptandı.

Cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, yaşanılan yer, sigara kullanımı, meslek ve ek hastalık (diyabet, hipertansiyon ve tiroit hastalığı gibi kronik hastalıklar) olup olmamasına göre egzersiz yapma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,639, p=0,667, p=0,181, p=0,975, p=0,448, p=0,370, ve p=0,922).

Düzenli egzersiz yapmayı/sürdürmeyi engelleyen nedenler sorgulandığında egzersiz yapmayan 356 katılımcının verdiği neden sayısı

ortancası 3 (IQR: 3,0-4,0) idi. Katılımcılar %67,1 oranla en çok üşenme nedenini belirttiler. Yeterli vakit yokluğu (%54,7) ve egzersizi sürdürme zorluğu (%50,0) diğer iki önemli neden olarak tespit edildi. Katılımcıların belirttikleri düzenli egzersiz yapmayı engelleyen nedenlerin dağılımı Grafik 1’de gösterilmiştir.

Egzersiz yapmayı/sürdürmeyi engelleyen nedenler sorgulandığında ek hastalık varlığı olarak kas ve iskelet hastalıklarının belirtenlerin sayısı 4 (%16,7) idi. Neden olarak diyabeti belirten kişi sayısı 15 (%62,5), hipertansiyonu belirten kişi sayısı ise 5 (%20,8) idi.

Egzersiz yapmayı engelleyen neden olarak “diğer” seçeneği içinde neden belirten kişilerin %60’ı (n=3) aşırı kilolu oldukları için toplum içinde egzersiz yapmaya çekindiklerini belirttiler. Takip eden nedenlerden biri maddi imkânsızlıklar nedeni ile egzersiz yapamama (n=1) diğeri ise egzersiz yapmak istememe (n=1) idi.

Egzersiz yapmayı engelleyen neden olarak “Egzersize ihtiyacım olmadığını düşünüyorum” seçeneğini belirten kişilerin %50’si fazla kilolu, %25’i hafif obez iken %25’i normal kilolu idi.

Cinsiyet, medeni durum ve antropometrik sınıfa göre egzersiz yapmayı engelleyen nedenlerin değerlendirilmesi Tablo 2’de gösterilmiştir.

Memurların iş yoğunluğu seçeneğini diğer üç meslek grubuna göre daha fazla belirtmesi istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Yaşanılan yere göre uygun alan yokluğu değerlendirildiğinde istatistik anlamlı fark yoktu (p=0,059).

Katılımcılardan egzersiz yapmalarını/sürdüremelerini engelleyen nedenler arasından ilk üçünü sıralamaları istenildi. Üşenme %43,5 (n=155) ile ilk neden olarak tespit edildi. Yeterli vakit yokluğu (%26,6) ve iş yoğunluğu (%7,3) diğer iki önemli neden idi (Grafik 2).

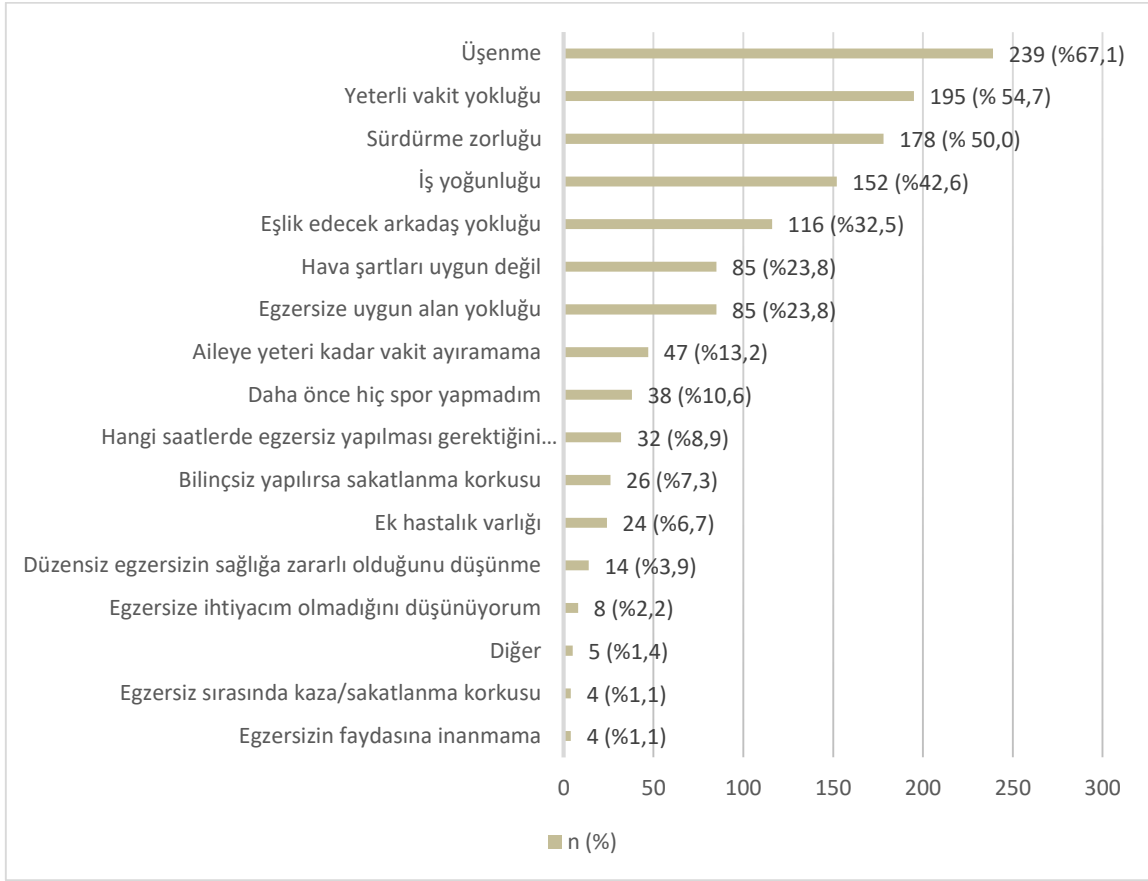
TARTIŞMA

Çalışmamızda katılımcıların neredeyse tamamının egzersiz yapmadığı ve egzersize engel en sık nedenin üşenme olduğu tespit edildi.

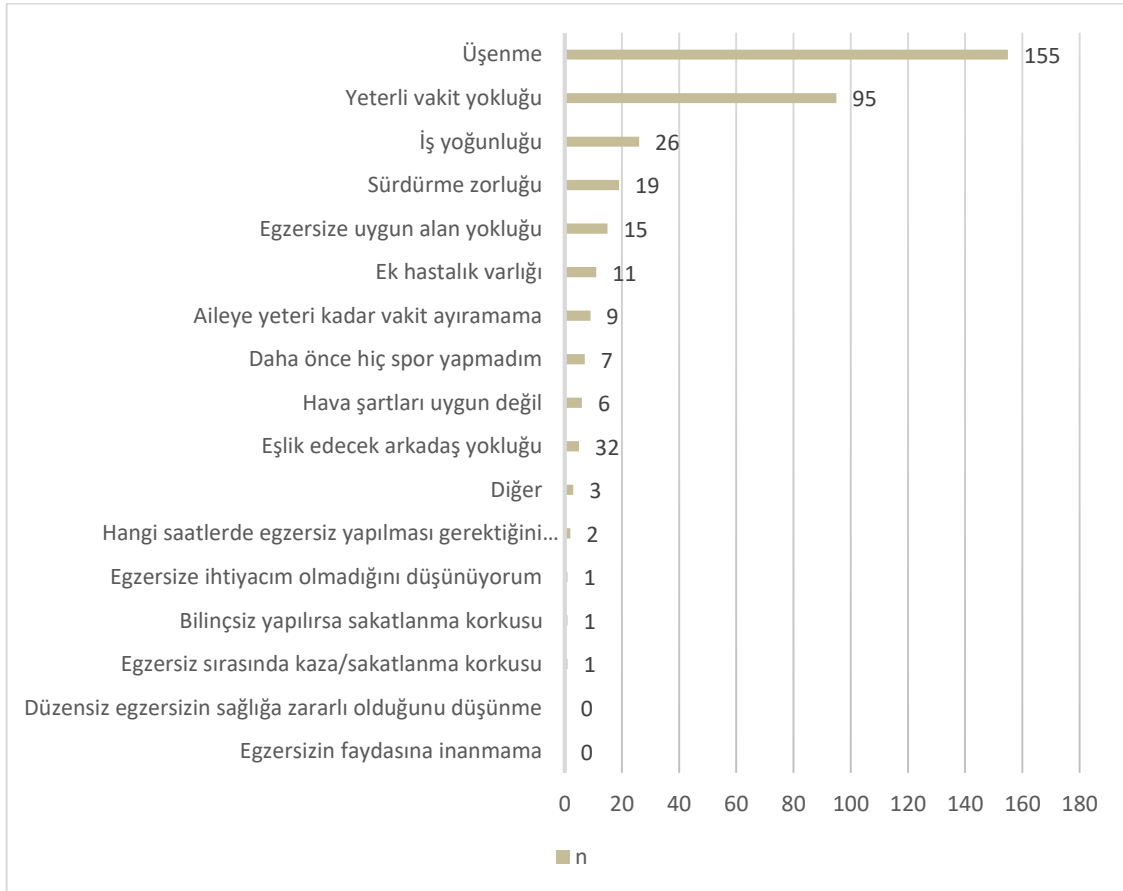
Amerika Birleşik Devletlerinde son 2 yılda toplam kalori alımının çarpıcı şekilde artmadığını gösteren bulgular eşliğinde obezite prevalansındaki artışın doğrudan fiziksel aktivite miktarındaki azalmaya bağlı olduğuna inanılmaktadır (13). Çalışmamızın katılımcıları kilo kontrol danışmanlığı almış olan bir popülasyondan oluşmasına rağmen % 92,7’ sinin egzersiz yapmıyor olması dikkat çekicidir. Türkiye geneline bakılacak olursa erkeklerin %77’si, kadınların %87’si yeterli ölçüde fiziksel aktivite yapmamaktadır (12). Toplam 38 ülkenin değerlendirildiği erişkin fiziksel hareketsizlik prevalansını belirlemek amacı ile yapılan bir çalışmada Türkiye oranı %56,0 olarak saptanmıştır (14). Aile sağlığı merkezinde fiziksel aktivite ve depresyon arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile yapılan bir çalışmada fiziksel hareketsizlik oranı %56,7 olarak tespit edilmiştir (15). Suriye’de %32,9 ile Irak’ta %56,7 arasında değişen bir yaygınlık ile fiziksel hareketsizlik oldukça yaygındır.

Tablo 2. Cinsiyet, Medeni Durum ve Antropometrik Sınıf'a göre egzersiz yapmayı engelleyen nedenlerin değerlendirilmesi

	Yeterli vakit yokluğu	Üşenme	Egzersize engel ek hastalık varlığı	Daha önce hiç spor yapmama	Uygun egzersiz alanının yokluğu	İş yoğunluğu	Eşlik edecek arkadaş yokluğu	Sürdürme zorluğu	Aileye yeteri kadar vakit ayıramama	Egzersiz sırasında bir kaza korkusu	Egzersiz faydasına inanmama	Bilinçsiz yapılırsa sakatlanma ve hastalanma korkusu	Düzensiz egzersizin sağlığa zararlı olduğu fikri	Hangi saatlerde yapılması gerektiğini bilememe	Egzersize ihtiyacı olmadığını düşünme	Hava şartlarının düzenli fiziksel aktivite yapmaya uygun olmaması
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Cinsiyet Kadın Erkek	144(73,8) 51(26,2)	186(77,8) 53(22,2)	20(83,3) 4(16,7)	32(84,2) 6(15,8)	69(81,2) 16(18,8)	113(74,3) 39(25,7)	88(75,9) 28(24,1)	137(77,0) 41(23,0)	38(80,9) 9(19,1)	3(75,0) 1(25,0)	4(100,0) 0(0,0)	20(76,9) 6(23,1)	8(57,1) 6(42,9)	26(81,3) 6(18,8)	5(62,5) 3(37,5)	65(76,5) 20(23,5)
<i>p değeri</i>	0,020	0,614	0,563	0,378	0,519	0,096	0,381	0,455	0,694	0,858	0,295	0,824	0,875	0,707	0,376	0,579
Medeni Durum Evli Bekar	108(55,4) 87(44,6)	102(42,7) 137(57,3)	16(66,7) 8(33,3)	26(68,4) 12(31,6)	39(45,9) 46(54,1)	72(47,4) 80(52,6)	50(43,1) 66(56,9)	67(37,6) 111(62,4)	38(80,9) 9(19,1)	2(50,0) 2(50,0)	1(25,0) 3(75,0)	12(46,2) 14(53,8)	8(57,1) 6(42,9)	14(43,8) 18(56,3)	3(37,5) 5(62,5)	28(32,9) 57(67,1)
<i>p değeri</i>	0,555	0,085	0,037	0,005	0,965	0,685	0,439	0,002	0,000	0,628	0,628	0,995	0,398	0,781	0,622	0,006
Antropometrik Sınıf Normal Fazla Kilo Hafif Obez Orta Derece Obez Morbid Obez	30(15,4) 91(46,7) 48(24,6) 14(7,2) 12(6,2)	26(10,9) 100(41,8) 65(27,2) 29(12,1) 19(7,9)	1(4,2) 6(25,0) 6(25,0) 6(25,0) 5(20,8)	2(5,3) 8(21,1) 11(28,9) 10(26,3) 7(18,4)	11(12,9) 26(30,6) 26(30,6) 15(17,6) 7(8,2)	18(11,8) 67(44,1) 43(28,3) 13(8,6) 11(7,2)	8(6,9) 43(37,1) 33(28,4) 22(19,0) 10(8,6)	23(51,1) 78(43,8) 47(26,4) 19(10,7) 11(6,2)	2(4,3) 18(38,3) 15(31,9) 8(17,0) 4(8,5)	0(0,0) 3(75,0) 0(0,0) 0(0,0) 1(25,0)	1(25,0) 1(25,0) 1(25,0) 1(25,0) 0(0,0)	6(23,1) 6(23,1) 9(34,9) 2(7,7) 3(11,5)	0(0,0) 4(28,6) 5(35,7) 1(7,1) 4(28,6)	2(6,3) 7(21,9) 15(46,9) 5(15,6) 3(9,4)	2(25,0) 4(50,0) 2(25,0) 0(0,0) 0(0,0)	12(14,1) 43(50,6) 18(21,2) 7(8,2) 5(5,9)
<i>p değeri</i>	0,001	0,995	0,019	0,001	0,212	0,450	0,038	0,523	0,404	0,310	0,788	0,156	0,028	0,060	0,547	0,148



Grafik 1. Egzersiz yapmayı/sürdürmeyi engelleyen nedenler



Grafik 2. Katılımcıların egzersize engel olarak düşündükleri ilk neden

ABD’de bu oran %48’4’tür (16). Brezilyada yapılmış olan bir başka çalışmada yetişkinlerin fiziksel in aktivite oranı %41’1 olarak tespit edilmiştir (17). Çalışmamızın öğrenci popülasyonu değerlendirildiğinde fiziksel inaktivite oranı %95,9’dur. Üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada katılımcıların %82’sinin sağlığı koruyacak düzeyde fiziksel aktif olmadıkları tespit edilmiştir (18). Beş farklı çalışmayı değerlendirerek yetişkinlerin fiziksel aktivite düzeyini inceleyen bir çalışmada üniversite öğrencilerinin %51’i fiziksel inaktif saptanmıştır (19). Hem yetişkinler hem de üniversite öğrencileri için çalışmamızda saptamış olduğumuz daha yüksek oranlar katılımcıların kilo kontrol danışmanlığı almış olup, fiziksel inaktiviteye yatkın olmalarından kaynaklanmış olabilir.

Yapılan bazı çalışmalar fiziksel inaktivitenin kadınlarda erkeklerden daha sık olduğunu göstermiştir (14, 20, 21). Çalışmamızda kadınlar ile erkeklerin egzersiz durumu incelendiğinde anlamlı bir fark yoktu. Biernat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada işsizler ve emeklilerin diğer meslek gruplarına göre daha az egzersiz yaptıkları saptanmıştır (22). Çalışmamızda meslek gruplarına göre egzersiz yapma durumu açısından da anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç egzersiz eksikliğinin toplumun tamamını ilgilendiren yaygın bir halk sağlığı problemi olduğunu desteklemektedir.

Koruyucu hekimlik niteliğini arttırmak amacı ile egzersiz yapmayı/sürdürmeyi engelleyen nedenleri sorguladığımızda en önemli nedenin üşenme olduğu saptanmıştır. Özşahin ve ark. tarafından üniversite obezite polikliniğinde yapılan benzer bir çalışmada en sık neden zaman yokluğu (%55,5) olarak tespit edilmiştir (11). Yaş gruplarına göre yapılmış başka bir çalışmada 18-39 yaş arası en sık neden olarak zaman yokluğu, 40-59 yaş arası bireyler için zaman yokluğu ve kronik hastalık varlığı olarak saptanmıştır (23). Louw ve arkadaşları tarafından farklı yaş gruplarındaki bireylerin egzersizi motive edici ve engel olucu durumları belirlemek amacı ile yaptıkları bir çalışmada en sık neden yeterli zaman yokluğu olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada genç yaş grubu en sık cevap olarak eşlik edecek arkadaş yokluğunu belirtirken, daha ileri yaş aralığındaki grup bilgi eksikliğini belirtmiştir (24). Lees ve ark. tarafından 65 yaş ve üzeri bir grupta yapılan çalışmada ise egzersize en engel en önemli neden düşme korkusu olarak saptanmıştır (25).

Egzersizın faydaları göz önünde bulundurulduğunda kabul edilirliliği zayıf fakat kişi davranışı üzerine oldukça etkili bir neden olan üşenme (%67,1) bir bakıma diğer tüm nedenlerin temelini oluşturmaktadır. Katılımcıların egzersiz yapmayı/sürdürmeyi engelleyen nedenlerini sıralaması istenildiğinde de birinci neden olarak alınan en sık cevaptı. Türk Dil Kurumuna göre üşenme; iş görmeyi, çalışmayı sevmeyen, çaba göstermekten, sıkıntıdan kaçan ve tembel anlamına

gelmektedir. Üşenmenin temelini motivasyon eksikliğinin oluşturduğunu düşünecek olursak hastaların sedanter hayattan kurtulması için hekimin desteğinin önemi daha iyi anlaşılabilir. Bu nedeni ortadan kaldırmanın en önemli yolu harekete geçmektir. Bireysel olarak kişiyi üşenmeye ve tembelliğe iten televizyon, bilgisayar vb. gibi dikkati dağıtacak durumların ortadan kaldırılmasına özen gösterilebilir. Kişinin kendini motive etmesi ve ufak ödüllendirmeler yapması egzersize olan bağlılığı arttıracak bir diğer çözüm olabilir. Kişinin egzersiz faydalarını ve neden egzersiz yapması gerekliliğini içselleştirmesi şüphesiz büyük fayda sağlayacaktır. Katılımcılar ikinci en sık neden olarak yeterli vakit yokluğu seçeneğini belirtti. Kısa süreli egzersizlerin uzun döneme yayılması bireyin sağlığını geliştirirken, gelişmiş sağlık durumunu devam ettirip, yorgunluğa ve hastalıklara karşı direncini artırır (26). Boşa harcanan ya da sedanter olarak devam ettirilen zaman aralıklarına egzersiz periyotlarının yerleştirilmesi ve egzersiz devamlılığı için görüşmelerin sıklaştırılması çözüm için faydalı olabilir.

Cevap olarak verilen üçüncü en sık neden sürdürme zorluğu idi. Egzersiz sürdürmede en büyük zorluk ilk 5 ile 10 hafta arasında oluşmaktadır (27). Çalışmamızda katılımcılara egzersize başladıkları andan itibaren ne kadar süre sonra bıraktıkları sorulmamış olsa da, bu nedenin bir başka nedenle birleşmesinin kişi motivasyonunu ciddi ölçüde azaltacağı açıktır. Özellikle vazgeçmenin en yüksek olarak gösterildiği zaman aralığında olmak üzere egzersize bağlılığı teşvik etmek amacı ile telefon görüşmelerini artırıp, sürdürmeye engel olan diğer nedenleri belirleyip üstesinden gelebilmek için hekimler ofis görüşmesi yapabilir (27). Ayrıca görüşmeler esnasında hastaların egzersiz geçmişinin sorgulanması, sürdürmede zorluk çektiği dönemlerin belirlenmesi ve eşlik eden diğer sebeplerle birlikte çözüm aranması bireysel egzersiz uyumunun artmasına ek katkı sağlayabilir.

Toplam 152 kişinin cevap olarak belirttiği bir diğer neden iş yoğunluğu idi. Aktif olmayan yaşam şekli, çalışma koşulları ve stres kişilerin fiziksel, psikolojik ve sosyal sağlıkları üzerine olumsuz etki oluşturmaktadır (26). İş yerlerinde oluşturulabilecek alanlar egzersiz uyumunu ve devamlılığını arttırabilir. İş yerinde verilecek olan molaların egzersiz yapmaya uygun revize edilebilmesi de bu sorunu ortadan kaldırabilecek bir diğer çözümdür (28).

Diğer bir neden olarak belirtilen eşlik edecek arkadaş yokluğu çocukluk çağı obezite ile mücadelesinde de aşılması gereken çok önemli basamaklardandır (12). Grup halinde yapılan düzenli fiziksel aktivite egzersize olan bağlılığı arttırmaktadır. Fiziksel aktivitenin arkadaşla olan teşvikini inceleyen bir derlemede 55 çalışmanın 43’ünde pozitif ilişki tespit edilmiştir (29). Durum diğer tarafından ele alınacak olursa sedanter bir

arkadaş çevresi kişiyi egzersize olan bağlılıktan uzaklaştırabilir.

Katılımcılarım yaklaşık olarak beşte biri hava şartlarının düzenli egzersiz yapmak için uygun olmadığını belirtti. İçinde bulunduğumuz coğrafyanın hava koşulları ve kişilerin egzersizi daha çok açık bir alanda yapma istekleri göz önünde bulundurulduğunda bu neden kabul edilebilir gibi görünmektedir. Ek olarak bazı katılımcılara anketin kış ayında uygulanmış olması bu cevabı vermelerine ek katkı sağlamış olabilir. Koşu bandı, eliptik bisiklet kullanımı ve diğer ev tipi egzersiz ekipmanlarının kullanımı bu nedeni ortadan kaldırmak için çözüm olabilir (30).

Egzersiz yapmayan kişilerin çoğunluğu oluşturduğu çalışma popülasyonumuzun bir kısmı uygun egzersiz alanı yokluğunu neden olarak belirtti. Çalışmanın yapılmış olduğu bölgenin arazi yapısının engebeli olması, yaşanan bazı semt ve mahallelerde halka yeteri kadar sosyal çevrenin henüz tesis edilmemiş olması başta yürüyüş olmak üzere önerilen diğer egzersiz türlerini yapmaya ve sürdürmeye engel olmuş olabilir.

Evli kişilerin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bir grup, aileye yeteri kadar vakit ayıramamayı egzersiz yapmaya/sürdürmeye engel bir neden olarak belirtti. Ortak geçirilen zamanlarda aile bireylerinin birlikte egzersiz programları planlaması nedenin ortadan kalkmasını kolaylaştırabilir.

Az sayıda katılımcı neden olarak egzersiz bilinçsiz olarak yapılırsa sakatlanma korkusu ya da düzensiz yapılan egzersizin sağlığa zararlı olduğunu belirtti. Koruyucu hekimlik bakış açısı ile bakılacak olursa bu nedenler kabul edilebilir görünmektedir. Bilinçsiz, düzensiz ve kontrolsüz yapılan egzersiz en çok kas iskelet sistemini yaralanmalarına neden olmakla birlikte diğer vücut sistemleri üzerinde olumsuz etki oluşturabilmektedir (31). Bu nedenleri belirten bireylerin konu hakkındaki duyarlılıkları sağlık iyiliğinin korunması açısından umut vericidir. Sağlığını önemseydiğini düşündüğümüz bu bireylere verilecek etkili bir danışmanlık ve oluşturulacak olan düzenli kontroller egzersizi günlük yaşantıya daha rahat adapte edebilir.

Aşırı kilolu olduğum için toplum içerisinde egzersiz yapmaya çekiniyorum cevabı normalleştirilmemelidir. Kişiler kendilerini daha rahat hissedebilecekleri yerlerde egzersiz

programlarına dahil edilerek ve kişide oluşan negatif duygular rehabilite edilerek neden ortadan kaldırılabılır.

Egzersiz ihtiyacım olmadığını düşünüyorum cevabını veren 8 katılımcı mevcuttu. Amacın tüm toplumda obezite tedavisinden ziyade gelişiminin önlenmesi olduğu düşünüldüğünde bu seçenek üzerinde durulması ve mutlak çözüm üretilmesi gereken bir neden olarak görülmektedir (3).

‘Egzersiz faydasına inanmıyorum’ 4 kişi tarafından neden olarak belirtildi. Çalışmada sorulmamış olsa da bu kişiler daha önce egzersiz girişiminde bulunup istedikleri sonucu elde edememiş kişiler olabilir. Oldukça az sayıda kişi tarafından belirtilen seçenek olması olumlu bir bulgu olarak değerlendirildi. Bu durum toplum yönelimli çalışmaların kişi temelli programlarla birleştirildiğinde başarının çok üst düzeylere çıkabileceğinin göstergesi olabilir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı katılımcıların kilo kontrol danışmanlığı almış olan bir gruptan seçilmiştir. Bu nedenle danışmanlık almamış bireylerin durumunu yansıtmayabilir.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma kilo kontrol danışmanlığı alan bireylerin hangi neden veya nedenlerle egzersiz yapmadığını/sürdüremediğini belirlemeyi amaçlayan nadir çalışmalardan biridir. Çalışmanın sonucunda danışmanlık içerisinde bulunan egzersiz önerilerine rağmen katılımcıların sadece %7,3’ünün egzersiz yaptığı tespit edildi. Katılımcılar üşenme (%67,1) seçeneğini en önemli neden olarak belirttiler. Üşenme seçeneği her ne kadar en önemli seçenek olarak görülse de bireyler bütüncül olarak değerlendirilmeli ve eşlik eden tüm nedenler ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Egzersizin faydasına inanmıyorum seçeneğini belirten katılımcıların çok az olması (%1,1) toplum yönelimli çalışmaların kişi merkezli programlarla birleştirildiğinde başarının çok üst düzeylere çıkabileceğini düşündürmektedir. Egzersize olan katılımın artırılması ve egzersizin yaşamın bir parçası olmasını sağlamak için egzersiz faydaları görsel, yazılı ve diğer kitlesel iletişim araçları daha fazla kullanılarak halka aktarılması faydalı olabilir. Polikliniğe başvuran her birey mutlaka obezite açısından değerlendirilmeli ve egzersiz hakkında danışmanlık verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Canbay Ö, Doğru E, Katayıfçı N, et al. Bir Üniversite Hastanesi Çalışanlarında Obezite Görülme Sıklığının ve Beslenme Alışkanlıklarının Araştırılması. Medical Journal of Bakirkoy. 2016;12(3).
2. WHO. Obesity and Overweight factsheet from the WHO. 2011.
3. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2018;11-9.
4. Bulur Ş, Çeçen S, Eren F. Spor fizyolojisi bölümüne fazla kilo yakınması ile başvuran bireylerin antropometrik ve biyokimyasal özellikleri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2014; 15(1) : 29 - 35
5. TEMD Obezite LM, Hipertansiyon Çalışma Grubu Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği 2018.

6. Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite Ve Diyabet Klinik Rehberi 2017 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Diyabet/diyabet-rehberleri/Obezite-ve-Diyabet-Klinik-Rehberi.pdf>].
7. Satman İ. Türkiye'de Obezite Sorunu. *Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics*. 2016;9(2):1-11.
8. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(5):1005-33.
9. Zileli R, Şemşek Ö, Özkamçı H, Diker G. Bilecik ilinde yaşayan kadınlarda spora katılım, obezite prevalansı ve risk faktörleri. *Marmara Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi*, 2016, 1.1: 83-96.
10. Foright R, Presby D, Sherk V, Kahn D, Checkley L, Giles E, et al. Is regular exercise an effective strategy for weight loss maintenance? *Physiology & behavior*. 2018;188:86-93.
11. Özşahin AK, Aksoyek A, Sarıtürk Ç, Özşahin E. Egzersize Uyumu Engelleyen Faktörler: Aile Hekimliği Poliklinik Hastaları Üzerinde Bir Çalışma. *Cukurova Medical Journal*. 2012, 37(3):162-7.
12. Demirel, H., Kayhan, H., Özmert, E. N., & Doğan, A. (2014). Türkiye fiziksel aktivite rehberi (2. baskı). TC Sağlık Bakanlığı, Ankara.
13. Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis—liberating the life-force. *Journal of internal medicine*. 2007;262(3):273-87.
14. Kahan D. Adult physical inactivity prevalence in the Muslim world: Analysis of 38 countries. *Preventive medicine reports*. 2015;2:71-5.
15. Lök N, Bademli K. Yetişkin Bireylerde Fiziksel Aktivite Ve Depresyon Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2017;14(40):101-10.
16. Physical activity and sedentary leisure time and their associations with BMI, waist circumference, and percentage body fat in 0.5 million adults: the China Kadoorie Biobank study. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(3):487-96.
17. Hallal PC, Victora CG, Wells JCK, Lima RC. Physical inactivity: prevalence and associated variables in Brazilian adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003;35(11):1894-900.
18. Savcı S, Öztürk M, Arıkan H, İnal İnce D, Tokgözoğlu L. Physical activity levels of university students. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2006;34(3):166-72.
19. Martin SB, Morrow JR, Jackson AW, Dunn AL. Variables related to meeting the CDC/ACSM physical activity guidelines. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(12):2087-92.
20. Ölçücü B, Vatanserver Ş, Özcan G, Çelik A. Orta Yaşlılarda Fiziksel Aktivite Düzeyi Ve Yaşam Kalitesi İlişkisi. *Uluslararası Eğitim Bilimleri Dergisi*. 2015(2):63-73.
21. Abdurrahman G, Şener Ü, Karabacak H, Kağan Ü. Kadın ve erkek genç erişkinler arasında fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi farklılıklarının araştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2011;12(3):145-50.
22. Biernat E, Piątkowska M. Stay active for life: physical activity across life stages. *Clinical interventions in aging*. 2018;13:1341.
23. Dunlap J, Barry HC. Overcoming exercise barriers in older adults. *The physician and sportsmedicine*. 1999;27(11):69-75.
24. Louw A, Van Biljon A, Mugandani S. Exercise motivation and barriers among men and women of different age groups. *African Journal for Physical Health Education, Recreation and Dance*. 2012;18(Issue-4_1):759-68.
25. Lees FD, Clark PG, Nigg CR, Newman P. Barriers to exercise behavior among older adults: a focus-group study. *Journal of aging and physical activity*. 2005;13(1):23-33.
26. Özer D, Baltacı G, Tedavi F. İş yerinde fiziksel aktivite. *Klasmat Matbaacılık*, Ankara. 2008:19-21.
27. UpToDate. Exercise for adults: Terminology, patient assessment, and medical clearance, 2019 [updated Jan 16, 2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/exercise-for-adults-terminology-patient-assessment-and-medical-clearance?search=sedentary%20lifestyle&source=search_result&selectedTitle=1~91&usage_type=default&display_rank=1].
28. Yıldız An, Çaman Ögdök, Nihal E. İşyerinde sağlığı geliştirme programları. Ankara: TÜRK-İŞ. 2012.
29. Naito M, Nakayama T, Okamura T, et al. Effect of a 4-year workplace-based physical activity intervention program on the blood lipid profiles of participating employees: the high-risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-OHP) study. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):784-90.
30. Maturo CC, Cunningham SA. Influence of friends on children's physical activity: a review. *American Journal of Public Health*. 2013;103(7):e23-e38.
31. Chtourou H, & Souissi, N. The effect of training at a specific time of day: a review. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2012.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

 Selçuk Küçükseymen¹

¹Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Antalya
Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kardiyoloji
Kliniği, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi:

Selçuk Küçükseymen
Department of Medicine,
Cardiology division,
Harvard Medical School /
BIDMC, 330 Brookline
Ave. Boston, MA, USA,
02215
E-mail: skucukse@bidmc.harvard.edu

Geliş Tarihi: 11.07.2019
Kabul Tarihi: 05.11.2019
DOI: 10.18521/kt.590819

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Hastalarında Sol Atriyum Mekanizmasının Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerine Etkisi: Tek Merkezli Çalışma- Korunmuş Kalp Yetmezliği ve Atriyal Mekanik

ÖZET

Amaç: Sol atrium mekanizması, temelde iletim zamanı, kalp yetmezliği patofizyolojisinde özellikle de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (KEFKY), diyastolik fonksiyonların bozulmasına bağlı olarak değişmiştir, fakat hastalığın sonlanım noktası üzerine etkisi bilinmemektedir. Bundan dolayı, KEFKY hastalarında, doku Doppler görüntüleme ile elde edilen sol atrial iletim zamanı (SEMG) ile kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak 112 ardışık KEFKY hastası (48 erkek, ortalama yaş 59.9±5) çalışmaya dahil edildi. KEFKY'li hastalar, kalp yetmezliği semptomu olan, diyastolik disfonksiyonu izlenen ve Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ≥50% olanlar olarak tanımlandı. İlk sonlanım noktası olarak kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı belirlendi, ve bu bilgi 12 ay boyunca retrospektif olarak izlenen hastalardan elde edildi. Hasta popülasyonu SEMG değerleri baz alınarak istatistiksel olarak 3 tertil gruba ayrıldı. 1. Tertil <22 ms, 2. Tertil 22-42 ms, ve 3. Tertil >42 ms olarak tanımlandı.

Bulgular: Grupların demografik özellikleri arasında büyük oranda anlamlı farklılık saptanmadı, sol ventrikül boyutları ve EF gruplar arasında benzerdi (p>0.05). Hastalar 12 ay izlendi, toplam 41 olay kaydedildi. SEMG, olay gerçekleşen bireylerde diğer bireylere göre daha uzundu. Bunun yanında doku Doppler görüntüleme ile kaydedilen diyastolik disfonksiyon parametreleri SEMG ile pozitif korelasyon içindeydi (r=0.627, p<0.001). Bunlara ek olarak, Kaplan-Meier eğrisinde SEMG'yi en uzun olan 3. Tertil grubun, kalp yetmezliği bağlı hastane yatışları ile yüksek derecede ilişkili olduğu gözlemlendi (P log rank < 0,001), ve bağımsız risk faktörü olarak gözlemlendi (Tertil 3 ile 1 arası tehlike oranı (TO): 18.7, 95% güven aralığı (GA) 2.6-61, p<0.001; Tertil 3 ile 2 arası TO:6.17, 95% GA 1.78-21.2, p<0.001).

Sonuç: KEFKY olan hastalarda, SEMG kalp yetmezliğine bağlı yatışları öngörebilmeye kolay ulaşılabilir, non-invaziv bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ekokardiyografi, Doku Doppler, Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği, Atriyal İletim Zamanı

The Impact of Left Atrial Mechanics on Cardiovascular Outcome in HFpEF Patients: A Single Center Study-HFpEF and Atrial Mechanic

ABSTRACT

Objective: Left atrial (LA) mechanics, particularly conduction time is mostly altered in heart failure (HF), especially in preserved ejection fraction type (HFpEF) due to deterioration in diastolic features, but the impact on outcomes remains unknown. Therefore, we sought to investigate the association of LA conduction by coupling obtained from tissue Doppler imaging and HF-related hospitalization in patients with HFpEF.

Methods: We retrospectively included 112 consecutive patients (48 men; mean age 59±5 years) with HFpEF. HFpEF was defined as the presence of at least one HF symptom, diastolic dysfunction and ejection fraction (EF) >50%. The primary outcome was HF-related hospitalization, and hospitalization data from over 12-month period were retrospectively obtained on all HFpEF patients. The cohort was stratified based on the tertiles of their LA-electromechanical delay (EMD) duration: Tertile 1 (<22 ms); Tertile 2 (22 – 42 ms); Tertile 3 (>42 ms).

Results: Demographic features were mostly similar between all tertile groups, and there were no significant differences regarding left ventricular (LV) diameters and EF (p>0.05). The patients were followed up for 12-month, and a total of 41 events occurred as a primary outcome. LA-EMD duration was significantly longer in patients with cardiac events than in those without. Also, DF parameters were significantly correlated with LA-EMD (r=0.627, p<0.001). Additionally, Kaplan-Meier analysis showed that the highest tertile of LA-EMD duration was associated with hospital admission (P log rank < 0.001), and it was found to be an independent risk factor for HF-related hospitalization HR for tertile 3 vs. 1: 18.7, 95% CI: 2.46-61.1, p<0.001; HR for tertile 3 vs. 2: 6.17, 95% CI: 1.78-21.2, p<0.001).

Conclusions: Among HFpEF patients, the LA-EMD may be a feasible non-invasive parameter for predicting HF-related hospitalization.

Keywords: Echocardiography, Tissue Doppler, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Atrial Conduction Time.

GİRİŞ

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezliği (KEFKY) olarak adlandırılan, daha önceleri diyastolik KY olarak bilinen(1, 2), sendromun prevalansı ileri yaş, kadın cinsiyet, hipertansiyon, metabolik sendrom, böbrek fonksiyon bozukluğu ve obezite gibi ortak risk faktörlerinin artan prevalansı nedeniyle gelişmiş ülkelerde artmaya devam etmektedir(1-4). Bazı çalışmalar artmış sol atriyal (SA) yeniden yapılanmanın KEFKY hastalarında kötü prognozu öngördüğünü göstermiştir(5, 6). SA diyastolik faz sırasında doğrudan sol ventrikül (SV) doldurma basıncına maruz kaldığından, SA doldurma basıncındaki bir artış KEFKY hastalarında SA dilatasyonuna yol açar(5, 6). Bu nedenle, SA basıncı ve boyutu, LV diyastolik fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir(5-7). Atriyal boyut en sık yapısal atriyal yeniden biçimlenmenin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Buna karşılık, uzun süreli atriyal iletim zamanının, atriyumun elektriksel ve yapısal yeniden biçimlendirmesinin bir işareti olarak görülmektedir(5-9). Çeşitli çalışmalar, sinyal-ortalama elektrokardiyografi ile değerlendirilen SA iletim zamanının ve bu süredeki uzamanın KEFKY hastalarında kötü kardiyak prognoz ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür(10). Bununla birlikte, bu yöntemle SA iletim zamanını ve gecikmesini değerlendirmek uzun zaman almaktadır. Bundan dolayı, SA iletim zamanının invaziv elektrofizyolojik çalışmalar ile benzer sonuçlar veren, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile gerçekleştirilen doku Doppler görüntüleme (DDG) ile de değerlendirilebileceği gösterilmiştir(11, 12). Bu yöntem ile ölçülen SA elektromekanik gecikme (SEMG) nin KY hastalarında yükseldiği gösterilmiştir(7, 13). Bu çalışma, DDG ekokardiyografisi ile değerlendirilen SEMG'nin KEFKY'li hastalarda, KY'ne bağlı hastane yatışlarını öngörebildiğini araştırmayı amaçlamıştır.

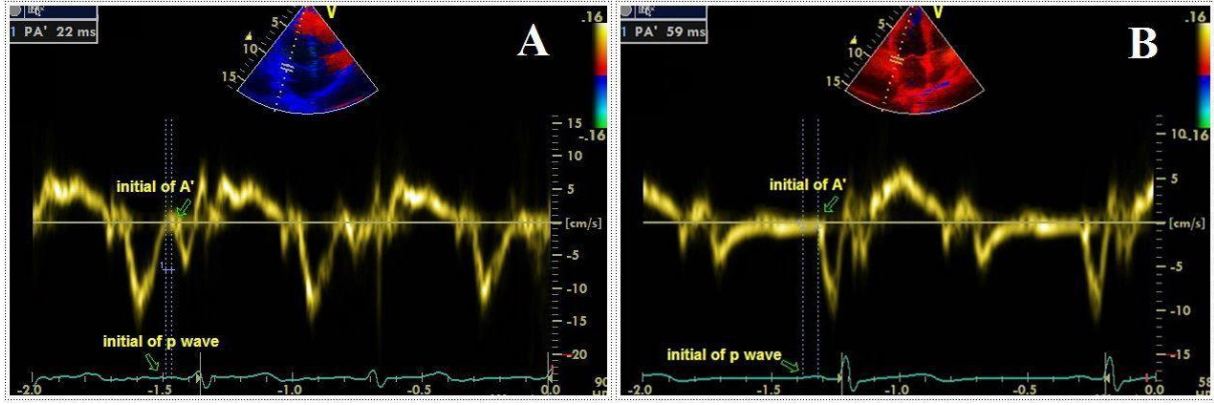
MATERYAL VE METOD

Hasta Özellikleri ve Seçimi: Çalışmaya, retrospektif toplam 112 KEFKY'si olan hasta (48 erkek; ort. Yaş $59,9 \pm 5$) dahil edildi. KEFKY tanısı, Amerikan Kalp Cemiyeti ve Avrupa Kalp Cemiyetinin klavuzları ışığında(14, 15), DDG de diyastolik kalp yetersizliği olan, EF'si $\geq 50\%$ ve New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre sınıf $\geq II$ izlenmesi ile koyuldu. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi tanıları, aile hikayeleri, sigara kullanımları, ve tabiki vital

bulguları, tıbbi kayıtlardan veya mevcut veya önceki tıbbi tedavinin hasta geçmişinden elde edildi. Tüm hastaların EKG, ekokardiyografi ve rutin biyokimyasal testleri klinik olarak değerlendirildi. Dışlama kriterleri: herhangi kardiyomiyopati tanısı olmak, ilerlemiş kanser hikayesi, kreatinin değeri >2.0 mg/dL veya böbrek yetersizliği bulgusu olması, şiddetli akciğer hastalığı, şiddetli kalp kapak hastalığı, ve kalıcı kalp pili uygulaması olarak belirlendi. Çalışmaya katılmadan önce her hasta tarafından bilgilendirilmiş onam formu imzalandı.

Ekokardiyografi ve Doku Doppler

Uygulaması: TTE görüntülemeleri, bir transdüser (taşıyıcı frekansı 2.5 veya 3.75 MHz) ile donatılmış Philips EPIQ 7 ultrason cihazında (Philips EPIQ 7 Cardiac Ultrasound, Bothell, WA, USA) gerçekleştirildi. Tüm uygulamalar Amerika ve Avrupa Kalp Cemiyetlerinin görüntüleme ile ilgili klavuzlarına uygun olarak gerçekleştirildi(16). Ekokardiyografi uygulaması sırasında EKG de aynı anda kaydedildi. Hasta taburcu edilmeden önce KY açısından stabil bir durumdayken TTE uygulandı. Elde edilen parametreler standart görüntü pencereleri ve teknikler kullanılarak değerlendirildi: SV boyutları, 4- ve 2-odalı görünümünden biplanar alan uzunluğu yöntemi kullanılarak diyastol sonunda değerlendirildi. LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) biplanar disk yöntemi (modifiye Simpson kuralı) kullanılarak hesaplandı. SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Tüm hastalara puls dalgası Doppler incelemesi yapıldı. Tepe transmitral akış E dalgası ve A dalga hızları, E dalgası yavaşlama süresi ve E dalgasının A dalgasına oranı apikal 4-odalı görünümünden ölçüldü. Apikal 4-odalı görünüm mitral annulusun DDG'sini elde etmek için kullanıldı. Örnek bir puls dalgası Doppler hacmi mitral annulusun septal ve lateral tarafına yerleştirildi ve mitral annülün hızın spektral sinyali kaydedildi. Erken tepe (E') mitral annülün hız ölçüldü ve E dalgasının E' (E/E') oranı hesaplandı. Yüzeysel EKG'sindeki P dalga başlangıcı ile doku Doppler maksimum geç diyastolik dalga (Am dalgası) arasındaki süre atriyal iletim zamanı (PA) olarak isimlendirildi ve ölçümler lateral mitral halkasından lateral PA ve septal mitral halkasından septal PA alındı. Lateral PA ve septal PA arasındaki fark (lateral PA-septal PA) SEMG tanımlandı (Grafik 1). Tüm kapakçıklar darlık ve yetersizlik için sürekli Doppler renk ve sürekli Doppler görüntüleme kullanılarak değerlendirildi. Ciddi darlık ve yetersizliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı, ve orta derecede darlık ve yetersizliği olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm ekokardiyografik ölçümler, ardışık üç kardiyak döngüden elde edilen ortalama değerler olarak hesaplandı.



Grafik 1. Atriyal ileti zamanının doku Doppler görüntüleme ile ölçümünü temsilen gösterimi

Sonlanım Noktaları ve İzlem: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıdan itibaren 12 ay süresince, kalp yetmezliğine bağlı hastane yatış gereksinimleri olup olmadığı retrospektif olarak tarandı. Ani kardiyak ölüm, kesin semptom veya belirti olmadan kesin ölüm olarak tanımlandı ve uzman doktor tarafından onaylandı.

İstatistiksel Analiz: Sonuçlar sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SD) ve kategorik değişkenler için toplam hasta sayısının yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Sürekli ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız t testleri ve ki-kare testleri kullanıldı. Veriler normal dağılmadıysa, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm popülasyon için kardiyak olayların bağımsız belirleyicilerini belirlemek için Cox orantılı tehlike analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde belirgin olan değişkenler çok değişkenli modele girildi.

Tablo 1. Tertil grupların klinik özellikleri

Demografik parametreler	Tertil gruplar (n=112)			P değeri
	1. Tertil (n=37)	2. Tertil (n=39)	3. Tertil (n=36)	
Yaş (yıl)	55.3 \pm 15	61.1 \pm 13	63.4 \pm 14	0.031
Kadın cinsiyet (%)	56.70%	56.40%	58.20%	0.19
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.4 \pm 5.5	26.8 \pm 4.6	25.9 \pm 5.1	0.14
Sistolik kan basıncı (mmHg)	127 \pm 14	126 \pm 13	128 \pm 14	0.557
Diastolik kan basıncı (mmHg)	77 \pm 10	77 \pm 9	80 \pm 10	0.056
Hipertansiyon (%)	40.5%	46.0%	55.5%	0.033
Diyabetes mellitus (%)	22.0%	18.3%	22.9%	0.883
Hiperkolesterolemi (%)	41.5%	46.1%	66.6%	<0.001
Sigara (%)	35.1%	28.2%	33.3%	0.26
Ailesel koroner arter hastalığı öyküsü (%)	5.4%	7.7%	11.1%	0.69
NYHA II	35.1%	41.0%	44.4%	0.32
NYHA III/IV	64.9%	59.0%	55.6%	0.39
Açlık kan şekeri (mg/dl)	103 \pm 22	106 \pm 27	107 \pm 20	0.296
Hemoglobin (g/dl)	13.5 \pm 1.8	14.1 \pm 1.5	14.5 \pm 1.8	0.011
Serum kreatinin (mg/dl)	1.0 \pm 0.1	1.0 \pm 0.2	1.0 \pm 0.2	0.672
Potasyum (mEq/L)	4.4 \pm 2.8	4.2 \pm 0.5	4.1 \pm 0.5	0.468
Beta blokör (%)	29.7%	28.2%	36.1%	0.641
ADEİ/ARB (%)	27.0%	30.7%	36.1%	0.41
Kalsiyum antagonisti (%)	5.4%	2.6%	5.5%	0.82
Diüretik (%)	16.2%	7.6%	13.8%	0.56

Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir. Hasta popülasyonu sol atriyum EMG değerlerine göre 3 tertile ayrıldı. 1. Tertil <22ms, 2. Tertil 22 - 42ms, 3. Tertil > 42ms. NYHA;New York Kalp Cemiyeti sınıflandırılması, ADEİ; Angiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB; Angiyotensin reseptör blokleri.

Kardiyak olaysız eğri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak analiz edildi ve log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık P değeri <0.05 olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS 16 istatistik programı kullanılarak yapıldı (Statistical package for the social sciences, Chicago IL, ABD).

BULGULAR

Tablo 1 de görüldüğü gibi, grupların demografik özellikleri büyük oranda benzer olmasına rağmen, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi tanı hikayelerinde ve aralarındaki yaş ve Hb değerleri açısından farklılıklar vardı. 3. Tertil grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı daha yüksekti (66.6%, p<0,001), bununla birlikte aynı grup daha yaşlı (63.4 \pm 14, p=0.031), ve Hb değeri de yüksekti (14.5 \pm 1.8, p=0.011). Özellikle fonksiyonel sınıflama açısından (II için p=0.32, III ve IV için p=0.39).

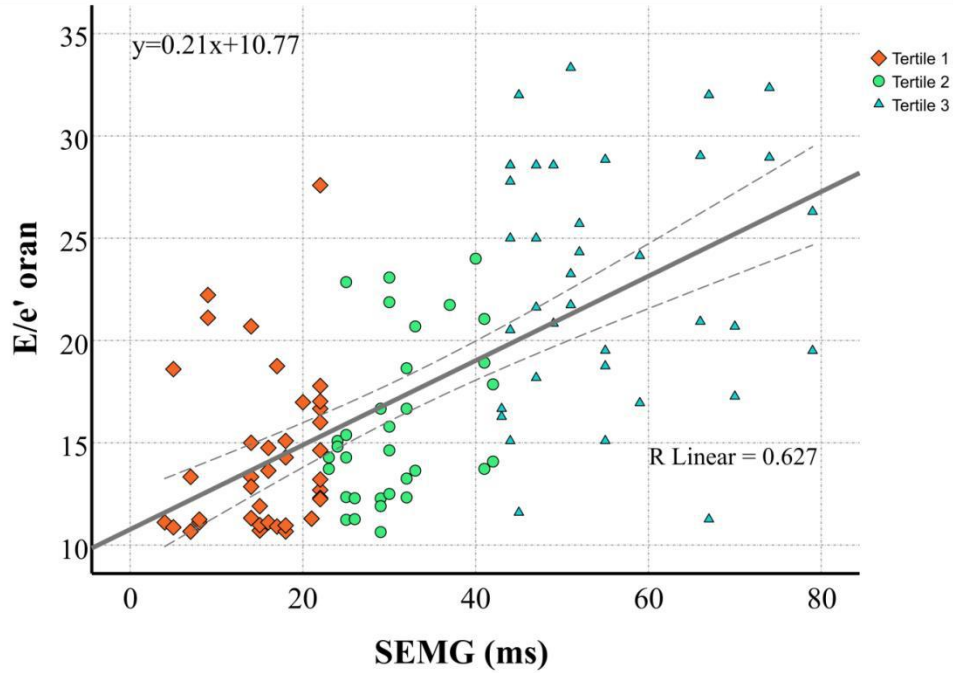
Tablo 2 de grupların konvansiyonel TTE ve doku Doppler görüntülemeleri sonucu değerlendirilmeye yer verildi, görüldüğü üzere SV boyut ve EF değerlerinde üç grup arasında herhangi istatistiksel fark gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.51$, 0.514 ve 0.1). Ayrıca ciddi akciğer hastalığı olmayan hasta grupları içerisinde, triküspit kapak üzerinden pils Doppler ile ölçülen sistolik pulmoner arteriyel basıncı en yüksek olan da 3. Tertil grubuydu (42 ± 10 mmHg, $p=0.029$). Diyastolik fonksiyon parametreleri bakıldığında 3 grup arasında, istatistiksel açıdan

farklılıklar bulunuyordu, 3. Tertil grubunun diyastolik disfonksiyonu öngören parametreleri diğer gruplara göre daha bozulmuştu, özellikle E' ve E/E' oranına görede (sırasıyla; 6.4 ± 2 ms, $p<0.001$; 22.1 ± 8.6 , $p<0.001$), diyastolik disfonksiyonu en ileri derece olan 3. Tertil gruptu. Bununla birlikte, Diyastolik disfonksiyonun en önemli göstergelerinden olan, doku Doppler görüntüleme ile hesapladığımız, E/E' oranı ile gruplar için SEMG değerleri arasında ciddi derecede yüksek korelasyon görüldü ($r=0.627$, $p<0.001$)(Grafik 2).

Tablo 2. Tertillerin konvansiyonel ekokardiyografik ve doku Doppler parametreleri

Parametreler	Tertil gruplar (n=112)			P degeri
	1. Tertil (n=37)	2. Tertil (n=39)	3. Tertil (n=36)	
SVEDÇ (mm)	47±4	47±3	48±4	0.51
SVESÇ (mm)	31±3	31±3	32±3	0.514
LVEF (%)	65.7±5.2	64.7±5.9	62.3±6.4	0.1
SPAB (mmHg)	36±9	39±8.5	42±10	0.029
E (ms)	91.3±28	102.1±35.8	115.3±43.2	<0.001
A (ms)	81.2±21.8	85.4±29.1	66.2±32.9	<0.001
E/A oran	1.2±0.5	1.3±0.6	2.0±1.0	<0.001
E' (ms)	8.0±3.3	7.0±2.9	6.4±2.0	<0.001
E/E' oran	12.8±5.7	16.6±8.3	22.1±8.6	<0.001
Lateral PA (ms)	97.59±14.13	108.56±7.85	123.86±14.22	<0.001
Septal PA (ms)	84.81±12.55	79.17±8.1	74.41±13.39	<0.001

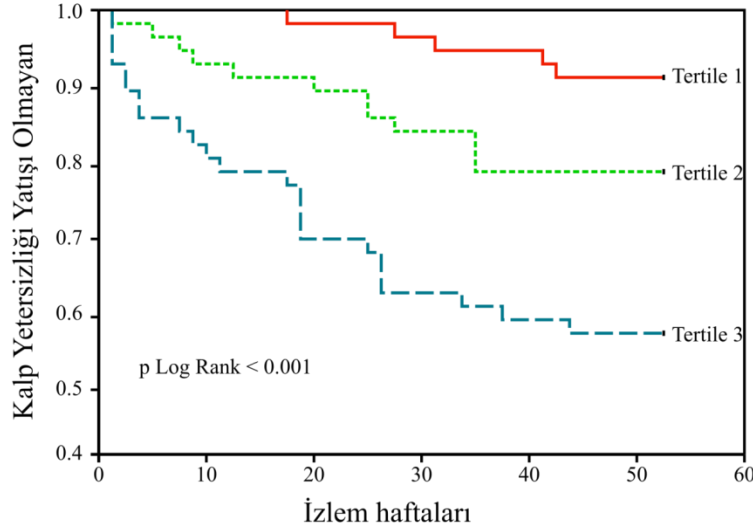
Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. Hasta popülasyonu sol atriyum EMG değerlerine göre 3 tertile ayrıldı. 1. Tertil <22ms, 2. Tertil 22 - 42ms, 3. Tertil > 42ms. SVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, SA: Sol atriyum, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, DZ: Deselarasyon zamanı, E: Erken diyastolik akım, A: Atriyal kontraksiyon sinyali, E': Doku Doppler erken diyastolik akım, PA: Yüzey EKG'deki P dalgası başlangıcından geç diyastolik dalgasının (A dalgası) pik noktası



Grafik 2. Diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olan E/E' oranının, sol atriyum içi iletim gecikmesi ile arasındaki korelasyonu gösteren saçılım grafiği, Pearson korelasyon katsayısı (r) = 0.627, $p<0.001$, olarak izlenmiştir. (SEMG; Sol atriyal elektromekanik gecikme zamanı)

Oniki aylık retrospektif gözlem süresince, 41 adet kalp yetmezliğine bağlı olarak hastane yatışı kaydedildi. Bu olaylardan, 5 tanesi (12%) 1. Tertil grubunda iken, 13 tanesi (31.7%) 2. Tertil grubunda, ve son olarak 23 tanesi (57%) atrial ileti zamanı uzaması en yüksek olan 3. Tertil grubunda gerçekleşti. Kaplan-Meier eğri grafiği ile de bu değerler gösterildi, ve 3 grup arasında istatistiksel olarak ciddi farklılık

gözlemlendi (P log rank <0.001) (Grafik 3). Bununla birlikte, SA iletim zamanındaki uzama, kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon için bağımsız risk faktörü olarak gözlemlendi (Tertil 3 ile 1 arası tehlike oranı (TO): 18.7, 95% güven aralığı (GA) 2.6-61, p<0.001; Tertil 3 ile 2 arası TO:6.17, 95% GA 1.78-21.2, p<0.001) (Tablo 3).



Grafik 3. Kaplan-Meier eğri grafiği ile üç grup arasında, sonlanım noktası için karşılaştırma yapılmıştır. Gerçekleşen olaylardan; 5 tanesi (12%) 1. Tertil grubunda iken, 13 tanesi (31.7%) 2. Tertil grubunda, ve son olarak 23 tanesi (57%) atrial ileti zamanı uzaması en yüksek olan 3. Tertil grubunda gerçekleşti.

Tablo 3: Kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışları için çok değişkenli Cox orantılı tehlike modeli

Analiz	Tehlike oranı	95% Güven aralığı	p değeri
Tertil 3 ve 1 arası	18.7	2.46 - 61.1	<0.001
Tertil 3 ve 2 arası	6.17	1.78 - 21.2	<0.001

Hasta popülasyonu sol atriyum EMG değerlerine göre 3 tertile ayrıldı. 1. Tertil <22ms, 2. Tertil 22 - 42ms, 3. Tertil > 42ms.

TARTIŞMA

KEFKY olan hastaların dahil edildiği çalışmada ortaya çıkan önemli sonuçlar (I) SEMG ile diyastolik disfonksiyonun derecesi arasında ciddi bir pozitif korelasyon bulunmaktadır, (II) SEMG değeri KY'ne bağlı hastane yatışlarını öngördürmede bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur, (III) SEMG uzun saptanan KEFKY'li hastaların prognozu diğerlerine kıyasla daha kötüdür.

Çalışmamızın sonucu daha önce yapılmış olan diğer çalışmalarla uyumludur(13, 17). Literatürde çoğunlukla genel KY olan hastalar çalışmalara dahil edilmişse de, KEFKY olan hastaların bulunduğu çalışmalar da bulunmaktadır(6, 7, 13, 17). Sanchis ve ark(13) yaptığı çalışmada, 32 KEFKY hastası kaydedilmiş, bunlar KY olmayan bireylerle karşılaştırılmıştır, sonuç olarak bizim çalışmamıza benzer olarak diyastolik disfonksiyon derecesi SEMG uzun olan bireylerde daha yüksek çıkmakla birlikte, BNP düzeyleriyle de yüksek korele olarak gözlenmiş, bu

sonuç diğer yandan SEMG düzeyinin KEFKY düzeyiyle de korele olduğunu göstermiştir. Yine benzer bir çalışmada, Liu ve ark(17) SV diastolic disfonksiyonu olan, semptomsuz hasta grubu ile KEFKY'si olan hasta grubunu karşılaştırmıştır, atriyal ileti zamanının uzadığı gözlenen grupta NYHA fonksiyonel sınıflaması >II olan hasta sayısının fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca KEFKY olan hastalarda daha uzun bir SEMG olduğu rapor edilmiştir.

İlk zamanlarda EKG ile ölçülen ve bir çok hastalıkla ilişkisi gösterilen bu iletim zamanındaki gecikme değeri, şimdilerde ise invaziv olarak elektrofizyolojik çalışmalarla ölçülen bu atrial ileti zamanları, DDG ile çok daha kolay şekilde, EKG den daha hızlı olmak üzere, yine non invaziv olarak ölçülebilmektedir(10, 18). Ayrıca invaziv yöntemle de, EKG yöntemiyle de korelasyonu oldukça yüksek rapor edilmiştir(18). Birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir(19-27). Emiroğlu ve ark(19) yaptığı çalışmada esansiyel

hipertansiyonu olan hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmış ve sinyal ileti zamanının hem DDG ile hem de EKG ile elde edilen değerlerin, control grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Başka bir prehipertansif olan hasta grubunda yapılan çalışmada, Ermiş ve ark(25) prehipertansif hastalarda uzamış atriyal ileti rapor etmişlerdir. Yine astım hastalarında Nar ve ark(27) tarafından yapılan çalışmada hasta grubunda SEMG de uzama tespit edilmiş, ve bu gecikmenin hastalığın süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada romatoid artrit olan hasta grubunda gerçekleştirilmiş, atrial ileti zamanında yine uzama tespit edilmiş, ayrıca romatoid faktör ile de korele olduğu bildirilmiştir(26).

KEFKY sendromu heterojen bir hastalık olmaya devam etmektedir, ve hastalığın patofizyolojisinde bilinen kronik hastalıklardan özellikle hipertansiyon, diyabetes mellitus ve obezite ciddi rol oynamaktadır(1). Bu kronik hastalıkların kalp üzerinde etkileri de hala tam çözülebilmemiş olamasa da, iletim üzerine etkileri atriyal fibrilasyona eğilimleri, P dalga dispersiyonlarındaki uzama, ve bizim çalışmamızdaki gibi DDG ile elde edilen atriyal ileti zamanında gösterilen uzama ile gösterilmiştir(6, 7, 13). KEFKY'nin temelinde bulunan diastolik disfonksiyon özellikle atriyum üzerine ciddi etki etmektedir(5, 7, 13). Atriyumdaki bu iletideki uzama, atriyumun maruz kaldığı basınca bağlı olarak yapısal olarak değişiminden kaynaklanmaktadır. Remodeling adı verilen bu değişimin elektriksel iletim üzerine de etki ettiği defalarca literatürde gösterilmiştir(6, 7). Fibrosiz temelli bu değişim sadece SV ile sınırlı kalmayıp, SA'a da ilerlemektedir. Bulut ve ark(20) yaptığı çalışmada, kalp nakli olan hastalarda fibrosis e bağlı olarak, atriyal iletinin daha yavaş olduğu rapor edilmiştir. Yine bahsi geçen atriyal uzamanın atriyal fibrilasyonun habercisi olduğu da birçok

çalışmada bildirilmiştir(12, 28, 29), ve yine patofizyoloji olarak da atriyumların fibrosisine bağlı olarak sinyaldeki gecikme sorumlu tutulmuştur(20, 30). Geçici atriyal fibrilasyonu bulunan hastalarda, hem de atriyal fibrilasyonu hiç bulunmayan hastalarda kardiyak bir belirteç gibi kullanılmış, bir prediktör olarak değerlendirilmiştir(12, 28-30).

Bizim çalışmamızın önemi, daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, en önemli kardiyovasküler sonlanma noktalarından biri olan KY'ne bağlı hastane yatışları üzerine etkilerini araştırdık ve Kaplan-Meier grafiğinde (Grafik 3) atriyal ileti zamanının klinik üzerine ne kadar etkili olduğunu gözlemledik.

Çalışma Kısıtlılıkları

Elbette çalışmamızda birçok kısıtlılık bulunmaktadır, birincisi retrospektif bir çalışma olmasından dolayı, hastaların aktif olarak izlemi yapılamamış, atrial ileti zamanındaki uzamanın devam edip etmediği gözlenememiştir. İkincisi tek merkezli bir çalışma olduğundan, hasta popülasyonu düşük kalmıştır, üçüncü olarak, bütün diastolik parametrelerin ölçülememesi diğer bir kısıtlılıktır. Dördüncüsü operator içi ölçüm değişkenliği hesaplanmamış, istatistiksel olarak belirtilmemiştir. Son olarak hastalar tabiki invaziv olarak değerlendirilememiş, bu değerleri invaziv değerle karşılaştırılması yapılamamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak, bulgularımız doğrultusunda ve literatürde yayınlanmış önceki makalelerin sonuçları ile, sol atriyum içi ileti gecikmesi, KEFKY'li hastalarda prognostik bir belirteçtir, KY bağlı hastane yatışlarını öngörmeye kullanılabilir. Tabiki bu görüntüleme belirtecinin, prospektif, randomize ve daha büyük popülasyonlu çalışmalarla bu prediktör özelliğinin gösterilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-9.
2. McHugh K, DeVore AD, Wu J, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(5):602-11.
3. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
4. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *Arch Med Sci*. 2018;14(4):890-909.
5. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):295-303.
6. Zakeri R, Moulay G, Chai Q, et al. Left Atrial Remodeling and Atrioventricular Coupling in a Canine Model of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9(10).
7. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, et al. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):10-5.
8. Pathak R, Lau DH, Mahajan R, et al. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium: Clinical and Therapeutic Implications for Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2013;6(4):986.
9. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73.

10. Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. *J Clin Med.* 2018;7(11).
11. Antoni ML, Bertini M, Atary JZ, et al. Predictive value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging for the development of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106(2):198-203.
12. den Uijl DW, Gawrysiak M, Tops LF, et al.. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace.* 2011;13(11):1533-40.
13. Sanchis L, Vannini L, Gabrielli L, et al.. Interatrial Dyssynchrony May Contribute to Heart Failure Symptoms in Patients with Preserved Ejection Fraction. *Echocardiography.* 2015;32(11):1655-61.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
17. Liu S, Guan Z, Zheng X, et al. Impaired left atrial systolic function and inter-atrial dyssynchrony may contribute to symptoms of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: A comprehensive assessment by echocardiography. *Int J Cardiol.* 2018;257:177-81.
18. Erdem FH, Erdem A, Ozlu F, et al. Electrophysiological validation of total atrial conduction time measurement by tissue doppler echocardiography according to age and sex in healthy adults. *J Arrhythm.* 2016;32(2):127-32.
19. Emiroglu MY, Bulut M, Sahin M, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with essential hypertension. *J Electrocardiol.* 2011;44(2):251-6.
20. Bulut M, Evlice M, Celik M, et al. Atrial electromechanical delay in patients undergoing heart transplantation. *J Arrhythm.* 2017;33(2):122-6.
21. Mahfouz RA, Moustafa TM, Goda M, et al. Atrial electromechanical delay, and left ventricular strain in pre-diabetic patients. *IJC Metabolic & Endocrine.* 2017;14:1-5.
22. Demir K, Avci A, Kaya Z, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiol.* 2016;67(4):378-83.
23. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(1):90-100.
24. Ulus T, Isgandarov K, Moghanchizadeh SH, et al. Psödoeksfoliasyon Sendromlu Hastalarda Atriyal İleti Zamanı. *Osmangazî Journal of Medicine.* 2019;41(1):31-8.
25. Ermiş N, Açıkgöz N, Yaşar E, et al. Evaluation of atrial conduction time by P wave dispersion and tissue Doppler echocardiography in prehypertensive patients. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(8):525-30.
26. Acar G, Sayarlioğlu M, Akçay A, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37(7):447-53.
27. Nar G, Calis AG. Astım Hastalarında Sol Atriyal Mekanik Fonksiyonların ve Atriyal Elektromekanik Gecikmenin Değerlendirilmesi. *MN Kardiyoloji* 2016;23(2):70-76
28. Pytkowski M, Jankowska A, Maciag A, et al. Paroxysmal atrial fibrillation is associated with increased intra-atrial conduction delay. *Europace.* 2008;10(12):1415-20.
29. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJ, et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart.* 2009;95(10):835-40.
30. Leung M, Abou R, van Rosendaal PJ, et al. Relation of Echocardiographic Markers of Left Atrial Fibrosis to Atrial Fibrillation Burden. *Am J Cardiol.* 2018;122(4):584-91.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

 **Habibe İnci**¹
 **Nergis Aşgın**²
 **Elif Harman**¹
 **Fatih İnci**³
 **Didem Adahan**¹

¹Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

²Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

³Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Karabük, Türkiye

Yazışma Adresi:

Habibe İnci
Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye
E-mail: drhbesler@hotmail.com

Geliş Tarihi: 19.05.2019
Kabul Tarihi: 07.11.2019
DOI: 10.18521/ktd.567599

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Bir Üniversite Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Bireylerde Yaş Gruplarına Göre Viral Hepatit Seroprevalansı

ÖZET

Amaç: Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de viral hepatitler önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada bir üniversite hastanesindeki Aile Hekimliği polikliniğine başvuran bireylerde yaş gruplarına göre hepatit A, hepatit B ve hepatit C seroprevalansının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran ve hepatit markerları istenmiş olan kişilerin verileri dahil edildi. Kliniğe başvuran kişilerin yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile HBsAg, AntiHBs, AntiHCV, AntiHAVIgM ve AntiHAVIgG ELISA test sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 4297 kişinin %48,4'ü kadın, %51,6'sı erkek, yaş ortalaması 36.9±14,7 (2-91) yıl idi. Çalışmamızda HBsAg, AntiHBs, AntiHCV, AntiHAVIgM ve AntiHAVIgG testlerinde sırasıyla %1, %45, %0,8, %0,1, %57 oranında seropozitiflik tespit edildi. 0-29 yaş grubunda AntiHBs seropozitiflik oranı en yüksekti.

Sonuç: Aile hekimliğine başvuranlarda HBV, HCV ve HAV enfeksiyonu oranının düşük olduğu bulundu. HBV aşısının ulusal aşı programına dahil edilmesi ile birlikte AntiHbs pozitifliğinin genç grupta belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Aile Hekimliği, Hepatit B, Hepatit C, Hepatit A, Seroprevalans

Seroprevalence of Viral Hepatitis According to Age Groups in Individuals Applying to a University Hospital Family Medicine Polyclinic

ABSTRACT

Objective: As in all over the world, viral hepatitis is an important public health problem in our country. The aim of this study was to investigate the seroprevalence of hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C in patients who applied to the Family Medicine out patient clinic at a university hospital.

Methods: The data of the patients who were admitted to Karabük University Education and Research Hospital Family Medicine out patient clinic for any reason between January 2016-December 2018 and who were asked for hepatitis markers were included in the study. Age, gender, demographic data, HBsAg, AntiHBs, AntiHCV, AntiHAVIgM and AntiHAVIgG ELISA test results were evaluated retrospectively.

Results: Among 4297 people included in the study, 48.4% were female and 51.6% were male. The mean age was 36.9 ± 14.7 (2-91) years. In our study, seropositivity was found in 1%, 45%, 0.8%, 0.1% and 57% of HBsAg, AntiHBs, AntiHCV, AntiHAVIgM and AntiHAVIgG tests, respectively. AntiHBs seropositivity rate was highest in the 0-29 age group.

Conclusions: The rate of HBV, HCV and HAV infection was found to be low in the applicants of family medicine. With the inclusion of the HBV vaccine in the national vaccination program, AntiHbs positivity was significantly higher in the younger group.

Keywords: Family Medicine, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis A, Seroprevalence.

GİRİŞ

Viral hepatitler Bulaşıcı hastalıklar arasında tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik hepatit B virusu (HBV), siroz ve hepatosellüler kanser (HCC) gibi önemli komplikasyonlara neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemiz HBV enfeksiyonu yönünden orta endemisite kuşağında bulunmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünyada 257 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmekte olup 2015'de 887 000 kişinin HBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (2). Günümüzde kullanımda olan HBV aşıları, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş HBV nin majör yüzey antijenini içerir. Bu aşılar hiçbir enfeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılarına göre daha avantajlı ve güvenilirdir. Aşının koruyuculuğu %90-95 civarındadır. Ülkemizde 1998 yılında ulusal aşı programına dahil edilen HBV aşısının uygulama şeması 2007 yılından itibaren 0,1,6. aylar olarak değiştirilmiş, 2006 yılında ergen yakalama aşısı programa eklenmiştir (3,4).

Benzer şekilde hepatit C virusu (HCV) da kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HCC'ye yol açabilen önemli bir enfeksiyon etkenidir. Değişik bölgelerde yapılmış olan çalışmalar, HBV'nin tüm siroz olgularının %30'undan, tüm HCC vakalarının ise %53'ünden sorumlu olduğunu göstermekte, HCV açısından bakıldığında ise oranlar sırasıyla %27 ve %25 olarak bildirilmektedir (5,6). Dünyada 130-170 milyon kişinin, bazı kaynaklarda ise dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün kronik HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (7,8). HCV prevalansı ve bulaşma yolları ülkeler ve bölgeler arasında değişkenlik gösterir. Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %1-1.9 arasında olan dilim içinde yer alır (9).

Hepatit A virusu (HAV) dünyada en sık görülen akut viral hepatit etkenidir. HAV insidansında dünyada büyük farklılıklar gözlenmektedir. Bunda hijyen kurallarına ve temizlik koşullarına uyum, temiz su kaynaklarına ulaşmanın artışı ve sosyoekonomik koşullarla ilgili diğer faktörler etkindir. Bunların yanı sıra bazı ülkelerde HAV aşılmasının rutine girmesi de epidemiyoloji etkilemektedir (10,11).

Günümüzde inaktive, canlı attenüe ve kombine olmak üzere üç farklı tip HAV aşısı mevcuttur. Son yıllarda, HAV ve HBV aşılarını içeren kombine aşılar geliştirilmiştir. HAV aşısı, Türkiye'de 2012 yılı itibarı ile 18. ve 24. aylarda olmak üzere 2 doz olarak ulusal aşı programına dahil edilmiştir (3).

Bu çalışmada; bir üniversite hastanesindeki aile hekimliği polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran kişilerde HBsAg, AntiHBs, AntiHCV, AntiHAVIgM ve AntiHAVIgG sonuçları incelenerek, cinsiyet ve yaş gruplarına göre viral hepatit seroprevalansının araştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Kesitsel nitelikte bu çalışmada, Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile HBsAg, AntiHBs, AntiHCV, AntiHAVIgM ve AntiHAVIgG ELISA test sonuçları kaydedildi. HbsAg, AntiHBs, AntiHCV, AntiHAVIgM ve AntiHAVIgG testleri kemilüminesans yöntem kullanılarak Architect İ2000 (AbbotDiagnostic, USA) cihazında çalışılmıştır. Tekrarlayan hasta sonuçları, yetersiz numune olanlar ve sonuç değeri bulunmayan kişilerin verileri çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde, IBM SPSS paket programının v.22.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama± standart sapma şeklinde belirtildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını tespit için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Parametrik veriler için student- t test, nonparametrik veriler için Mann Whitney U testi yapıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi P<0.05 olarak kabul edildi.

Bu çalışma için, Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (04.02.2019 tarih ve 2/30 sayılı karar).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 4297 kayıtlı hastanın %48,4'ü (n=2080) kadın, %51,6'sı (n=2217) erkek olup yaş ortalaması 36.9±14,7 (2-91) idi. İlgili tetkiklerin çoğunluğu (n=2824, %65,7) genel tıbbi muayene tanısıyla, diğerleri ise çeşitli hastalık tanılarıyla istenmişti. Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları Tablo1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımları.

Yaş grubu (yıl)	Kadın, n(%)	Erkek, n(%)	Toplam, n(%)
0-29	792(18)	1035(24)	1827(42)
30-59	1093(25)	1051(24)	2144(49)
60-100	195(4)	131(3)	326(7)
Toplam	2080(48)	2217(51)	4297(100)

Hastaların %45'inde AntiHBs pozitif idi. Yaş grupları arasında yapılan karşılaştırmada AntiHBs seropozitifliği açısından istatistiksel anlamlı olarak fark vardı. Buna göre 0-29 yaş grubunda AntiHBs seropozitiflik oranı %25 olup, diğer yaş gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 2).

Hastaların %98'inde HBsAg antijeni seronegatif olup HBsAg serolojik değerleri açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p = 0.2$). Hepatit B aşılması 1998 yılında rutin aşılama programına girmiştir (3). Hastalarımızdan bu programa dahil olan 0-20 yaş grubu kişi sayısı 445 idi. Bu kişilerin tamamında HBsAg negatif, 236'sında (%53) AntiHBs pozitif bulundu ve

diğer yaş gruplarına göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Hastaların %99'unda AntiHCV antikor seronegatif olup yaş grupları arasında AntiHCV serolojik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Buna göre 0-29 yaş aralığında AntiHCV antikor seropozitif kişi sayısı diğer gruplara göre daha düşüktü ($p<0.05$).

Hastalarda AntiHAVIgM antikor seropozitiflik oranı %1 iken AntiHAVIgG antikor seropozitifliği %57 idi. (Tablo 2). Hepatit A aşılması, 2012 yılında rutin aşılama programına girmiştir (3). Hastalarımızdan bu programa dahil olan 2 kişi olup her ikisinde de AntiHAVIgG pozitifliği. Kişi sayısı yeterli olmaması nedeniyle istatistik yapılamamıştır.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre HBsAg, AntiHBs, AntiHCV, AntiHAVIgM ve AntiHAVIgG seroprevalansı.

Parametre	Yaş Aralığı (yıl)	Negatif, n(%)	Pozitif, n(%)	Toplam, n(%)	p
AntiHBs	0-29	712(16)	1115(25)	1827(42)	<0.001
	30-59	1435(33)	709(16)	2144(49)	
	60-100	218(5)	108(2)	326(7)	
	Toplam	2365(55)	1932(45)	4297(100)	
HBsAg	0-29	1813(42)	14(0,3)	1827(42)	0.2
	30-59	2115(49)	29(0,7)	2144(49)	
	60-100	322(7)	4(0,1)	326(7)	
	Toplam	4250(98)	47(1)	4297(100)	
AntiHCV	0-29	1820(42)	7(0,2)	1827(42)	<0.001
	30-59	2127(49)	17(0,4)	2144(49)	
	60-100	316(7)	10(0,2)	326(7)	
	Toplam	4263(99)	34(0,8)	4297(100)	
AntiHAVIgM	0-29	192(27)	0	192(27)	N/A
	30-59	390(56)	1(0,1)	391(56)	
	60-100	113(16)	0	113(16)	
	Toplam	695(99)	1(0,1)	696(100)	
AntiHAVIgG	0-29	1048(35)	430(14)	1478(49)	N/A
	30-59	224(7)	1226(40)	1450(48)	
	60-100	0	66(2)	66(2)	
	Toplam	1272(42)	1722(57)	2994(100)	

AntiHBs ve HBsAg sonuçları karşılaştırıldığında tüm hasta grubunda AntiHBs ve HBsAg değerlerinin her ikisi de seropozitif olan hasta yokken, %45'inde AntiHBs pozitif, HBsAg negatif, %53'ünde her ikisi de seronegatif ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). AntiHBs negatif, HBsAg pozitif hasta oranı %1'di.

TARTIŞMA

Aile hekimliği polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran hastaların viral hepatit markerlarının karşılaştırıldığı çalışmada hastaların HBV enfeksiyonu açısından bağışık oldukları, HBV, HCV ve HAV enfeksiyonu oranının düşük olduğu, azalan yaş ile birlikte HBV bağışıklık oranında artma, HBV, HCV ve HAV enfeksiyonu oranında azalma olduğu tespit edildi.

Hastaların çoğunluğu erkek olup yaş ortalaması $36,9\pm 14,7$ yılı ve diğer yaş gruplarına göre 60-100 yaş aralığındaki hasta sayısı daha düşüktü. Hastaların tanıları büyük oranda genel tıbbi muayene idi. Bu sonuçların hepatit markerlarının rutin poliklinik muayenelerinde genellikle gerek görülmeyen ancak işe başlama, staj yapma, yurttan kalma, spor yapabilme vb. nedenlerle veya portör muayenesi için istenen tetkikler olması ve bu kişilerin çoğunlukla sağlıklı bireyler olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Dünya HBV enfeksiyonu görülme sıklığı açısından düşük, orta ve yüksek endemik bölgeler olarak ayrılmaktadır. DSÖ verilerine göre erişkin popülasyonda prevalans Batı Pasifik ve Afrika Bölgesinde en yüksektir (sırasıyla, %6,2 ve %6,1). Bunu %3,3 oranla Doğu Akdeniz, %2,0 ile Güney Doğu Asya ve %1,6 ile Avrupa bölgesi

izlemektedir. Amerika Bölgesinde ise oran %0,7 olup en düşüktür. Bu verilere göre Doğu Akdeniz Bölgesinde yer alan ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda HBsAg pozitiflik oranları %3,9-12,6, Anti-HBs pozitifliği %35-48 olarak bildirilmiştir. (6,12,13). Bizim çalışmamızda da AntiHBs antikoru seropozitiflik oranı literatürle uyumlu olarak %45 oranında tespit edilmiştir. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından 2008-2011 yılları arasında yapılan ve ülke genelini kapsayan çalışmada 2011 yılında HBsAg pozitifliğinin % 2,7, Anti-HBs pozitifliğinin ise %4,6 olduğu bildirilmiştir (14). Aynı çalışmada bölgelere göre değerlendirildiğinde HBsAg pozitifliğinin en yüksek düzeyde Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde olduğu bunu İç Anadolu bölgesinin izlediği saptanmıştır. Çalışmamızda HBsAg seropozitiflik oranı %1 olarak saptandı. Çalışmanın yapıldığı Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi ilin tek hastanesi ve çevre illerin en büyük hastanesi olup, Aile hekimliğine başvuran hasta verileri kısmen Batı Karadeniz Bölgesini yansıtabilir. Bu sonuç hem diğer çalışmalara hem de Türkiye'nin içinde bulunduğu orta endemik bölgedeki oranlara göre daha düşüktür. Bu farkın çalışmaların yapıldığı bölgelere ve çalışma gruplarına bağlı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda yaş grupları arasında yapılan karşılaştırmada HBsAg seropozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yokken, AntiHBs seropozitifliğinin diğer gruplara göre 0-29 yaş aralığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Benzer şekilde İnci ve ark.'nın yaptığı çalışmada 20 yaş altı grupta AntiHBs seropozitifliği yüksek olarak bildirilmiştir (6). Çalışmamızda hepatit B aşılama programına dahil olan 0-20 yaş aralığındaki kişilerin tamamında HBsAg negatif idi ve AntiHBs pozitiflik oranı anlamlı olarak tüm yaş gruplarından daha yüksek bulundu. Ülkemizde çocuklarla ilgili olarak yapılmış çalışmalarda özellikle ulusal HBV aşılması öncesi dönemde HBsAg pozitifliğinin yüksek olduğu, ancak ulusal aşılama programının başlamasıyla birlikte bu oranların belirgin şekilde azaldığı; bununla birlikte HbsAg seropozitifliğin yüksek olduğu ve aşılama oranlarının nispeten daha düşük olduğu bölgelerde sorunun halen devam etmekte olduğu gözlenmektedir(1). VHSD tarafından yürütülen ve AntiHBs pozitifliği ülkemiz genelinde ortalama % 16 olarak saptandığı başka bir projede, beklenene uygun olarak en yüksek pozitiflik çocuklarda ve adolesanlarda bildirilmiştir (15). Bu sonuçlar ülkemizde HBV aşısının 1998 yılından itibaren ulusal aşı programına dahil edilmesine bağlı olduğunun ve aşılama programlarının bölgemizde olumlu etkisinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir

HBsAg pozitifliğinin yaşla arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (1). İnci ve ark.'nın (6)

yaptıkları çalışmada en yüksek oranın 41-50 yaş grubunda, Asan ve ark. (13) 50-59 yaş grubunda olduğu bildirmişlerdir. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında oran düşüktü ve yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HBV aşısının rutin aşı programına alınmasıyla HBV enfeksiyonu, özellikle çocukluk ve adolesan dönemde oldukça azalmıştır. Ancak genç erişkin ve erişkinlerde aynı durum söz konusu olmayıp akut HBV olgularının yaş gruplarına göre dağılımı ve kronik hepatit tedavisinde maliyet göz önüne alındığında gerek bireylerin sağlığı gerekse ülke kaynakları açısından erişkin HBV aşılama programının da yaygınlaştırılması şarttır (1). HBV enfeksiyonunun vertikal geçiş durumunda daha fazla kronikleşme eğilimi gösterdiği de bilinmektedir. Ülkemizde de horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen daha az görüldüğü bildirilmektedir. HBV bulaşı aile içinde başlıca çocukluk ve adolesan dönemde gerçekleşmektedir. Türkiye'de kronik karaciğer hastalıklarının demografik profili de bu kanyı desteklemektedir (14).

HCV prevalansı ve bulaşma yolları ülkeler ve bölgeler arasında değişkenlik gösterir. En çok etkilenen bölgeler Doğu Akdeniz (%2,3) ve Avrupa (%1,5) olarak bildirilmiştir (7). Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %1-1,9 arasında olan dilim içinde yer almaktadır (9). Ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda oran %0,5-1,0 arasında bildirilmiştir (6). Çalışmamızda AntiHCV antikoru seropozitifliği %0,8 olup diğer çalışmalarla uyumluydu.

Yaş grupları arasında yapılan karşılaştırmada AntiHCV seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, 0-29 yaş aralığında seropozitifliğin diğer yaş gruplarına göre daha düşük olduğu saptandı. İnci ve ark. (6) çalışmasında da en düşük oranlar 0-20 yaş arasındayken en yüksek oranın 51 yaş ve üzeri grupta olduğu bildirilmiştir. Asan ve ark. (13) çalışmasında 50 yaş ve üzeri grupta AntiHCV pozitifliği oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Gelişmiş ülkelerde ise enfeksiyon oranları düşük olup enjekte edilen madde kullanan gibi yüksek riskli gruplarda veya endemik bölgelere seyahat eden adolesan ve erişkinlerde görülür (16). Ülkemiz HAV enfeksiyonu epidemiyolojisi açısından orta endemik grup arasında değerlendirilmekte olup yapılan çalışmalarda HAV'nin hala endemik olarak yaygın şekilde ortamda dolaştığı ancak virüsle karşılaşma yaşının özellikle batı bölgelerinde ve sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olan bölgelerde adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymakta olduğu bildirilmiştir (1). Sağlık Bakanlığı tarafından Ekim 2012 tarihinden itibaren 18. ve 24. ayda olmak üzere iki doz HAV aşısı rutin aşı programına

eklenmiştir. Ayrıca bazı riskli birimlerde görev yapan HAV açısından seronegatif sağlık çalışanlarının da risk grubu kapsamında aşılınmalarına başlanmıştır (3). Çalışmamızda hastaların büyük bir oranda AntiHAVIgM antikoru negatifti. Bu kişilerin genellikle sağlık raporu almak için başvurdukları göz önüne alınırsa bu sonuçlar doğaldır. AntiHAVIgG seropozitiflik oranı yaklaşık yarısı olarak bulundu ve en yüksek oranın (%40) 30-59 yaş aralığında olduğu saptandı.

Hepatit A ve B açısından seronegatif olanların enfeksiyonlardan korunmada en etkili yöntem olan aşılama ile korunması çok önemlidir (17). Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiş olup HBV, HCV ve HAV pozitifliği düşük bulunmuştur. Aşılamanın, toplumsal duyarlılığın ve halk sağlığı önlemlerinin artmasının bu duruma katkısı yadsınamaz. HBV aşısının 1998 yılında ulusal aşı programına eklenmiş olmasının genç nesilde artan bağışıklık ve azalan HBV enfeksiyonu ile yakın ilişkili olduğu görülmektedir. 2012 yılında rutin çocukluk çağı aşı programına eklenen HAV aşısının olumlu etkilerinin istatistiklere yansımalarının ileriki yıllarda daha net görüleceği aşikardır. Genç yaş grubunda HAV, HBV, HCV

seronegatiflik değeri ile HBV bağışıklama oranının arttığı görülmektedir. Aşılar ile birçok hastalık için yeterli düzeyde bağışıklık elde edilebilmektedir. Aile hekimliğinin tüm yaşlardaki bireylere verdiği sağlık hizmeti bağışıklamayı da içerdiği için toplum sağlığına katkısı büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda aşılamanın, korunma ve bilinçlenmenin önemi bir kez daha görülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda HBV, HCV ve HAV seropozitifliği ülkemizden bildirilen diğer çalışmalara göre daha düşük çıkmıştır. Genç yaş grubu olarak adlandırdığımız 0-29 yaş grubunda AntiHBs pozitifliği ve HBsAg negatifliği diğer yaş gruplarından daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç aşılama programlarının olumlu etkilerini bir kez daha göstermiştir. HBV ve HAV'ye karşı aşılama programlarının uygulanması, HBV, HCV ve HAV enfeksiyonlarından korunmada toplumsal farkındalığının artırılması ile bu enfeksiyonların risk gruplarının HBV açısından taranmasının sürekliliği sağlanmalıdır. Hem akut, hem de kronik hepatitler bildirimlerle kayıt altına alınmalıdır. Mevcut durumun doğru ve eksiksiz olarak saptanması planlama yapılırken hedeflerin daha gerçekçi olmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg*, 2013, 27(2): 128-134.
2. World Health Organization Hepatitis B. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Erişim 08.05.2019.
3. Rehberi, EB. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu, 2016.
4. Sahin M, G Sahin. Bir Üniversite Hastanesindeki Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Kişilerde Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği, Hepatit A ve B Seroprevalansı. 2017: 30-5
5. Kantarçeken, B. Kronik hepatit B—doğal seyir. eds. Tabak F, Balık İ. Viral hepatit kitabı Viral hepatit savaşı derneği yayını, 2009: 3-22.
6. İnci A, Okay M, Güven D. Artvin devlet hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*, 2013. 19(1): 41-4.
7. World Health Organization Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Erişim 08.05.2019.
8. Hanafiah K.M. et al., Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 2013. 57(4): 1333-42
9. Barut H.Ş, Ö. Günel, Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*, 2009. 22(2): 38-43.
10. Franco, E., et al., Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol*, 2012. 4(3): 68-73.
11. Lavanchy D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J Clin Virol*, 2012. 55(4): 296-302.
12. Demirpençe Ö. et al., Batman Devlet Hastanesine başvuran kişilerde hepatit ve HIV serolojisinin sonuçları. *Viral Hepatit Derg*, 2012. 18(1): 6-10.
13. Asan A. et al., Tunceli Devlet Hastanesine başvuran kişilerde HBsAg ve Anti-HCV seroprevalansının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg*, 2011. 17(2): 52-6.
14. Tabak F, Tosun S, Balık İ, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, Güner R, Öztoprak N, Gürbüz Y. Ülkemizde HBV ve HCV Seroprevalansı Değişiyor mu? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, Antalya 2012; P01-29: 69.
15. Balık İ, Tosun S, Tabak F, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, Gürbüz Y, Öztoprak N. Ülkemizde gezici ekiple viral hepatit epidemiyolojisinin araştırılması (VHSD Otobüs Projesi), XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, Antalya 2012; PS01-10: 44.
16. World Health Organization Hepatitis A. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>. Erişim 08.05.2019.
17. Kutlu, Ruhuşen; Terlemez, Arslan; Karademirci, Medine Merve. Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinde Hepatit A Ve Hepatit B Seroprevalansının Değerlendirilmesi. *Konuralp Medical Journal*, 2018, 10:1.

**RESEARCH
ARTICLE**

Zeynep Sever Erdem¹

Yasemin Cayir²

Zahide Kosan³

Haktan Bagis Erdem⁴

¹Pamuklar Family Health Center,
Yenimahalle, Ankara, Turkey

²Ataturk University Faculty of
Medicine, Department of Family
Medicine, Erzurum, Turkey

³Ataturk University Faculty of
Medicine, Department of Public
Health, Erzurum, Turkey

⁴Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Research and Training Hospital,
Department of Medical

Genetics, Ankara, Turkey

⁵Ataturk University, Clinic
Research Development and

Design Application and
Research Center, Erzurum,

Turkey

Corresponding Author:

Yasemin Cayir

Ataturk University Faculty of
Medicine, Department of Family
Medicine, Erzurum, Turkey

Tel: +90 44223448750

E-mail: dryasemincayir@yahoo.com

Received: 28.01.2019

Acceptance: 20.01.2020

DOI: 10.18521/kt.518494

Konuralp Medical Journal

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralptipdergisi@gmail.com

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Is There Any Relation Between Recurrent Miscarriage and Complete Blood Count Values? A Case-Control Study

ABSTRACT

Objective: It was aimed to examine the relationship of complete blood count values with recurrent miscarriage.

Methods: We carried out a case-control study of patients who had recurrent miscarriage between 2010-2018. Data were collected from 50 patients who were meeting the case group inclusion criteria, and age-matched healthy control group with at least one live birth who consisted of 60 women. Red blood cell (RBC), hemoglobin (HB), hematocrit (HTC), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), red cell distribution width (RDW) and plateletcrit count (PCT) were examined by complete blood count. SPSS 20.0.0 software was used for statistical analysis. P values <0.05 were regarded as statistically significant.

Results: The mean age of the case group was 29.8±5.8 years, and the mean age of the control group was 28.7±5.2 years (p>0,05). MPV and RDW values and PCT calculations were significantly higher than healthy control group (p<0.05). MCHC levels of case group were lower than control group (p<0.05). There were no significant differences between the case and control groups in terms of RBC, HB, HCT, MCV, MCH, PLT, and PDW (p>0.05).

Conclusions: Complete blood count parameters such as high MPV, RDW, PCT, and low MCHC could be considered as an important predictor of recurrent miscarriage. Our findings should be supported by further prospective studies involving a larger number of patients in order to clarify the relationship between these blood cell function markers and recurrent miscarriage.

Keywords: Mean Platelet Volume, Recurrent Miscarriage, Complete Blood Count

Tekrarlayan Düşük Ve Tam Kan Sayımı Değerleri Arasında Herhangi Bir İlişki Var Mı? Bir Vaka-Kontrol Çalışması

ÖZET

Amaç: Tam kan sayımı değerleri ile tekrarlayan düşük arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2010-2018 yılları arasında tekrarlayan düşük yapan hastalarda vaka-kontrol çalışması yaptık. Vaka grubunda dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 hastanın verilerini, 60 kadından oluşan, en az bir canlı doğum yapmış aynı yaş grubundan kontrol grubu ile eşleştirdik. Tam kan sayımında kırmızı kan hücresi (RBC), hemoglobin (HB), hematokrit (HTC), ortalama korpüsküler hacim (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW), kan sayımında ortalama trombosit hacmi (MPV), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve plateletkrit hesaplaması (PCT) incelendi. İstatistiksel analiz için SPSS 20.0.0 yazılımı kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubunun yaş ortalaması 28,7±5,2 yıl iken; vaka grubunun 29,8±5,8 yılı (p>0,05). Vaka grubunda MPV ve RDW değerleri ile PCT hesaplaması sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). Vaka grubunun MCHC düzeyleri kontrol grubundan düşüktü (p<0,05). Vaka ve kontrol grubu arasında RBC, HB, HCT, MCV, MCH, PLT ve PDW açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Sonuç: Yüksek MPV, RDW, PCT ve düşük MCHC gibi tam kan sayımı parametreleri, tekrarlayan düşüklerin önemli bir belirleyicisi olarak düşünülebilir. Bulgularımız, bu kan hücresi fonksiyon belirteçleri ve tekrarlayan düşükler arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla sayıda hasta içeren ileriye dönük çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ortalama Trombosit Hacmi, Tekrarlayan Düşük, Tam Kan Sayımı

INTRODUCTION

Recurrent miscarriage are defined as three or more consecutive fetal losses prior to 20 weeks gestation or with low birth weight less than 500 gram (1). This is a traumatic process that inflicts emotional and physical damage on families. Recurrent miscarriage is encountered in approximately 1% of fertile women. Various causes of recurrent miscarriage are known, including genetic, endocrinological, infectious, anatomical, and immunological causes (2). However, the etiology of approximately 50% of cases is uncertain (3). It is of great important in that context for physicians to accurately identify and manage patients presenting with recurrent pregnancy loss.

The hematological system plays an important role in the completion of implantation and placental development. Implantation of the fertilized egg into the decidual layer of the uterus depends on connective compatibility between the fetus, placenta and maternal circulation. Various changes resulting in a disposition to thrombus during pregnancy can leads to pregnancy losses by affecting the implantation stage (4).

Platelets and other complete blood count parameters play an important role in the pathology of vascular diseases (5). Previous studies support the idea that variability in platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, hemoglobin, hematocrit, mean erythrocyte hemoglobin, mean erythrocyte hemoglobin concentration, reticulocyte count, and reticulocyte distribution width can lay the foundation for recurrent pregnancy losses by affecting the homeostasis of the hematological system (6, 7).

The complete blood count test is accessible and inexpensive, and the determination of parameters associated with recurrent pregnancy losses may be indicative before detailed tests are performed (8). The purpose of this study was to investigate whether any difference in complete blood count values would be observed between patients with recurrent pregnancy losses and women with children and no history of miscarriage.

MATERIAL AND METHODS

This research was conducted as a case-control study. The study data were obtained retrospectively from hospital records. The case group consisted of patients presenting to the Atatürk University Medical Faculty Medical Genetics Outpatients Department, Turkey, due to recurrent miscarriage in 2010-2018. We accessed the clinical data for 220 patients suitable for evaluation as the case group. The control group consisted of healthy women from a similar age group with at least one pregnancy.

Inclusion criteria for the case group were:

- Age 18-40 years,
- History of at least three consecutive recurrent pregnancy losses,

- Pregnancy losses occurring before the 20th week of gestation,
- At least 12 weeks having passed since miscarriage in order to exclude factors likely to affect blood count values, and no new pregnancy having occurred during that time,
- No systemic-autoimmune disease,
- Absence of any health problem representing an obstacle to the study, and
- Patients not using non-steroidal anti-inflammatory drugs, oral contraceptives, hormonal therapy, anti-platelet or anti-coagulant drugs capable of affecting platelet functions at time of blood collection.

Exclusion criteria in the case group were:

- Recurrent miscarriage outside the 18-40 age range,
- Pregnancy losses occurring after 20 weeks of gestation, and
- Drug use or systemic or autoimmune disease capable of affecting blood count values.

Data were collected for 50 patients meeting the case group inclusion criteria. Sixty fertile women at least one live birth were enrolled in the control group. Patients presenting to the Atatürk University Medical Faculty Family Medicine Outpatients Department and meeting the relevant inclusion criteria were included in the control group.

Inclusion criteria for the control group were:

- Age 18-40,
- History of at least one live birth,
- At least 12 weeks having elapsed since the latest birth,
- No previous pregnancy loss,
- No systemic-autoimmune disease,
- No other health problem capable of constituting an obstacle to the study, and
- Not using non-steroidal anti-inflammatory drugs, oral contraceptives, hormonal therapy, anti-platelet or anti-coagulant drugs capable of affecting platelet functions at time of blood collection.

Age and blood count values were examined for women meeting the case and control group inclusion criteria. Red blood cell (RBC), hemoglobin (HB), hematocrit (HTC), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), and red cell distribution width (RDW) were examined at complete blood count. In addition, plateletcrit (PCT) values showing the percentage of blood made up of platelets were calculated using the formula $MPV (fL) = [(plateletcrit (\%)/platelet count (\times 10^9/l)) \times 10^5 (9)]$.

Approval for this study was granted by the Atatürk University Medical Faculty Clinical

Research ethical committee (No. B.30.2.ATA.0.01.00/31 dated 08.12.2016).

SPSS 20.0.0 software was used for statistical analysis. Descriptive statistics were expressed as number and percentage for categorical data and mean and standard deviation for numerical data. Compatibility with normal distribution of numerical variables was examined using skewness. Student's T test was to compare mean individual blood count parameters between the case and control groups. Odds ratios were calculated for parameters in which differences were identified, and were presented together with the confidence interval. *p* values <0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

One hundred ten individuals were included in this retrospective study, 50 in the case group and 60 in the control group. The mean age of the case group was 29.8±5.8 years, and the mean age of the control group was 28.7±5.2 years (*p*=0.20).

A comparison of blood count parameters in the case and control groups is shown in Table 1. MPV, RDW and MCHC values and PCT calculations were significantly higher on the case group than in the control group (*p*<0.05). No significant difference was determined between the groups in terms of HB, HCT, PLT, PDW, RBC, MCV, or MCH values (*p*>0.05).

Table 1. Comparison of blood count parameters in the case and control groups

Blood count parameters	Case group n=50	Control group n=60	<i>p</i> value
RBC (x10 ¹² /L)	4.7±0.4	4.8±0.3	0.935
HB (g/dl)	13.1±1.7	13.6±1.1	0.070
HCT (%)	40.8±4.3	41±3.1	0.888
MCV(femtoliters)	85.1±7.2	85.3±5.4	0.808
MCH (pg/cell)	27.8±2.7	28.4±1.9	0.250
MCHC (mg/dl)	32.4±1.6	33.3±0.9	0.001
PLT (x10 ⁹ /L)	279.18±61.6	270.80±62.8	0.480
PDW (%)	15.7±1.8	14.9±2.5	0.056
MPV (µm ³)	9.8±1.7	8.3±1.8	0.000
PCT (%)	0.27±0.74	0.22±0.65	0.001
RDW (%)	14.5±2.6	13.6±1.3	0.014

Since MPV elevation was significantly greater in the case group than in the control group, the odds ratio was calculated using cross tabulation (Table 2). Accordingly, 72.2% of MPV elevation was seen in the case group and 27.8% in the control group (O.R=0.25 (0.08-0.78] 95% confidence interval [CI]).

Table 2. Case and control group distribution of MPV levels

	Case Group n=50	Control Group n=60
Normal MPV[n(%)]	37(40.2%)	55(59.8%)
High MPV [n(%)]	13(72.2%)	5(27.8%)

O.R=0.25 [0.08-0.78, 95% CI]

RDW elevation was also significantly greater in the case group compared to the control group, and odds ratios were again calculated using cross tabulation (Table 3). Accordingly, RDW elevation was determined in 52.9% of the case group and 47.1 of the control group (O.R=0.7 [0.24-1.97], 95% CI).

Table 3. Distribution of RDW levels in the case and control groups

	Case Group n=50	Control Group n=60
Normal RDW [n(%)]	41(44.1%)	52(55.9%)
High RDW [n(%)]	9(52.9%)	8(47.1%)

O.R=0.7 [(0.24-1.97), 95% CI]

DISCUSSION

Recurrent miscarriages represent 1% of all pregnancies, and are an important reproductive health problem. The etiology is unknown in approximately half of recurrent pregnancy losses (10). Some recent research has referred to novel biomarkers in pregnancy-related complications, particularly blood count parameters (11). Retrospective examination of blood count specimens from women with recurrent miscarriage in our study revealed higher MPV, RDW, PCT calculations and lower MCHC values and compared to the healthy control group.

The complete blood count is a simple, easily available, and economic test involving such parameters as WBC, RBC, HB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, MPV, and PDW. Studies have shown an association between some blood count values and various clinical conditions. Several previous studies have examined the relation between chronic diseases, cancers and infections and platelet parameters at complete blood count (12-14). Variable MPV values in particular are thought to be related to vascular, autoimmune and thrombophilic diseases. The effect of MPV and PLT values has particularly been investigated in terms of vascular thromboses. Platelets' prothrombotic potential exhibits positive correlation with platelet dimensions. An increased platelet volume is a probable indication of platelet activity. Platelet indices have been investigated in prothrombotic diseases, and findings showed that high MPV levels reflect platelet activation and enlargement (15). A lower platelet count and higher MPV have been observed in women with pre-eclampsia compared to normal gravidas (16). Studies show that platelet parameters are in terms of risk of vascular thrombosis and of both arterial and venous thrombosis.

Pregnancy is a state of hypercoagulation in which the concentrations of coagulation factors change. Platelet activity is also reported to increase during pregnancy (17). This prothrombotic state has been reported to be capable of concluding with an exaggerated hemostatic response and to be capable

of leading to utero-placental vascular thrombosis, followed by fetal loss (18). One study investigating the relation between pregnancy and hematological parameters showed that PLT values increased with weeks of gestation, and also that MPV values were higher those than in non-pregnant subjects (19). This accounts for the tendency to thromboembolism and state of hypercoagulation experienced in pregnancy. Inability to tolerate this state of hypercoagulation seen in pregnancy can result in pregnancy losses (5). Similarly, in the present study, the higher MPV values in subjects with recurrent pregnancy losses compared to the healthy control group supports this finding from the literature.

Several cytokines are released during embryo implantation, placenta formation and angiogenesis in pregnancy. These cytokines play an active role in the inflammation process that causes tissue damage or repair through complement activation and apoptosis. The inflammatory cytokines TNF- α and INF- γ have been shown to play an important role in spontaneous abortion (2). The correlation between high MPV as an inflammatory marker and activation of symptoms in inflammatory disease has been demonstrated before researches (20). The higher MPV value is shown to be associated with inflammation; in subjects with recurrent miscarriage in our study support this finding.

To our best knowledge, there is no research about the relationship with MCHC and recurrent miscarriage. However, MCHC has been proved an independent prognostic factor of acute myocardial infarction. Low MCHC level were significantly associated with hospital mortality among patients with acute myocardial infarction (21). According to our results, low MCHC level is associated with recurrent pregnancy loss. Further investigations are need to evaluate the relation between low MCHC level and recurrent pregnancy loss.

RDW is an indicator of variation and heterogeneity of red cells and it is generally used for anemia classification. Increased RDW values have often been associated with anemia (22). Besides, this parameter has been shown to be associated with some clinical features such as waist circumference, body mass index, high alcohol

consumption, blood pressure, diabetes mellitus, and low degree of inflammation. Women with a history of recurrent pregnancy loss had higher RDW values than the healthy control group in a previous study (23). Similarly, RDW values were significantly higher in the case group than control group in our study. The relation may be associated with to have anemia or low degree inflammation. Further investigations are needed to explain correlation of RDW values and recurrent miscarriage.

Platelet function disorders must be investigated if the etiological factor in recurrent pregnancy losses cannot be identified. This is because the cause of utero-placental thrombosis may be associated with platelets. One previous study reported higher PDW values in women with recurrent pregnancy losses of unknown cause compared to a control group. That study also showed that increased PDW values might be more significant than MPV values in terms of indicating miscarriage (24). Studies have shown that accompanying PDW elevation is more valuable than MPV elevation alone in subjects with a disposition to thromboembolic events (25). Conversely, we determined no difference in terms of PDW values between women with recurrent miscarriage and healthy controls. Platelet indices calculated from the platelet count include also PCT. PCT has been determined as a potentially useful marker for thromboembolic disease such as pre-eclampsia and eclampsia instead of platelet count alone (26). We observed the high level of PCT in case group. Further studies are needed to investigate the importance of PDW and other platelet function markers in the etiology in patients with a history of recurrent miscarriage.

There are some limitations of this study. First was to collect data with retrospective method. This was restricted to collect some data that can influence the results. On the other hand, we compared the results with a healthy control group. There is limited investigation the relationship between complete blood count parameters and recurrent miscarriage. Further prospective trials are required in this field.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, et al. Textbook of Williams' Obstetrics-Hypertensive Disorder in Pregnancy. 7th Edition. New York: McGraw-Hill, 2010;292.
2. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, et al. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. Hum Reprod Update 2003;9(2):163-74.
3. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005(2):CD004734.
4. Van Dreden P, Woodhams B, Rousseau A, et al. Comparative evaluation of Tissue factor and Thrombomodulin activity changes during normal and idiopathic early and late foetal loss: the cause of hypercoagulability? Thromb Res 2012;129(6):787-92.
5. Kosus N, Kosus A, Yildirim M, et al. Mean platelet volume as a marker of thrombosis in patients with missed abortion. Acta Haematol 2011;125(4):208-9.

6. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14(1):28-32.
7. Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, et al. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(4):883-7.
8. Uskul H, Kilicaslan O, Yildirmak ZY, et al. Evaluation of Blood Parameters in Attention Deficiency and Hyperactivity Disorder. *Konuralp Tip Derg.* 2017;9(3):207-12.
9. Singh A, Varma R. Role of Platelet Distribution Width (PDW) and Plateletcrit in the Assessment of Nonthrombocytopenic Preeclampsia and Eclampsia. *J Obstet Gynaecol India* 2018;68(4):289-93.
10. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):117-34.
11. Lee SK, Na BJ, Kim JY, et al. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2013;70(5):398-411.
12. Ege MR, Acikgoz S, Zorlu A, et al. Mean platelet volume: an important predictor of coronary collateral development. *Platelets* 2013;24(3):200-4.
13. Acikgoz S, Ege MR, Guray U. Relationship between the elevated mean platelet volume and coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Platelets* 2013;24(2):162-3.
14. Temur I, Kucukgoz Gulec U, Paydas S, et al. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;226:25-9.
15. Lin WY, Lu X, Fan FJ, et al. Predictive Effect of Mean Platelet Volume in Patients with Portal Vein Thrombosis: A Meta-analysis of Case-control Studies. *Curr Med Sci* 2018;38(4):575-81.
16. Vilchez G, Lagos M, Kumar K, et al. Is mean platelet volume a better biomarker in pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43(6):982-90.
17. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, et al. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:477-80.
18. Cardinale C, Berbis J, Chau C, et al. Two miscarriages, consecutive or non-consecutive, does it change something? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(10):721-5.
19. Bocutoglu AC, Gumral N, Mungan MT. Comparison of platelet functions in the evaluation of hematological parameters in pregnant women. *Journal of Health Sciences Institute* 2010;1(2):88-94.
20. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21(2):122-5.
21. Huang YL, Hu ZD. Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with poorer outcomes in intensive care unit admitted patients with acute myocardial infarction. *Ann Transl Med* 2016;4(10):190.
22. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, et al. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009;169(6):588-94.
23. Dundar O, Pektas MK, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with increased red cell distribution width and platelet distribution width. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(4):551-8.
24. Ural UM, Tekin YB, Balik G, et al. Could platelet distribution width be a predictive marker for unexplained recurrent miscarriage? *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(2):233-6.
25. Thompson CB. From precursor to product: how do megakaryocytes produce platelets? *Prog Clin Biol Res* 1986;215:361-71.
26. Yang SW, Cho SH, Kwon HS, et al. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:107-11.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Atila Bektaş^{1,2}
Meltem Ulusoy³
Kemal Dağalp¹

¹GATA Gastroenteroloji B.D.
Etlik, Ankara, Türkiye
²Akropol Hastanesi
Gastroenteroloji Servisi
Balgat, Ankara, Türkiye
³Hacettepe Üniversitesi
Biyoloji Bölümü Uygulamalı
Biyoloji Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi:

Atilla Bektaş
GATA Gastroenteroloji B.D.
Etlik/Ankara, Türkiye
E-mail: atillabektas2000@yahoo.com

Geliş Tarihi: 16.02.2019
Kabul Tarihi: 05.10.2019
DOI: 10.18521/kt.527978

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Ursodeoksikolik Asit, Diyabetik Olmayan, Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Tedavisinde Yer Almalı Mı?

ÖZET

Amaç: Diyabetik olmayan nonalkolik steatohepatitli (NASH) hastalarda Ursodeoksikolik asidin (UDKA) tedavi edici etkisini araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik olmayan ve NASH tanısı konulan 28 hastaya (4 kadın, 24 erkek), herhangi bir diyet uygulamaksızın, 12 ay süreyle 12-15 mg/kg/gün dozda UDKA verilerek; histopatolojik, biyokimyasal ve ultrasonografik yönden değerlendirildi.

Bulgular: Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu. Dokuzuncu aydan sonra, istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak iyi yönde ultrasonografik değişiklikler izlendi. Hiçbir hastada normal karaciğer histopatolojisine dönüş olmamakla beraber, hafif olgularda istatistiksel olarak anlamlı gerileme oldu (P < 0.008).

Sonuç: Çalışmamızda UDKA kullanımıyla nondiyabetik NASH'lı hastaların, serum transaminaz değerlerinde düşüş ile birlikte fibrozis dışındaki karaciğerlerindeki histopatolojik bulgularında gerileme sağlanmıştır. UDKA, NASH tedavisinde bazı kılavuzda yer almamaktadır. Ancak yan etki potansiyeli düşük UDKA'nın, nondiyabetik gibi seçilmiş olgularda ve özel bir kombinasyon tedavisinde yer alması NASH'da fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik Steatohepatit, Ursodeoksikolik Asit, Non-Diyabetik

Does Ursodeoxycholic Acid Work with Nondiabetic Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis?

ABSTRACT

Objective: The therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDKA) in non-diabetic nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients was investigated.

Methods: Twenty-four patients (4 females, 24 males) who were diagnosed as non-diabetic and NASH were given 12-15 mg / kg / day UDKA for 12 months without any diet. Histopathological, biochemical and ultrasonographic findings were evaluated.

Results: Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) values were significantly decreased. After the ninth month, no statistically significant but, good ultrasonographic changes were observed. Although no return to normal liver histopathology was observed in any patient, there was a statistically significant decrease in mild cases (P < 0.008).

Conclusions: In our study, we observed a decrease in the serum transaminase levels of nondiabetic NASH patients and histopathologic findings in the liver except for fibrosis. UDKA is not included in some guidelines in the treatment of NASH. However, it may be helpful in the NASH that UDKA with a low side effect potential is involved in selected cases such as nondiabetic and in a special combination therapy.

Keywords: Nonalcoholic Steatohepatitis, Ursodeoxycholic Acid, Non-Diabetic

GİRİŞ

Karaciğer ağırlığının %5'inden fazlasının yağdan oluşması, hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler), karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Fizyopatolojik mekanizma; adipoz dokudan yağ mobilizasyonunda artış, hepatik yağ asit sentezinde artış; yağ asidi oksidasyonunda azalış, trigliserit üretiminde artış ve sonuçta karaciğerde trigliseritlerin birikimi ile açıklanır (3).

Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığında (NAYKH) : "Çift vuruş teorisi", basit steatozdan non-alkolik steatohepatit, fibrozis ve siroza ilerleyişi açıklamakta kullanılır (4). NAYKH'da steatozla birlikte hücre hasarı, inflamasyon ve bazen de fibrozisin bulunması, Alkol-dışı steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır. NAYKH'nın benign bir durum olduğu öne sürülse de, son çalışmalar NAYKH'nın karaciğere bağlı morbidite ve mortalitede önemli rol oynayabildiği göstermektedir (2). Keza, NASH şeklinde kendini gösteren veya NASH'a ilerleme gösteren hastaların bir kısmı siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) kadar gelişim gösterebilmektedir (1).

NAYKH Batı toplumlarının %17-46'sını etkiler (5) NAYKH etiolojisinde diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik ve konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar yer almaktadır. Etiyolojide en önemli faktör, insülin direncidir. İnsülin direncinde ise genetik yatkınlık, enerji alımında artış, obezite (özellikle santral) ve sedanter yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (2,6). Bu nedenle, NAYKH saptananlarda diyabet araştırılması zorunludur (5). NAYKH hastalarının %28-55, NASH hastalarının ise %75'inde diyabet mevcuttur (7).

NAYKH, diyabetik hastalarda iyi karakterize edilirken, diyabetik olmayan (non-diyabetik) NAYKH hakkında daha az şey bilinmektedir. Diyabetin varlığı, NAYKH'nın NASH'a progresyonu, ilerleyici fibrozis ve HSK gelişimi ile yakından ilişkilidir. Diyabetik NAYKH 'da toplam mortalite riski üç kat artmıştır. Benzer şekilde, nondiyabetiklere kıyasla diyabetik NAYKH'a sahip olanlarda karaciğere bağlı ölüm riski yirmi iki kat fazladır (7,8,9).

NAYKH tanısında en sık başvurulan radyolojik yöntem ultrasonografi (USG), diğerleri manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve bilgisayarlı tomografidir (BT). Radyolojik yöntemler, steatoz varlığını belirlemede yeterli olsa da steatohepatit ve fibrozis varlığını göstermede yetersiz kalmaktadırlar. Tanıda altın standart karaciğer biyopsisidir (2,10).

NAYKH /NASH tedavisinde kilo verilmesi ve farmakoterapi seçeneği vardır. Ancak özgün tedavide, kanıtla dayalı olarak etkinliği gösterilmiş bir ilaç henüz mevcut değildir (2). Ursodeoksikolik asit (UDKA), bir çok hepatobiliyer hastalığın tedavisinde altın standart olmuştur. NASH

tedavisinde denenen ilk öncü ilaçlardan UDKA'nın temel etki mekanizmaları: 1. Toksik safra asitlerinin enterohepatik dolaşımdaki oranını azaltması; 2. Klor ve bikarbonat atılımını artırarak safra akışkanlığını artırması; 3. Hücre zarı ve mitokondriyal membranların stabilitesini artırarak oksidatif stresi azaltması ve sitoprotektif olması; 4. İmmun düzenleyici etkileri. 5. Anti-apoptotik etkisidir. Böylece UDKA'nın, farklı mekanizmalarla karaciğerde oluşan apoptozis, inflamasyon ve fibrozis kısır döngüsünü bozduğu ileri sürülmüştür. Normalde insan safrasında %1-5 gibi düşük bir oranda olan UDKA'nın dışardan ilavesiyle bu oran %50'lere çıkmaktadır (11,12,13,14).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kasım 1998 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine transaminaz yüksekliği nedeniyle başvuran ve yapılan araştırmalarda karaciğer yağlanması saptanan hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

Belirtilen süre zarfında, alkol kullanımını ve diyabeti olmayan 50 hastaya karaciğer yağlanması tanısı konulmuş olup, 12 aylık takip ve tedavileri biten 28 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastalarla önceden görüşülerek, çalışmanın amacı, yapılacak işlemler anlatıldı ve izinleri alındı. Sadece gönüllü olanlar çalışmamıza kabul edildi. Alkol kullananlar, diyabetikler ve hepatosteatoza neden olabilecek ilaç ile lipid düşürücü ilaç alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Karaciğer yağlanmasının muhtemel etyolojisine göre dört ana grup oluşturuldu;

1. Obezite grubu
2. Hiperlipidemi grubu
3. Hem obez hem de hiperlipidemili olan grup
4. Ne obez ne de hiperlipidemili olan grup

Bütün olguların ultrasonografisi (Acuson 28 x P-5'un 3.5 MHZ'lık probu kullanılarak), GATA Radyodiagnostik AD.'da aynı uzman radyolog tarafından yapıldı. Hepatosteatozun ultrasonografik derecelendirmesinde kullanılan kriterlere göre hastalar üç gruba ayrıldı; [10,15,16]. (Başlangıçta normal karaciğer USG'ne sahip hasta yoktu)

USG'de (ekojenite derecesine göre; Grade I, Grade II, Grade III) hepatosteatoz tespit edilen olguların, HbsAg, Anti-HBs Ab (Bio Elisa HbsAg Bio Kit ile), Anti HCV, HCV-RNA'ları (Revers Transcriptase PCR ile) GATA Viroloji B.D.Lab.da çalışıldı. Negatif olan olguların, açlık kan şekeri (AKŞ), SGOT (AST), SGPT (ALT), trigliserid (TG), Kolesterol (KOL), Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT), Alkalin Fosfataz (ALP) düzeyleri (CX-5 Auto Analizör SYNCHRON Cihazı ile rutin kitleri kullanılarak), GATA Biyokimya AD. Lab.da tespit edildi.

Bütün olgularda idrar ve serum bakır, atomik absorpsiyon yöntemiyle varian spectra 400

cihazı ile çalışıldı. Yine tüm olgularda seruloplazmin, ortodiazin ile spektrofotometrik (540 nm) yöntemle çalışıldı (GATA Biyokimya AD.).

Olguların hepsinde AMA, ANA ve Anti SMA çalışıldı. AMA ve Anti SMA, ELİSA kullanılarak imtec kiti ile, ANA ise immunfloresan yöntemi ve veroimmun kiti ile GATA immünoloji laboratuvarında çalışıldı. Bütün vakalarda HGV-RNA araştırıldı.

Histopatolojik tanı için perkütan olarak, Mengini tekniğine uygun şekilde karaciğer iğne biyopsisi (Hepafix 1.4 mm'lik iğne ile) yapıldı. Alınan doku % 10'luk formalinde fikse edildi. Örnekler GATA Patoloji AD. Lab.'da (Hematoksilen-Eozin ile boyanarak) uzman iki patoloj tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik olarak olgular, karaciğer hasarının derecesine göre aşağıda belirtilen 4 gruba ayrıldı (17).

Grup I (Hepatosteatoz); sadece yağ birikimi mevcut olup, inflamasyon ya da fibrozis yok.

Grup II (Steatohepatit); yağ birikimi, nekroz ve inflamasyon mevcut. Portal fibrozis yok ya da çok hafif.

Grup III (Steatofibroz); yağ birikimi, inflamasyon, orta veya ciddi derecede portal fibröz, bazen portal ve santral bölgeler arasında köprüleşmeler.

Grup IV (Yağlı Siroz); yağ birikimi, inflamasyon ve parankimde fibrozis septumlarla bölünmüş rejeneratif nodüller.

Hastaların tamamına UDKA12-15 mg/kg/gün dozda, 12 ay boyunca verildi. Hastaların hiçbirine özel bir diyet uygulanmadı. Hastaların hiç birinde tedaviyi aksatacak yan etki izlenmedi.

Tedavinin başlangıcında, üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve on ikinci aylarında batın US tetkiki ile SGOT, SGPT, ALP, GGT, Kolesterol ve Trigliserid düzeyleri kontrol edildi. Çalışmanın başlangıcı ve tedavi bitiminde de (12 nci ayda) karaciğer iğne biyopsileri yapıldı.

İstatistiksel Analiz: Veriler kodlandıktan sonra SPSS 9.0 paket programına girilerek aşağıdaki istatistiksel analizler yapılmıştır.

Gruplanmış veriler (kesikli değişkenler) tedavi başlangıcı ve 3., 6., 9., 12 nci aylardan elde edilen değerler McNemar X^2 testiyle karşılaştırılmıştır. Ölçümler elde edilmiş (sürekli değişkenlerle) ve (kesikli değişkenler) Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Tedavi öncesi ve 3., 6., 9., 12' nci aylardaki tedavi sonrası ölçümle elde edilen değişkenler Friedman Varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. Bu analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuş ise farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulmak için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile ikili karşılaştırmaları yapılmıştır.

Yanılma payı (a - alfa) % 5 ve testin gücü (p - beta) ise % 95 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 4'ü yalnızca hiperlipidemik, 5'i yalnızca obez, 11'i hem obez hem hiperlipidemik ve 8'i ise ne obez ne de hiperlipidemik idi.

Tablo 1. Araştırmaya Alınan Hastaların Çeşitli Özellikleri

Sayı (n)	28
Yaş (yıl)	36.7± 9.8
Kilo (ortalama ± standart hata)	81.0 ± 10.5
Cins (K / E)	4/24

Biyokimyasal Değerler: AST ve ALT değerlerinde 3., 6., 9. aylardan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşme izlenmekle beraber, tedavinin sonunda bu düşüş daha da belirgin görülmüştür.

Başlangıç ile 12. ay AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 12. ayda hastaların 24'ü (% 85.7) AST değeri başlangıca göre azalmış 2 (% 7.2) olguda ise aynı kalmıştır (Z= 3.8, P=0.0001).-

Başlangıç ile 12. ay ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 12. ayda hastaların 22'nin (% 78.6'ında) ALT değeri başlangıca göre azalırken 1 (% 3.6) olguda aynı kalmıştır (Z= 3.5, P=0.0005).

Tedavi başlangıcı GGT, ALP, Kolesterol değerlerinde, zamanla sayısal olarak bir düşme, trigliserid değerinde ise sayısal olarak biraz yükselme izlenmiştir. Ancak farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Batın USG: Tedavinin 3. ve 6. aylarında karaciğer US'de başlangıca göre hiçbir değişiklik izlenmemiştir. USG'deki değişiklikler ilk olarak 9. ayda görülmeye başlamıştır. Başlangıçta USG sonucuna göre Grade I karaciğer yağlanması olarak değerlendirilen toplam 2 hasta bulunmakta iken 12 aylık UDKA tedavisi sonucunda bunlardan bir tanesi (% 50'si) normale dönmüştür. Diğer 1 olgu (% 50) aynı derecede kalmıştır. Başlangıç USG sonucuna göre Grade II karaciğer yağlanması olarak değerlendirilen toplam 12 olgu bulunmakta iken 12 aylık UDKA tedavisi sonucu sekiz olgu (% 66.7'i) aynı kalmış, üç olgu (% 25'i) Grade I, bir olgu (% 8.3'ü) normale gerilemiştir. Başlangıç USG sonucuna göre Grade III karaciğer yağlanması olarak değerlendirilen toplam 14 olgudan, 12 aylık UDKA tedavisi sonucu 12 (% 85.7) hasta aynı kalırken 1 olgu (% 7.1) grade II'ye, 1 olgu (% 7.1) Grade I'e gerilemiştir. Sonuç olarak 9.ve 12 aylarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak iyi yönde olan USG değişiklikleri izlenmektedir.

Histopatoloji: Tedavi başlangıcında toplam 3 hasta, histopatolojik olarak hepatosteatoz tanısı almış, 12 aylık UDKA tedavisi sonrasında bunların hiçbirinde değişiklik olmamış ve hepatosteatoz olarak kalmıştır. Tedavi başlangıcında steatohepatit tanısı alan 16 hastanın ise 8'inin (% 50) aynı kaldığı, 8 hastanın (% 50)'ünün ise gerileme

göstererek hepatosteatoz formuna döndüğü bulunmuştur

Tedavi başlangıcında 9 hastanın steato-fibroz tanısı aldığı, 12 aylık tedaviden sonra hiçbirinin tanısında değişme olmadığı, ancak ilerleme de olmadığı saptanmıştır. Tabloda görülmemesine rağmen steatohepatit tanısı alan dört olguda yağ oranı ve nekroinflamatuvar

aktivitede gerileme olmasına karşın olgular yine steatohepatit evresinde kalmıştır.

Bütün bu histopatolojik değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; tedavi ile elde edilen iyileşme yönündeki bulguların, başlangıç durumundan anlamlı olarak farklı olduğu (Mc Nemar X^2 testine göre $P=0.008$) bulunmuştur. (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi başlangıcı ve sonrası (12. Ay) Biyopsi Verilerinin Karşılaştırılması

Başlangıç Sonucu	Biyopsi	Tedavi Sonrası Biyopsi Sonuçları			
		Hepatosteatoz	Steatohepatit	Steatofibroz	Total
Hepatosteatoz	Sayı	3	0	0	3
	%	100.	0.0	0.0	100.0
Steatohepatit	Sayı	8	8	0	16
	%	50.0	50.0	0.0	100.0
Steatofibroz	Sayı	-	-	9	9
	%	-	-	100.0	100.0
Toplam	Sayı	11	8	9	28
	%	39.3	28.6	32.1	100.0

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hipertransaminazemili, karaciğer USG ve karaciğer biyopsisi ile NASH teşhisi konulan; viral hepatiti, diyabeti ve devamlı ilaç kullanımı (lipid düşürücü ilaçlar dahil) olmayan 28 hasta araştırıldı. Hastalara herhangi bir diyet verilmedi. Normal yaşantılarına devam eden hastalar 12 ay süre ile 12-15 mg/kg/gün dozda UDKA kullandılar ve ilaca bağlı yan etki izlenmedi. Başlangıç ile 3., 6., 9. ay ve tedavinin sonundaki (12. aydaki) transaminaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Tedavinin başlangıcına göre GGT, ALP, kolesterol değerlerinde sayısal olarak bir azalma, trigliserid değerinde ise sayısal olarak biraz yükselme izlenmiştir. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Şu andaki tedavi yaklaşımı, NASH ile ilişkili faktörleri modifiye etme şeklindedir. Kilo kaybı, hiperlipidemi ve hipergliseminin tedavisi ile toksik ilaçların kesilmesi tedavinin başlıca dayanaklarıdır. Ancak bu uygulamalar çok az sayıda hastada fayda sağlamaktadır (2,18).

Laurin ve arkadaşları; klofibrat ile karşılaştırıldığında UDKA'nın, serum transaminazları ile ALP ve GGT değerlerinde düşüşe neden olduğunu ve bununla birlikte NASH'da histopatolojik olarak gerileme de sağladığını saptamışlardır (19). Bizim çalışmamızda GGT ve ALP değerlerinde sayısal düşüş olmasına karşılık bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bellentani ve arkadaşları da, randomize, çift-kör olarak yaptıkları çalışmada, UDKA grubunda plaseboya göre serum transaminaz ve GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır. Ancak ilaç kesildikten 3 ay sonra tekrar yükselme izlenmiştir (20). Türkiye'de

yapılan bir çalışmada, UDKA tedavisi sonunda fibrozisde iyileşme olmamasına karşın ALT, AST ve GGT düzeylerinde önemli oranda düşme saptanmış, ancak tedaviyi kestikten sonra enzim düzeylerinde tekrar yükselme olmuştur (21). Çalışmamızda, planlanan tedavi süresinden sonra ilaç kesilip takip yapılmadığından, UDKA kullanıp bırakılmasına bağlı izlenebilecek değişiklikler konusunda bir yorum yapmak mümkün değildir.

Hepatik steatoz ve fibrozis, ultrasonografik olarak anormal eko paterni gösterir. Ancak bu durumların ayırımında USG'nin güvenilirliği tartışılmaktadır. Saverymuttu ve arkadaşları USG ile görüntüleme hepatic steatozis teşhisini % 94 sensitivite, % 84 spesifite ile koymuşlardır. Hepatik fibrozisi ise % 57 sensitivite, % 88 spesifite ile tespit etmişlerdir (22).

NAYKH/NASH olan hastalarda, USG bulguları ile histopatolojik bulguların korelasyon gösterebileceğine dair bazı çalışmalar vardır (16,23,24). Ancak literatürde, UDKA kullanımına bağlı olarak US bulgularının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda; UDKA tedavisinin 12. ayında daha belirgin olmak üzere, 9. aydan itibaren karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da azalma saptanmıştır. Ancak hasta sayımız az olduğu için ve farklı ultrasonografik aşamalar bulunduğu için genel bir kanıya varmanın uygun olmadığını düşünmekteyiz. Bu sonuçların genellenmesi için daha büyük hasta grupları üzerinde çalışılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Çin ve Batı veri tabanlı, Ocak 1990 ile Ekim 2012 arasında, kanıt düzeyi yüksek 12 randomize klinik çalışmayı içeren bir sistematik değerlendirmeye göre: NASH'da UDKA 7

araştırmada monoterapi olarak uygulanmış. Bunların 5'inde transaminaz yüksekliklerinin önemli ölçüde iyileştiği, 2 çalışmada ise ilaveten steatoz ve fibrozisin de iyileştiği görülmüş. UDKA kombinasyon tedavisini değerlendiren diğer 5 çalışmanın hepsi karaciğer testlerinde anlamlı iyileşmeler gösterirken, bunların 2'sinde ilavete steatoz ve enflamasyonun da iyileştiği görülmüştür. Sonuçta, UDKA tedavisi, E vitamini gibi diğer ilaçlarla birlikte kombine edildiğinde NASH'da etkili olabileceği yorumu yapılmıştır (4).

Yüksek doz (23-28 mg / kg / gün) UDKA uygulanan 185 olgulu ve 18 aylık bir klinik çalışmada, NASH'lı hastalarda UDKA, genel histolojiye plasebo ile aynı derecede etki gösterdi. Ancak alt grup analizlerinde; erkek, 50 yaş altı, hafif kilolu ve hipertansiyonu olanlar ile yüksek histolojik skorlu hastalarda UDKA tedavisiyle; lobular inflamasyonda önemli iyileşme gözlenmiştir. Ancak fibrozis skoru değişmedi ve GGT haricinde UDKA, laboratuvar verisini iyileştirmede (25). Bizim çalışmamızda alt gruplara düşen hasta sayısının temel istatistiksel koşulları sağlayamayacak kadar az olmasından ötürü bu verilere istatistiksel işlem uygulanamadı. Ancak bu gözlemden hareket ederek, uygulanan tedaviyle histolojik skorun iyileşmesi bağlamında, UDKA monoterapisinin, non-obez non-hiperlipidemik hastalarda daha başarılı olduğu; hiperlipidemik obez hastalarda ise başarı şansının daha düşük olduğu şeklinde bir çıkarımda bulunulabilir. Bu sav daha geniş hasta gruplarında yapılacak bir çalışma ile doğrulanmalıdır.

Literatürde nondiyabetik NASH'lı hastalarda; antidiyabetik ilaçlar, yeni bir safra asiti

olan "obetikolik asit (OKA) " (26) ve E vitamini (27) ile yapılmış klinik çalışmalar olmasına karşın, UDKA ile yapılmış böyle bir kombinasyon çalışmasına rastlanmamıştır.

1980'lerin sonundan beri, birçok klinik çalışmada çeşitli karaciğer hastalıklarında UDKA'nın yararlı etkisi gösterilmiştir. UDKA, Primer Bilier Kolanjitin (PBK) tedavisinde, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek ilaçtır (28). UDKA'nın hepatobiliyer sitoprotektif etkisi ve kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri, NAYKH/NASH patogenezi olumlu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, randomize klinik çalışmaların çoğunluğunda UDKA tedavisi ile karaciğer enzimleri düşmekle birlikte karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis düzelmemektedir (29,30,31). Bu nedenledir ki, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), henüz NASH tedavisinde UDKA önermemektedir (30).







Sonuç olarak; Çalışmamızda UDKA kullanımıyla nondiyabetik NASH'lı hastaların, serum transaminaz değerlerinde düşüş ile birlikte fibrozis dışındaki karaciğerlerindeki histopatolojik bulgularında gerileme sağlanmıştır. UDKA, NASH tedavisinde bazı kılavuzda yer almamaktadır. Ancak yan etki potansiyeli düşük UDKA'nın, nondiyabetik gibi seçilmiş olgularda ve özel bir kombinasyon tedavisinde yer alması NASH'da fayda sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Labrecque Douglas R, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 2014, 48.6: 467-473.
2. Greenberger N, Blumberg R, Burakoff R. *Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy*, 3rd. McGraw-Hill Education, New York, 2016; ISBN: 978-0-07-183773-6.
3. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology*. 2013;48(4), 434-441.
4. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Li YM, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2013;13(1), 140
5. European Association for The Study of The Liver, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*, 2016, 9.2: 65-90.
6. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem?. *Journal of hepatology* 2007;46(6), 1133-1142.
7. Zheng J, Woo SL, Hu X, Botchlett R, Chen L, Huo Y, et al. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Frontiers of medicine*. 2015;9(2), 173-186.
8. Zamin I, de Mattos AA, Zettler CG. Nonalcoholic steatohepatitis in nondiabetic obese patients. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;16(5), 303-307.
9. Goh GBB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA clinical*. 2015;3, 141-145.
10. Mansour-Ghanaei F, Vahhabi-Moghaddam M, Joukar F, Asgharnezhad M, Noufar N. Noninvasive evaluation of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Caspian journal of internal medicine*. 2013; 4(4), 797.
11. Holtmeier J, Leuschner U. Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestion*. 2001;64(3), 137-150.
12. Ratzu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012;36, S41-S45.

13. Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell death & disease*. 2015;5(1), e996.
14. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002;36(3), 525-531.
15. Singh D, Das CJ, Baruah MP. Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(6), 990.
16. Cuenza LR, Razon TLJ, Dayrit JC. Correlation between severity of ultrasonographic nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk among Filipino wellness patients. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2017;9(2), 85.
17. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*. 2000;31(1), 241-246.
18. Hardy T, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments. *Current opinion in gastroenterology*. 2015;31(3), 175.
19. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996;23(6), 1464-1467.
20. Bellentani S, Tabarroni G, Barchi T, Ferretti I, Fratti N, et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on alanine aminotransferase and γ -glutamyltranspeptidase serum levels in patients with hypertransaminasemia: Results from a double-blind controlled trial. *Journal of hepatology*. 1989;8(1), 7-12.
21. Bektaş A, Beyler AR. Nonalkoik Steatohepatitte Ursodeoksikolik Asit Tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1998;51(04).
22. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986;292(6512), 13-15.
23. Gerstenmaier JF, Gibson RN. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights into imaging*. 2014;5(4), 441-455.
24. Kalantari H, Moradi F, Hassanzade A. Association between sonographic diagnosis of fatty liver with histopathologic abnormalities and liver biopsy findings in middle age patient with non-alcoholic fatty liver disease. *Advanced biomedical research*, 2016;5.
25. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52(2), 472-479.
26. Novaks K. Does Pioglitazone Have the Same Effects on NASH in Patients With vs Without Diabetes? *AGA Journals*. 2018.
27. Akhter A, Pulla A, Said A. Review of current and potential future pharmacological treatments in nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*. 2016;7(1), 11-14.
28. Ishizaki K, Imada T, Tsurufuji M. Hepatoprotective bile acid 'ursodeoxycholic acid (UDCA)': Property and difference as bile acids. *Hepatology research*. 2005;33(2), 174-177.
29. Guma C. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology*, 1997;26, 387A.
30. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(30), 3361.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

-  Kemal Özyurt¹
 Ragıp Ertaş¹
 Emin Özlü²
 Muhammet Reşat Akkuş¹
 Atıl Avcı¹
 Mustafa Atasoy¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Kayseri Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Dermatoloji Anabilim
Dalı, Kayseri, Türkiye
² Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Dermatoloji Anabilim
Dalı, Konuralp, 81200, Düzce,
Türkiye

Yazışma Adresi:

Emin Özlü
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Konuralp, 81200, Düzce, Türkiye
Tel: +90 05052788174
E-mail: dermatologg@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.05.2019
Kabul Tarihi: 05.10.2019
DOI: 10.18521/kt.469590

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Dermatoloji Kliniği Alerji Ünitesinde Yapılan Deri Prick Testi Sonuçları

ÖZET

Amaç: Deri prick testi (DPT) başlıca atopik dermatit (AD), kronik ürtiker (KÜ), alerjik astma (AA), ve alerjik rinit (AR) gibi hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Dermatoloji Kliniği Alerji Ünitesi (DKAÜ)'nde yapılan DPT sonuçlarının geriye dönük olarak incelenerek, endikasyonları ve pozitiflik oranlarının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: DKAÜ arşivi kullanılarak 2014-2016 yıllarında yapılan DPT sonuçları incelenmiştir. DPT sonuçları, her hasta için ayrıca arşivlenen DPT formları okunarak yapılmıştır.

Bulgular: DKAÜ'nde 2014-2016 yılları arasında 1916 hastaya DPT yapılmıştır. Bu hastaların 941'inde AA, 133'ünde AR, 842'sinde dermatolojik hastalık olduğu görülmüştür. En az bir ve birden fazla alerjen madde ile DPT pozitiflik oranı, sırasıyla AA, AR ve dermatolojik hastalıklarda; %92.1, %71.4 ve %50 olarak saptanmıştır. Dermatolojik hastalıklar incelendiğinde, 69 kronik ürtiker (KÜ), 55 atopik dermatit (AD) hastası haricinde, geriye kalan 718 hastada, başlıca dermatit, idiopatik generalize pruritus (İGP) olmak üzere farklı dermatolojik hastalıkların olduğu görülmüştür. DPT pozitifliği KÜ'de %55.1, AD'te %52.7 ve diğer dermatolojik hastalıklarda %48.6 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre DPT pozitiflik oranı, AR ve AA hastalarında hem KÜ ve AD hem de diğer dermatolojik hastalıklara göre daha yüksektir. Bunun nedeni, KÜ ve AD etyopatogenezinde tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rolünün daha az olması ve/veya farklı dermatolojik tanılarla yönlendirilen hastalarda doğru olmayan DPT endikasyonları olabilir.

Anahtar Kelimeler: Deri Prick Testi, Alerjik Astma, Alerjik Rinit, Atopik Dermatit, Kronik Ürtiker

Results of Skin Prick Tests in Dermatology Outpatient Allergy Unit

ABSTRACT

Objective: Skin prick test (SPT) is mainly used for diagnosis and follow-up of diseases like atopic dermatitis (AD), chronic urticaria (CU), allergic asthma (AA) and allergic rhinitis (AR). The aim of current study is to explore the results of SPT retrospectively which were performed in Dermatology Outpatient Allergy Unit (DOAU) for identifying indications and positivity.

Methods: Results of SPT which were performed on 2014-2016 were investigated based on archives of DOAU. Results of SPT were analyzed from the SPT Forms which were prepared for each patient.

Results: SPT were performed on 1916 individuals who admitted to DOAU during 2015-2016. AA was determined in 941, AR in 133 and dermatological diseases were 842 patients. SPT positive results, for at least one or more allergen agents, of patients with AA, AR and dermatological diseases were 92.1%, 71.4% and 50% respectively. Dermatological diseases included; except CU in 69 patients and AD in 55 patients. In the remaining 718 patients were diagnosed with dermatitis, idiopathic generalised pruritus (IGP) and other dermatological disorders. SPT positivity rates in CU was 55.1%, 52.7% in AD and 48.6% in several dermatological diseases.

Conclusions: As a result, the rate of SPT positivity in patients with AA and AR were higher than both CU, AD and several dermatological diseases. The reason of this may be related with lesser role of type 1 hypersensitivity reaction in etiopathogenesis of CU and AD, and/or improper SPT indications who were directed with diagnosis of several dermatological diseases.

Keywords: Skin Prick Test, Allergic Asthma, Allergic Rhinitis, Atopic Dermatitis, Chronic Urticaria

GİRİŞ

Deri prick testi (DPT), Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre tip 1 immünolojik reaksiyonu gösteren ve 15 dakikada sonuç veren bir tanı testidir (1). DPT endikasyonları arasında atopik hastalıklar (alerjik rinit (AR), alerjik konjonktivit, alerjik astma (AA), atopik deri yapısı, serum total immunglobulin E (TIgE) yüksekliği), ürtiker (akut ürtiker, nadiren kronik ürtiker (KÜ), immünolojik kontakt ürtiker), protein kontakt dermatiti ve eozinofilik gastrit bulunur (2).

DPT, endikasyonlarına göre dermatoloji, kulak burun boğaz (KBB), göğüs hastalıkları (GH) ve göz hastalıkları gibi klinikler tarafından değişen sıklıklarda kullanılabilir. KBB ve GH açısından endikasyon tanıları çok sınırlı iken, dermatoloji açısından ayırıcı tanıları ile beraber oldukça geniş bir uygulama alanı karşımıza çıkmaktadır (2).

DPT gibi deri testleri ancak klinikle uyumlu ise değerli olmaktadır. Ayrıntılı anamnez ve klinik muayene olmadan DPT'nin pozitif sonuçlarını yorumlamak, tedavi planlamak ya da hastalara tavsiyelerde bulunmak hiçbir fayda sağlamayabilir (3).

Bu çalışmanın amacı, Dermatoloji Kliniği Alerji Ünitesi (DKAÜ)'nde yapılan DPT sonuçlarının geriye dönük olarak incelenerek, endikasyonları ve pozitiflik oranlarının araştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD

DKAÜ arşivi kullanılarak 2014-2016 yılları arasında yapılan DPT sonuçları incelenmiştir. DPT

sonuçları, her hasta için ayrıca arşivlenen DPT formları okunarak yapılmıştır. DPT formunda, hastanın kimlik bilgileri, DPT isteği yapan klinik adı, hastanın tanısı, DPT sonucu ve DPT pozitifliği gösteren alerjen maddeler yer almaktadır.

DPT için Stallergenes S.A. marka 22 adet standart alerjen çözeltileri, ayrıca negatif kontrol olarak serum fizyolojik ve pozitif kontrol olarak histamin çözeltisi ön kolun iç yüzüne lanset kullanılarak uygulanmıştır. 22 adet standart alerjen maddeleri Tablo 1'de verilmiştir. DPT uygulanmadan 15 gün önce antihistaminik, 1 hafta önce antidepresan, 3 gün önce montelukast içeren ilaçlar kesilmiştir. Lanset uygulamasından 15 dakika sonra deride oluşan reaksiyon değerlendirilmiştir. Deride oluşan eritem ve ödem negatif (serum fizyolojik) ve pozitif (histamin hidroklorit 1mg/ml) kontrol ile karşılaştırılmıştır (4). Negatif kontrol uygulanan bölgede reaksiyon negatif iken, 3mm ve daha büyük çapta ödem oluşturan alerjen pozitif olarak kabul edilmiştir (5).

DPT formlarındaki klinik adı, hastanın tanısı, test sonucu ve pozitiflik gösteren alerjen madde bilgileri Excel dosyasına kaydedilmiştir. Yapılan sınıflandırmalar sonucunda, tanılarına göre alerjen madde pozitiflikleri arasındaki farklar Ki Kare testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. AA (Alerjik astma), AR (Alerjik rinit) ve dermatolojik hastalıklarda DPT (Deri prick testi) istenen ve pozitif saptanan hastaların oranı ve farklı alerjenler ile tanılarına göre pozitiflik oranlarının karşılaştırılması

	Alerjik Astma	Alerjik Rinit	Dermatolojik Hastalıklar	Toplam
DPT* İstem Sayısı	941	133	842	1916
Pozitif DPT Sayısı ve Oranı	867 / % 92.1	95 / % 71.4	421 / % 50	1374 / %71.7
DPT Pozitif Madde Sayısı	3701	360	2503	6564
	Alerjik Astma	Alerjik Rinit	Dermatolojik Hastalıklar	p değeri
DPT Alerjen Maddeler	Pozitiflik Oranı	Pozitiflik Oranı	Pozitiflik Oranı	
Dermatophagoides pteronyssinus	12.1	9.4	11.1	0.207
Dermatophagoides farinae	11.7	8.3	11.8	0.145
Altınbaşak karahindiba	7.4	10	5.5	0.001
Köpek tüyü	6.9	6.7	4.4	<0.001
Kedi tüyü	6.5	4.7	5.4	0.111
At epiteli	6.4	5	3.9	<0.001
Tel pancarı	6.3	10.3	10.3	<0.001
Ceviz	5.8	4.4	4.6	0.085
Küf mantarı	5.7	2.2	5	0.014
Ot karışımı	5.5	-	9.8	<0.001
Çam	4.8	3.6	2.6	<0.001
Hububat karışımı	4.4	7.8	6.3	<0.001
Hamam böceği	3.8	4.4	6.8	<0.001
Kuzukulağı	2.8	2.8	3.4	0.401
Tavuk eti	2.2	-	2.1	0.726
Kestane	2.1	0.3	0.8	<0.001
Kavak	1.7	0.3	0.4	<0.001
Fındık	1.4	1.7	0.9	0.175
Buğday	1.2	1.4	1.9	0.065
Söğüt	0.7	1.1	1.7	0.001
Lateks	0.6	0.3	0.2	0.059
Çimen	0	0.3	0.8	<0.001

*Deri prick testi

BULGULAR

DKAÜ'nde 2014-2016 yılları arasında, 1916 hastaya DPT yapılmıştır. Bu hastaların 941'i GH tarafından AA, 133'ü KBB tarafından AR, 842'si dermatoloji tarafından değişik tanılarla DPT için yönlendirilmiştir. Toplam DPT pozitifliği %71,7 olarak bulunmuştur. DPT pozitif olarak kabul edilen hasta sayısı ve pozitiflik oranları sırasıyla, GH, KBB ve dermatoloji kliniklerinden olmak üzere; 867 hasta ve %92.1, 95 hasta ve %71.4 ve 412 hasta ve %50 olarak saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 1). Tüm DPT sonuçları incelendiğinde 22 farklı alerjene karşı toplam 6564 adet pozitif sonuç elde edilmiştir. Pozitif sonuçların tanılara ve alerjen maddelere göre dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Alerjik astma tanılı hastalarda DPT sonucunda en sık pozitiflik saptanan ilk beş madde sırasıyla: *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farina* (Df), altınbaşak karahindiba, köpek tüyü, kedi tüyü olarak belirlenmiştir (Tablo 1). AR'te; tel pancarı, altınbaşak karahindiba, Dp, Df ve hububat karışımı, dermatolojik tanılarda; Df, Dp, tel pancarı, ot karışımı ve altınbaşak karahindiba en sık beş alerjen madde olarak Tablo 1'de görülmektedir.

Alerjen madde pozitiflikleri tanı grupları açısından kıyaslandığında; Df, Dp, kedi tüyü, ceviz, kuzukulağı, küf mantarı, tavuk eti, fındık ve buğday maddelerinin pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1). Diğer alerjen maddelerin tanı grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı farkları Tablo 1'de verilmiştir.

Dermatoloji hastalarının tanıları incelendiğinde; DPT için endikasyon tanısı 69 hastada KÜ, 55 hastada ise AD'tir. Geriye kalan DPT endikasyonu olmayan tanıları olan hasta sayısı 718'dir. Bunlardan 283 hastada dermatit, 100 hastada idiopatik ge

neralize pruritus (İGP), 101 hastada ise bunlardan farklı dermatolojik tanılar mevcuttu. Geriye kalan 234 hastada ise herhangi bir spesifik tanı belirtilmemiştir (Tablo 2).

AD tanılı hastalarda, DPT pozitiflik oranı %52.7, KÜ olan hastalarda DPT pozitiflik oranı %55.1 olarak saptanmıştır. Dermatit ve İGP tanısı alan hastalarda DPT pozitiflik oranları sırasıyla %49.1 ve %40'tır. Bu dermatolojik tanılardan başka değişik tanılarla DPT istenmiş hastalarda pozitiflik oranının %54.4 ve spesifik tanı verilmemiş hastalarda DPT pozitifliği oranının %51.2 olduğu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Farklı dermatolojik tanılara göre deri prick testi (DPT) pozitif saptanan hasta sayı ve oranlarının değerlendirilmesi

Dermatolojik istemlerde tanılar	Toplam	Deri Prick Testi Pozitif Hasta Sayısı	Pozitiflik Oranı
Atopik dermatit	55	29	%52.7
Dermatit	283	139	%49.1
Kronik ürtiker	69	38	%55.1
Pruritus	100	40	%40
Farklı dermatolojik hastalıklar	101	55	%54.4
Tanı verilmeyenler	234	120	%51.2
Toplam	842	421	%50

TARTIŞMA

DPT sonuçlarını yorumlamak ve diğer araştırma sonuçları ile karşılaştırmak için göz önünde bulundurulması gereken konular olduğu bilinmektedir. Bunlardan ön plana çıkanlar; endikasyon tanısı, araştırmanın gerçekleştiği mevsim ve bölgenin iklim ve coğrafi özellikleri, hastanın anamnez ve klinik bulguları ile saptanan alerjen madde pozitifliğinin korelasyonu, total IgE ve spesifik IgE gibi destekleyici tanı testleridir (2). Bu yönü ile bu çalışmada DKAÜ'nde 3 yıllık veriler tüm mevsimler boyunca elde edilmiştir. DKAÜ'ne gelen hastaların çoğunluğu Kayseri ve komşu İç Anadolu şehirlerinden olmaktadır. DKAÜ'nde DPT formlarında sadece hastalık tanısı yer aldığından anamnez ve klinik bulgular ile saptanan alerjen madde pozitifliğinin korelasyonu yapılamamıştır. Yine DPT formlarında laboratuvar sonuçları bilgisi olmadığından DPT sonuçları diğer

tanı testleri ile karşılaştırılamamıştır. Çalışmamızda DPT pozitiflik oranı tüm hasta grupları için %71.7 olarak bulunmuştur. Ülkemizde değişik bölgelerde yapılan benzer çalışmalarda oldukça değişik oranlar (%38-%72) bildirilmiştir (4,6-11). Ege Bölgesi'nde %44 ve %48 oranında (6,7), Akdeniz Bölgesi'nde yapılan çalışmalarda ise %71 ve %72 olarak bildirilmiştir (2,8). Bu oranlar bizim çalışmamızda bulduğumuz oran ile yakındır. Ülkemizin kuzeyinde yapılmış bir çalışmada %39 (12), Doğu Anadolu' da bu oran %44 olarak bildirilmiştir (10).

Bizim çalışmamız ile aynı coğrafi bölgeden, Yozgat yöresinden yapılan bir çalışmada 53 İGP, 41 AD, 40 KÜ, 38 AR, 18 AA hastası olmak üzere toplam 190 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada DPT'nde, toplam 123 (%64.7) hastada, en az bir ya da daha fazla alerjene karşı pozitif yanıt saptanmıştır. DPT pozitifliği İGP hastalarında

%71.6, AD hastalarında %73.7, KÜ hastalarında %50, AR hastalarında %73.6, AA hastalarında %94.4 olarak bildirilmektedir (13). Bu sonuçlar genel olarak bizim çalışmamızla benzerdir. Ancak bu çalışmada İGP'de DPT pozitiflik oranı %71.6 iken bizim çalışmamızda %40, AD'de %73.7 iken bizim çalışmamızda %52.7 olarak bulunmuştur (13). Buna göre, DPT pozitiflik oranları İGP ve AD için bizim çalışmamızdan yüksektir. Bu fark hasta seçiminden kaynaklanabilir. Aynı çalışmada, DPT'nde en sık saptanan alerjenler çam poleni %25.3, buğday poleni %18.4, köpek epiteli %15.8 idi (13). Bizim çalışmamızda en sık Dp, Df ve tel pancarı pozitifliği saptanmıştır (Tablo 1). Alerjen madde farkları coğrafi farklılıklardan kaynaklanabilir. AD, AR ve AA yanı sıra KİÜ ve İGP'lu hastalarda, özellikle de TIgE düzeyi yüksek olanlara DPT uygulamasının gerekliliği ve yararına işaret edilmektedir (13). Bizim çalışmamızda total IgE değerleri dahil edilmemiştir.

Literatür verileri incelendiğinde KÜ'de DPT pozitifliği ile farklı sonuçlar saptandığı göze çarpmaktadır. KÜ hastalarında DPT pozitifliği kontrol grubundan yüksek bulunmayan araştırmalar bulunmaktadır (14-17). Ancak, başka çalışmalarda KÜ hastalarında anlamlı DPT pozitiflikleri saptanmıştır. Bu çalışmalarda ev tozu polenler gibi aeroallerjenlere karşı pozitif reaksiyonlar saptanmıştır (7,14,18-20). Augey ve ark. (21), 105 KÜ hastasında %46.7 DPT pozitifliği saptamıştır ve KÜ de IgE kaynaklı alerjiden farklı değişik mekanizmaların etkili olduğunu bildirmiştir.

Aslan ve ark. (22) yaptıkları çalışmada KÜ'de %49.1 DPT pozitifliği ve sıklık sırasına göre en fazla ev tozu akarları, ot polen karışımı, portakal, havuç, kakao ve inek sütü gibi alerjenlere karşı pozitiflikleri bildirmiştir. KÜ'de klinik uyum ve TIgE yüksekliği ile birlikte DPT sonuçlarının anlamlı olabileceği vurgulanmaktadır (22).

KAYNAKLAR

1. Lewis T, Grant R. Vascular reactions of the skin to injury. *Heart* 1924;11:209-65.
2. Özkaya E. Alerjik Deri Hastalıklarında Tani Testleri. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2015;9:113.
3. Usmani N, Wilkinson SM. Allergic skin disease: investigation of both immediate- and delayed-type hypersensitivity is essential. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1541-6.
4. Baldacci S, Modena P, Carozzi L, et al. Skin prick test reactivity to common aeroallergens in relation to total Ig E, respiratory symptoms, and smoking in a general population sample of northern Italy. *Allergy* 1996;51:149-56.
5. Koca H. Evaluation of prick test results in patients with respiratory tract allergic symptoms in Osmaniye district. *İzmir Göğüs Hastalıkları Dergisi* 2013;27:159-64.
6. Öğretmen Z, Güven F, Aydın O, et al. Prick test results of dermatology department of İzmir Atatürk Training and Research Hospital. *Türk J Dermatol* 2005;15:125-8.
7. Tezcan D, Uzuner N, Sule Turgut C, et al. Retrospective evaluation of epidermal skin prick tests in patients living in Aegean region. *Allergol Immunopathol* 2003;31:26-30.
8. Havlucu Y, Özdemir L, Yurtman D, et al. Evaluation of atopy in patients with allergic symptoms in Hatay/Dörtyol district. *Türk Toraks Dergisi* 2011;12:5-8.
9. Talay F, Göksungur N, Yılmaz F, et al. Skin prick test results in Abant İzzet Baysal University Medical School. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;1:11-16.
10. Torun Ş, Köse OÖ. Hakkâri'de prick testi sonuçlarımız. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2013;27:193-8.
11. Bozkurt N, Bozkurt Aİ, Filiz A, et al. Atopy prevalence of Gaziantep city center and the evaluation of prick skin tests of people has asthmatic and allergic history. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2001;3:131-8

Kulthanan ve ark. yaptıkları çalışmada (23) KÜ de DPT'nin aeroallerjenler ve gıda alerjenleri açısından klinik açıdan sınırlı bir öneme sahip olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda KÜ'de %55.1 pozitiflik saptanmıştır. Bizce bu farklar, hasta seçimi ve coğrafi bölge farklarından kaynaklanmaktadır.

AD için DPT'nin önemini araştıran bir meta-analizde, atopi yama testinin ev tozundan kaynaklanan AD vakalarının izlenmesinde daha etkili olduğu bulunmuştur (24). Bizim çalışmamızda AD'te DPT pozitifliği %52.7 oranında bulunmuştur.

Hastaların anamnez, klinik bulguları ve laboratuvar tetkikler ile DPT pozitiflikleri arasında korelasyon yapılamamış olması ve çalışmamızın retrospektif şekilde planlanmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarını literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırdığımızda, AA ve AR için benzer DPT pozitiflik oranları görülmektedir. Bu hastalıklarda DPT sonuçları ile klinik uyum daha kesin olarak kurulabilir. Ancak başta, KÜ ve AD olmak üzere, dermatolojik hastalıklar için farklı DPT oranları ve klinik bulgularla uyum açısından farklı yorumlar olduğu anlaşılmaktadır. DPT, özellikle dermatolojik hastalarda daha seçici olarak kullanılmalıdır. DPT sonuçları ile klinik uyum mutlaka araştırılmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

12. Edis EÇ, Tabakoğlu E, Çağlar T, et al. Skin prick test results in patients from thrace region presenting with pulmonary symptoms. *Balkan Medikal Journal* 2007;24:12-16.
13. Colgecen E, Özyurt K, İntepe YS, et al. Yozgat yöresinde atopik semptomlu hastalarda deri prick testi sonuçları. *J Clin Exp Invest* 2014;5:64-68.
14. Caliskaner Z, Ozturk S, Turan M, et al. Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. *J Invest Allergol Clin Imm* 2004;14:50-5.
15. Geçer E, Erdem T. Aeroallergen prick skin test and autologous serum skin test results in patients with chronic urticaria and their comparison. *Ann Dermatol* 2012;24:472-474.
16. Kulthanan K, Jiamton S, Gorvanich T, et al. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: prevalence, correlation and clinical implications. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:201-206.
17. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:29-31.
18. Bains P, Dogra A. Skin prick test in patients with chronic allergic skin disorders. *Indian J Dermatol*. 2015;60:159-64.
19. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-590.
20. Kutlu A, Karabacak E, Aydın E, et al. Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:369-73.
21. Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, et al. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol*. 2011;21:349-53.
22. Aslan A. Kronik ürtiker ve atopik dermatitte deri prick test ve total IgE sonuçlarının değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi. Eskişehir*. 2015.
23. Kulthanan K, Jiamton S, Rutnin NO, et al. Prevalence and relevance of the positivity of skin prick testing in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2008;35:330-5.
24. Liu Y, Peng J, Zhou Y, et al. Comparison of atopy patch testing to skin prick testing for diagnosing mite-induced atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:41.

**RESEARCH
ARTICLE**

Mustafa Adem Tatlısu¹
Adnan Kaya²
Muhammed Keskin³
Omer Faruk Baycan¹
Osman Kayapınar²
Mustafa Caliskan¹

¹Department of Cardiology,
Istanbul Medeniyet University
Faculty of Medicine, Istanbul,
34000, Turkey

²Department of Cardiology,
Duzce University Faculty of
Medicine, Duzce, 81620, Turkey

³Department of Cardiology, Dr.
Siyami Ersek Cardiovascular
Surgery Research and Training
Hospital, Istanbul, 34773, Turkey

Corresponding Author:

Mustafa Adem Tatlısu
Department of Cardiology, Istanbul
Medeniyet University Faculty of
Medicine, Istanbul, 34000, Turkey
E-mail: ademtatlısu@gmail.com
Tel: +90 536 4439906

Received: 08.09.2018

Acceptance: 11.12.2019

DOI: 10.18521/kt.458229

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

The Impact of Plasma Glucose Levels on In-Hospital and Long-Term Mortality in Non-Diabetic Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients

ABSTRACT

Objective: Increased admission plasma glucose can be seen in the acute phase of acute coronary syndromes (ACS). Hence, we performed a retrospective study to evaluate the admission plasma glucose concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (pPCI) and who had no previous diagnosis of Diabetes Mellitus (DM).

Methods: This retrospective study included 2504 consecutive confirmed STEMI patients treated with pPCI. The patients were divided into quantiles according to the admission glucose levels. Quantile I: 94 ± 7 mg/dL (n= 626), quantile II: 112 ± 5 mg/dL (n = 626), quantile III: 131 ± 6 mg/dL (n= 626), quantile IV: 184 ± 46 mg/dL (n= 626).

Results: Patients with higher plasma glucose (Q4) had 6.6 times higher in-hospital all-cause mortality rates (95% CI: 3.95–9.30) and 3.12 times higher (95% CI: 2.2–4.4) long-term all-cause mortality rates than patients with lower plasma glucose (Q1–Q3), who had lower rates and were used as the reference. This significant relationship remained even after adjustment for all confounders.

Conclusions: Even though glucose-lowering therapy is recommended in ACS patients with glucose levels >180 mg/dL, our results showed that high plasma glucose, even lower than 180 mg/dL, could predict in-hospital and long-term mortality.

Keywords: Hyperglycemia, Long-Term Mortality, ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Non-Diabetik ST-Segment Yükselmeli Myokardiyal İnfarktüs Hastalarında Plazma Glukoz Seviyelerinin Hastane İçi Ve Uzun Dönem Mortalite Üzerine Olan Etkisi

ÖZET

Amaç: Artmış başvuru plazma glukozu Akut Koroner Sendromlarda (AKS) görülebilmektedir. Bu nedenle, Diabetes Mellitus (DM) tanısı olmayan primer perkütan koroner girişi (pPKG) yapılan ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsülü (STEMI) hastalarda başvuru plazma glukozunu değerlendirmek amacıyla retrospektif bir çalışma yaptık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma pPKG ile tedavi edilmiş doğrulanmış 2504 ardışık STEMI hastasını içermektedir. Hastalar başvuru glukozlarına göre kuantillere bölünmüştür. Kuantil I: glukoz seviyesi 94 ± 7 mg/dL (n= 626), kuantil II: glukoz seviyesi 112 ± 5 mg/dL (n = 626), kuantil III: glukoz seviyesi 131 ± 6 mg/dL (n= 626), kuantil IV: glukoz seviyesi 184 ± 46 mg/dL (n= 626).

Bulgular: Yüksek plazma glukoz seviyesine sahip hastalar (Q4), düşük plazma glukoz seviyeli hastalara (Q1-Q3) göre 6.6 kat daha fazla tüm nedenli hastane içi mortaliteye (95% CI: 3.95–9.30) ve 3.12 kat daha fazla tüm nedenli uzun dönem mortaliteye (95% CI: 2.2–4.4) sahiptir. Bu anlamlı ilişki, tüm karıştırıcı faktörlerle düzeltme yapıldıktan sonra dahi devam etmiştir.

Sonuç: Her ne kadar glukoz seviyesi >180 mg/dL olan AKS hastalarında, glukoz düşürücü tedavi önerilse de sonuçlarımız yüksek plazma glukoz seviyesinin, 180 mg/dL'den düşük olsa dahi, hastane içi ve uzun dönem mortaliteyi ön görebildiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperglisemi, Uzun Dönem Mortalite, ST-Segment Elevasyonlu Myokard İnfarktüsü

INTRODUCTION

Increased admission plasma glucose can be seen in the acute phase of acute coronary syndromes (ACS) [1]. Even though there are several studies which showed that the patients with increased admission glucose had increased risk of death [2], stent thrombosis [3], re-infarction [4]; some studies showed inconsistent results on the long-term mortality [5-7]. Unfortunately, most of these studies were conducted in the trials of fibrinolytic therapy. Thusfar, limited evidence is available to assess the impact of admission glucose level on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Hence, we conducted a retrospective study to assess the admission plasma glucose levels in non-diabetic patients with STEMI undergoing percutaneous coronary intervention (pPCI).

MATERIAL AND METHODS

Patient Population: A total of 2660 consecutive STEMI patients undergoing pPCI (June 2011-January 2013) were enrolled in this retrospective study. The diagnostic criteria of European Society of Cardiology for STEMI were applied to all patients [8]. All patients presenting within 12 h after the onset of chest pain underwent pPCI within 60 min of admission. Either coronary angioplasty or coronary stenting was performed for the infarct-related artery. All patients were administered standard ACS therapy regarding to European Society of Cardiology Guidelines [8]. Our exclusion criteria were as follows: a) taking antidiabetic therapy, b) being diagnosed with Diabetes Mellitus (DM), c) having the level of HbA1C more than 6.5%. N=128 patients meeting the exclusion criteria were excluded from the study. N=28 patients were excluded from analysis due to the loss to follow-up. The study population were divided into quantiles regarding to the admission plasma glucose levels. Quantile I: glucose level of 94 ± 7 mg/dL (n= 626), quantile II: glucose level of 112 ± 5 mg/dL (n = 626), quantile III: glucose level of 131 ± 6 mg/dL (n= 626), quantile IV: glucose level of 184 ± 46 mg/dL (n= 626) (Table 1).

Baseline demographic data and laboratory tests of the study population are shown in Table 1. All patients were admitted to the coronary care unit and biplane Simpson method was used to assess the left ventricular ejection fraction (LVEF) at first 48 hours [9]. Hospital's medical records were used to obtain follow-up data. The study was terminated after 36 months of follow-up. The incidence of in-hospital and long-term all-cause mortality were determined as the primary endpoint. The study was approved by the ethics committee of authors' hospital.

Statistical Analysis: Continuous variables were checked for the normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were expressed as mean \pm SD. Continuous variables with normal and skewed distributions were compared using

one-way analysis of variance and Kruskal-Wallis test, respectively. Categorical variables were expressed as n (%) and Pearson's χ^2 or Fisher's exact tests were used to evaluate the differences. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were carried out using the SPSS 21 for Mac (Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

N= 2504 patients were analyzed. The significant difference with regard to age (P<0.001), chronic kidney disease (P<0.001), admission Killip Class (P<0.001), LVEF (P<0.001) were determined among the subgroups of plasma glucose levels (Table 1). The baseline characteristics of the study population was shown in Table 1. The patients showed significant differences with regard to in-hospital and long-term events including all-cause mortality (Table 1). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the best cutoff value of the plasma glucose level to predict the in-hospital mortality was 140 mg/dL mg/dL with a 67 % sensitivity and 74 % specificity (AUC: 0.74; 95% CI: 0.68-0.80; P<0.001) (Figure 1). Kaplan-Meier curve for the overall survival stratified by serum glucose level was shown in Figure 2. Table 2 shows in-hospital event rates and logistic regression models for mortality and Cox proportional analysis and 3-year mortality by serum glucose levels. Patients with higher plasma glucose (Q4) had 6.6 times higher in-hospital mortality rate (95% CI: 3.95-9.30) than patients with lower plasma glucose (Q1-Q3). This significant relationship remained even after adjustment for all confounders. Patients with higher plasma glucose (Q4) had 3.12 times higher (95% CI: 2.2-4.4) long-term all-cause mortality rates than patients with lower plasma glucose (Q1-Q3). This significant relationship also remained even after adjustment for all confounders.

DISCUSSION

The possible mechanisms underlying the high glucose levels in STEMI patients could be the activation of stress hormones such as noradrenaline, cortisol, glucagon, and growth hormone [10-12]. The possible effects of high glucose levels in the STEMI patients are direct glycation of coagulation factors [13], inflammatory changes with adhesion molecule production [14], and contributing platelet-dependent thrombus formation [15]. There are some studies found that increased metabolism of glucose during ischemia was related with preservation of myocardial contraction [16]. High free fatty acid concentrations, which are released by stress mediators, were associated with reduced myocardial function and increased myocardial oxygen demand [17, 18]. It is a well established fact that hyperglycemic state may cause osmotic diuresis, which may result in volume depletion. All of these mechanisms contribute to ventricular dysfunction.

Table 1. Baseline characteristics and outcomes of patients classified by admission glucose levels

	Admission Plasma Glucose Level, mg/dL (n= 2504)				P Value
	Q1 (n= 626)	Q2 (n= 626)	Q3(n= 626)	Q4 (n= 626)	
Age	54.9 ± 11.3	56.1 ± 11.4	57.6 ± 11.4	58.5 ± 11.7	<0.001
Male gender	549 (87.8)	536 (85.5)	522 (83.4)	514 (82.1)	0.028
Body mass index	27.1 ± 3.6	26.9 ± 3.3	27.5 ± 3.7	27.2 ± 3.7	0.185
History					
Hypertension	168 (27.2)	174 (28.0)	193 (31.1)	196 (31.4)	0.247
Hyperlipidemia	109 (17.4)	116 (18.5)	91 (14.5)	122 (19.5)	0.114
Current smoking status	240 (38.4)	244 (38.9)	232 (37.1)	218 (34.8)	0.444
Previous MI	120 (19.2)	111 (17.7)	104 (16.6)	107 (17.1)	0.652
Previous PCI	114 (18.2)	106 (16.9)	93 (14.9)	95 (15.2)	0.330
Previous CABG	19 (3.0)	17 (2.7)	13 (2.1)	26 (4.2)	0.180
Chronic kidney disease	14 (2.2)	24 (3.8)	29 (4.6)	47 (7.5)	<0.001
At admission					
Systolic blood pressure (mm Hg)	135 ± 22	133 ± 22	134 ± 24	133 ± 25	0.620
Diastolic blood pressure (mm Hg)	72 ± 12	71 ± 12	72 ± 13	71 ± 14	0.482
Heart rate (beats per minute)	77 ± 13	78 ± 13	78 ± 12	79 ± 16	0.415
Killip class I	615 (98.7)	617 (98.7)	610 (97.9)	588 (94.4)	<0.001
Killip class III-IV	8 (1.3)	8 (1.3)	13 (2.1)	35 (5.6)	<0.001
Left ventricular ejection fraction (%)	51 ± 9	49 ± 9	48 ± 10	46 ± 11	<0.001
Anterior myocardial infarction	290 (47.9)	274 (44.3)	296 (47.7)	294 (47.6)	0.524
Chest pain period (hours)	3.2 ± 1.8	3.4 ± 1.9	3.2 ± 1.6	3.5 ± 1.8	0.420
Pain-to-balloon time (hours)	3.5 ± 1.8	3.7 ± 1.8	3.5 ± 1.7	3.8 ± 1.7	0.552
Door-to-balloon time (minutes)	29 ± 10	26 ± 11	28 ± 11	30 ± 12	0.114
Admission laboratory variables					
Admission CK-MB (ng/mL)	73 ± 100	85 ± 95	109 ± 131	108 ± 127	<0.001
Peak creatine kinase-MB (ng/mL)	103 ± 115	126 ± 112	161 ± 153	177 ± 167	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.87 ± 0.23	0.90 ± 0.50	0.90 ± 0.39	0.97 ± 0.42	<0.001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	116 ± 35	113 ± 38	112 ± 41	102 ± 38	<0.001
White blood cell count, cells/μL	10.5 ± 3.4	11.2 ± 3.4	12.1 ± 4.7	12.8 ± 4.8	<0.001
Hematocrit, %	40.9 ± 4.0	40.7 ± 5.1	40.6 ± 4.8	40.2 ± 5.5	0.082
Glucose (mg/dL)	94 ± 7	112 ± 5	131 ± 6	184 ± 46	<0.001
Vessel disease (stenosis > 50%)					
1 vessel	376 (60.2)	376 (60.0)	389 (62.1)	360 (57.5)	0.421
2 vessels	153 (24.5)	150 (23.9)	136 (21.7)	144 (23.0)	0.677
3 vessels	95 (15.2)	101 (16.1)	101 (16.1)	122 (19.5)	0.187
PCI type					
Only PTCA	87 (13.9)	78 (12.4)	71 (11.3)	98 (15.7)	0.128
Only Stent	88 (14.1)	95 (15.2)	96 (15.3)	72 (11.5)	0.182
PTCA and Stent	343 (54.9)	369 (58.9)	384 (61.3)	381 (60.9)	0.082
Out-hospital medication	543 (86.9)	555 (88.5)	543 (86.7)	552 (88.2)	0.706
B-blocker					
Statin	547 (87.5)	561 (89.5)	548 (87.5)	553 (88.3)	0.675
Diuretics	39 (6.2)	43 (6.9)	43 (6.9)	78 (12.5)	<0.001
ACEIs or ARBs	584 (93.4)	592 (94.4)	594 (94.9)	588 (93.9)	0.722
In-hospital course					
Cardiogenic shock	13 (2.1)	13 (2.1)	17 (2.7)	55 (8.8)	<0.001
Acute respiratory failure	17 (2.7)	18 (2.9)	19 (3.0)	44 (7.0)	<0.001
Acute kidney injury	40 (6.4)	50 (8.0)	57 (9.1)	79 (12.6)	0.001
Ventricular arrhythmia	22 (3.5)	31 (4.9)	27 (4.3)	62 (9.9)	<0.001
Stent thrombosis	12 (1.9)	15 (2.4)	11 (1.8)	34 (5.4)	<0.001
Recurrent MI	13 (2.1)	15 (2.4)	15 (2.4)	34 (5.4)	0.001
Revascularization	30 (4.8)	35 (5.6)	28 (4.5)	56 (8.9)	0.003
Major adverse cardiac events	37 (5.9)	37 (5.9)	39 (6.2)	88 (14.1)	<0.001
Mortality	11 (1.8)	9 (1.4)	14 (2.2)	63 (10.1)	<0.001
Out-hospital course					
Stent thrombosis	19 (3.1)	25 (4.0)	29 (4.7)	38 (6.7)	0.023
Recurrent MI	29 (4.7)	36 (5.8)	37 (6.0)	54 (9.6)	0.005
Revascularization	37 (6.0)	46 (7.4)	45 (7.4)	67 (11.9)	0.002
Major adverse cardiac events	44 (7.2)	50 (8.1)	58 (9.5)	78 (13.9)	0.001
All-cause mortality	18 (2.9)	19 (3.1)	27 (4.4)	49 (8.7)	<0.001

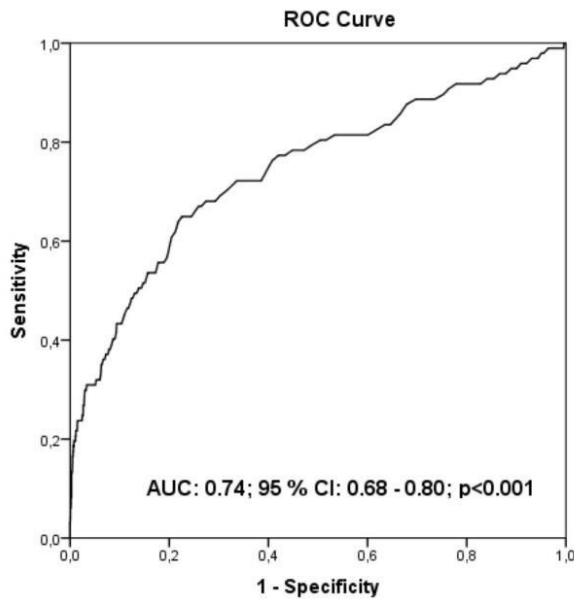


Figure 1. The receiver operating characteristic curve analysis showed that the best cutoff value of the plasma glucose level to predict the in hospital mortality was 140 mg/dL with a 67% sensitivity and 74% specificity (AUC: 0.74; 95% CI: 0.68-0.80; P<0.001).

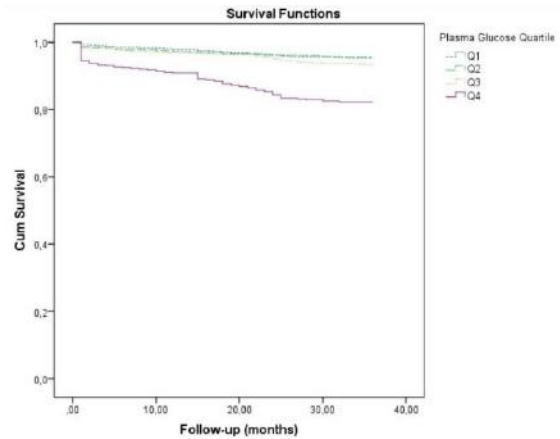


Figure 2. Kaplan-Meier curve for the overall survival stratified by serum glucose level.

Admission hyperglycemia was found to be associated with microvascular obstruction in some studies in patients with STEMI [19, 20]. Hsu CW et al. [21] performed a retrospective study to assess the association of the high plasma glucose and mortality in patients with ACS. They showed that high plasma glucose could be associated with in-hospital and long-term mortality. Since, their patient population

Table 2. In-hospital event rates and logistic regression models for mortality and Cox proportional analysis and 3-year mortality by serum glucose level.

	Serum Glucose Level, mg/dL (n=2504)	
	Q1-3 (n=1878)	Q4 (n=626)
In-hospital mortality		
Number of deaths	34	63
Mortality, %	1.8	10.1
Mortality, OR (%95 CI)		
Model 1: unadjusted	1[Reference]	6.06 (3.95 – 9.30)
Model 2: adjusted for age, sex, Killip class, and left ventricular ejection fraction	1[Reference]	4.38 (2.88 – 7.50)
Model 3: adjusted for comorbidities and GFR	1[Reference]	4.72 (3.06 – 8.12)
Model 4: adjusted for all covariates ^a	1[Reference]	3.23 (1.95 – 5.35)
In-hospital cardiogenic shock		
Number of events	43	55
Event rate, %	2.3	8.8
Event, OR (%95 CI)		
Model 1: unadjusted	1[Reference]	4.11 (2.72 – 6.19)
Model 2: adjusted for age, sex, Killip class, and left ventricular ejection fraction	1[Reference]	2.53 (1.43 – 3.45)
Model 3: adjusted for comorbidities and GFR	1[Reference]	2.61 (1.64 – 3.70)
Model 4: adjusted for all covariates ^a	1[Reference]	2.23 (1.38 – 3.58)
3-year mortality		
Number of deaths	63	63
Mortality, %	3.4	10.1
Mortality, HR (%95 CI)		
Model 1: unadjusted	1[Reference]	3.12 (2.20 – 4.44)
Model 2: adjusted for age, sex, Killip class, and left ventricular ejection fraction	1[Reference]	2.42 (1.63 – 3.02)
Model 3: adjusted for comorbidities and GFR	1[Reference]	2.48 (1.68 – 3.18)
Model 4: adjusted for all covariates ^a	1[Reference]	1.91 (1.44 – 2.76)

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; OR, odds ratio; HR, hazard ratio.

^aIncludes demographics (age, sex); first measurement during hospitalization of the following laboratory values (admission glomerular filtration rate calculated by CKD-EPI, white blood cell count, hematocrit); admission and peak creatine kinase-MB level level; Killip class and left ventricular ejection fraction; chest pain and door-to-balloon period; comorbidities (chronic kidney disease, hypertension, hyperlipidemia); medications during hospitalization.

consisted of non-ST segment elevation myocardial infarction and STEMI, we cannot compare their results with our findings. In one study, admission hyperglycemia was found to be associated with short-term mortality in men with ACS but not among women with ACS [22]. Straumann E et al. [23] conducted a study whose study population were homogenous consisting of patients undergoing pPCI. It was a prospective study and they studied 978 STEMI patients. They showed the relationship between the admission glucose levels and short-term and long-term survival, which supports our findings. After 7 years, Hoebbers LP et al. [24] conducted another study in the same patient group with a large sample size (n= 1646). They found that glucose level at admission was an independent predictor of early but not late mortality. A meta-analysis published in 2015, which included 13 articles, found the relationship between the admission glucose levels and long-term mortality but they did not find any relationship with short-term mortality [25]. On account of inconsistent results of the impact of admission glucose levels on mortality, we conducted a retrospective study with a

larger sample size (n= 2504). The admission glucose levels were found to be a predictor of in-hospital and long-term mortality (Table 2), which does not support the results of the meta-analysis. Our study population were homogenous, which consisted of STEMI patients treated with pPCI. Furthermore, we checked HbA1C levels in all patients to exclude possible undiagnosed DM and we did not have any exclusion criteria other than having DM, which were not able to be done in most studies.

Limitations

There are some limitations to our study. N= 28 patients were not be able to analyze for the mortality on account of the loss to follow-up. The study was conducted in a single tertiary referral hospital. The fact that high-risk patients are referred for pPCI to our tertiary referral hospital may have affected our results.

Conclusions

Even though glucose-lowering therapy is recommended in ACS patients with glucose levels >180 mg/dL [8], our results showed that high plasma glucose, even lower than 180 mg/dL, could predict in-hospital and long-term mortality.

REFERENCES

1. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–78.
2. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1748–54.
3. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005; 150: 814–20.
4. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827–31.
5. Hoebbers LP, Damman P, Claessen BE, et al. Predictive value of plasma glucose level on admission for short and long term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 109: 53–59.
6. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1674–79.
7. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078–86.
8. Borja I, Stefan J, Stefan A, et al. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 7;39(2):119-77.
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
10. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;339(4):229-43.
11. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;97(7):968-69.
12. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial systemic infarction in patients with and without diabetes: an overview. *Lancet* 2000;355(9206):773-78.
13. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067–72.
14. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 2003; 26: 3129–35.
15. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, et al. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 300–7.

16. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, et al. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res* 1991; 68: 466–81.
17. Shah B, Amoroso NS, Sedlis SP: Hyperglycemia in nondiabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *Am J Med Sci* 2012; 343: 321–26.
18. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343(8890):155-158.
19. Jensen CJ, Eberle HC, Nassenstein K, et al. Impact of hyperglycaemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI. *Clin Res Cardiol* 2011;100(8):649-659.
20. Eitel I, Hintze S, de Waha S, et al. Prognostic impact of hyperglycemia in non-diabetic and diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: insights from contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(6):708-718.
21. Hsu CW, Chen HH, Sheu WH, et al. Initial serum glucose level as a prognostic factor in the first acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 2007;49(5):618-26.
22. Takada JY, Ramos RB, Roza LC, et al. In-hospital death in acute coronary syndrome was related to admission glucose in men but not in women. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:47.
23. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005;150(5):1000-6.
24. Hoebbers LP, Damman P, Claessen BE, et al. Predictive value of plasma glucose level on admission for short and long term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109(1):53-9.
25. Zhao CJ, Hao ZX, Liu R, et al. Admission glucose and risk of early death in non-diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2015 May 14;21:1387-94.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Fatih Üzer¹
Tülay Özdemir²

¹Kastamonu Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Kastamonu, Türkiye
²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi:
Fatih Üzer
Kastamonu Devlet Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları, Kastamonu,
Türkiye
Tel: +90 5544811422
Email: uzerfatih@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.09.2018
Kabul Tarihi: 20.11.2018
DOI: 10.18521/ktd.460383

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Antikoagülan Tedavi ve Rektus Kılıf Hematomu

ÖZET

Amaç: Rektus Kılıf Hematomu (RKH) tanısı koyduğumuz 17 olgu nedeniyle, RKH'nun etyolojisi, klinik belirti ve bulguları ile güncel tanı yöntemlerini irdeledik.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2012-Aralık 2016 yılları arasında Göğüs Hastalıkları Kliniğimizde RKH tanısı alan hastalar retrospektif gözlemsel olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri, özgeçmişleri ve yakınmaları, tanıya götüren fiziksel inceleme, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerindeki bulgular ve tedavi yöntemleri araştırıldı.

Bulgular: Aralık 2012-Aralık 2016 yılları arasında 12 (%70.5)'si kadın ve 5 (%29.5)'i erkek olmak üzere toplam 17 hastanın RKH tanısı aldığı tespit edildi. Tüm olguların yaş ortalaması 72.9 ± 12.4 iken, kadın hastalar ortalama 75.5 ± 9.8 yaşında, erkek hastalar 66.6 ± 16.8 yaşında idi. Olgularda en sık yakınma karın ağrısı (14 olguda) iken iki olguda idrarda kan gelme şikayeti ve bir olguda kasık ağrısı yakınması mevcuttu. Onaltı olgu antikoagülan tedavi (11'i enoksaparin sodyum, 4'ü varfarin sodyum, 1'i rivaroksaban) almışken, bir olgu ise herhangi bir antikoagülan ya da antiagregan tedavi almamıştı. RKH tanısı 13 olguda ultrasonografi ile diğer 3 olguda bilgisayarlı tomografi ile doğrulanmıştı. Tedavi olarak olguların tümünde antikoagülan tedavi kesildi, tam kan ve parasetamol verildi. Hastaların 11'inde konservatif tedaviye yanıt alınırken, 6 olgu hipotansif şok gelişerek kaybedildi.

Sonuç: Subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi uygulanan ve batında ani gelişen kitlesi olan hastalarda, akut batın ayırıcı tanısında, RKH akla gelmelidir. RKH kadınlarda ve antikoagülan kullanan hastalarda daha sık görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan İlaçlar, Heparin, Rektus Abdominis

Anticoagulant Therapy and Rectus Sheath Hematoma

ABSTRACT

Objective: We reviewed the clinical features, treatment, and outcomes of 17 patients diagnosed with Rectus Sheath Hematoma.

Methods: In this observational study, patients diagnosed with RSH in Akdeniz University chest diseases clinic from December 31, 2012, to December 31, 2016 were investigated. RSH was confirmed by radiological investigations. Demographic characteristics, clinic features and comorbidities, physical examination leading to diagnosis, laboratory study results, imaging methods, treatment, and outcomes of 17 patients diagnosed with RSH were investigated.

Results: Twelve (70.5%) female and 5 (29.5%) male were followed up due to RSH in our Chest Diseases Clinic between December 2012 and December 2016. The mean age of all cases was 72.9 (range of distribution 42-89), while the mean age of female patients was 73.0 (range 54-87) and male 72.2 (range 42-89). The most common presenting symptoms were abdominal pain (14 cases), hematuria (2 cases) and a case of groin pain. All patients received anticoagulant treatment (11 enoxaparin sodium, 4 warfarin sodium, 1 rivaroxaban) except one. The diagnosis of RSH was confirmed by ultrasonography in 13 cases and computerized tomography in 3 other cases. Conservative treatment response was obtained in 11 of the patients, while 6 patients developed hypotensive shock and died.

Conclusion: Rectus sheath hematoma should be considered in the diagnosis of acute sepsis in patients with subclass low molecular weight heparin (LMWH) treatment and sudden onset of mass. RSH is more common in women and in patients using anticoagulants.

Keywords: Anticoagulant Drugs, Heparin, Rectus Abdominis

GİRİŞ

Rektus Kılıf Hematomu (RKH) nadir görülen ve akut batın ile karışabilen klinik bir durumdur. Literatürde RKH'na yol açan nedenler arasında antikoagülan tedavi, hematolojik hastalıklar, travma, fizik egzersiz, öksürük, hapşırma, gebelik ve hipertansiyon tanımlanmıştır (1-3). Genellikle sistemik antikoagülan tedavinin bir komplikasyonu olarak bildirilmesine rağmen, nadiren profilaktik düşük doz heparine bağlı olarak ya da yeni oral antikoagülan tedavi bağlı olarak gelişebilir. Çalışmamızda RKH tanısı koyduğumuz 17 olgu nedeniyle, RKH'nun etyolojisi, klinik belirti ve bulguları ile güncel tanı yöntemlerini irdeledik.

MATERYAL VE METOD

Aralık 2012-Aralık 2016 yılları arasında Göğüs Hastalıkları Kliniğimizde RKH tanısı alan hastalar retrospektif gözlemsel olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri, özgeçmişleri ve yakınmaları, taniya götüren fiziksel inceleme, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerindeki bulgular ve tedavi yöntemleri araştırıldı.

BULGULAR

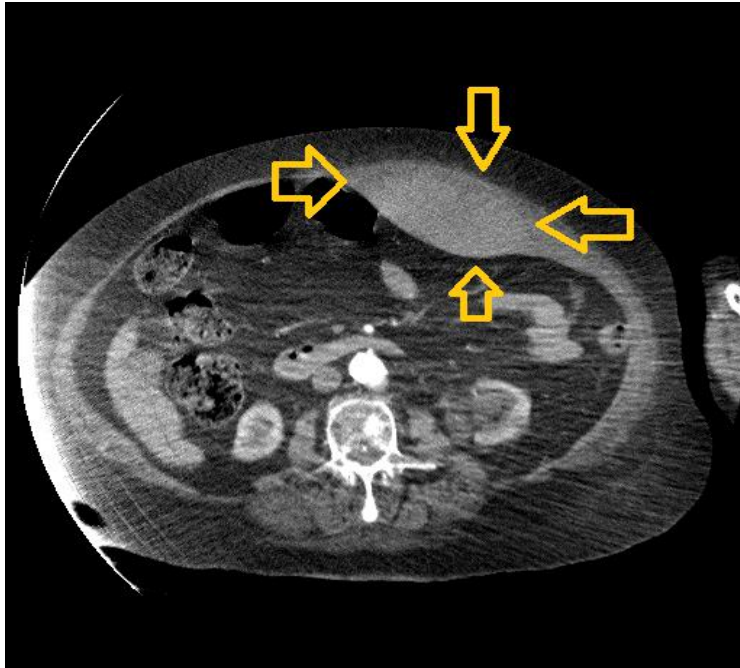
Aralık 2012-Aralık 2016 yılları arasında Göğüs Hastalıkları Kliniğimizde 12 (%70.5)'si kadın ve 5 (%29.5)'i erkek olmak üzere toplam 17 hastanın RKH nedeniyle takip edildiği saptandı. Tüm olguların yaş ortalaması 72.9 ± 12.4 iken, kadın hastalar ortalama 75.5 ± 9.8 yaşında, erkek hastalar 66.6 ± 16.8 yaşında idi.

Olgularda en sık yakınma karın ağrısı (14 olguda) iken iki olguda idrarda kan gelme şikayeti ve bir olguda kasık ağrısı yakınması mevcuttu. Onaltı olgu antikoagülan tedavi (11'i enoksaparin sodyum, 4'ü varfarin sodyum, 1'i rivaroksaban) almışken, bir olgu ise herhangi bir antikoagülan ya

da antiagregan tedavi almamıştı. Enoksaparin sodyum tedavisi alan olguların 4'ü profilaksi dozunda tedavi alırken, 7 olgu tedavi dozunda tedavi almaktaydı. Ayrıca enoksaparin tedavisi altında RKH gelişen olgulardan 3'ünde başka bir nedenle asetilsalisik asit kullanım öyküsü mevcuttu.

Fiziksel incelemede en sık batında hassasiyet (12 olgu), ekimoz (7 olgu) ve palpabl kitle (6 olgu) tespit edildi. Olguların RKH tanısından önceki ortalama Hemoglobin (Hb) düzeyi $11,8 \pm 1.7$ mg/dL iken, RKH tanısı sonrası ortalama Hb düzeyi $9,9 \pm 2.0$ mg/dL idi. Sadece bir olguda klinik olarak önemsiz (14.3 mg/dL'den 14.1 mg/dL) Hb düşüşü görülürken, diğer olgularda klinik olarak önemli sayılabilecek Hb düşüşü (en az 0.5 mg/dL, en çok 4.5 mg/dL) tespit edildi. Tüm olguların ortalama trombosit sayısı $288352/\text{mm}^3$ (dağılım aralığı $112000-523000/\text{mm}^3$) olarak saptandı. Olguların ortalama kreatinin değerleri $1,27 \pm 0.87$ mg/dL idi. Olguların ikisinde kronik böbrek hastalığı öyküsü mevcut iken, 3 olguda akut böbrek hastalığı geliştiği tespit edildi. Olguların koagülasyon parametrelerine bakıldığında PT, aPTT ve INR ortalamaları sırayla 18.32 sn, 26.35 sn ve 2.06 olarak tespit edildi. Varfarin sodyum kullanan 4 olgunun 3'ünde INR terapötik aralığın dışında yüksek saptanırken, 1 olguda terapötik aralıkta saptandı.

Olguların 5 (%29.5)'i pnömoni, 5 (%29.5)'i astım atak, 4 (%23.5)'ü PTE nedeniyle diğer 3 (%17.7)'ü de KOAH atak nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. RKH tanısı 13 olguda ultrasonografi ile diğer 3 olguda bilgisayarlı tomografi (Şekil 1) ile doğrulanmıştı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de kadın ve erkek hastaların karşılaştırılması ise Tablo 2'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Rektus kası içinde hematomun bilgisayarlı tomografi kesiti

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Parametre	n(%)
Cinsiyet	Kadın	12 (%70.5)
	Erkek	5 (%29.5)
Kullanılan antikoagulan ajan	Tedavi dozunda enoksaparin sodyum	7 (%41.1)
	Profilaksi dozunda enoksaparin sodyum	4 (%23.5)
	Varfarin	4 (%23.5)
	Rivaroksaban	1 (%5.8)
Sağ kalım	Yaşayan	11 (%64.7)
	Ölen	6 (%35.2)
Yakınma	Karın ağrısı	14 (%82.3)
	Hematüri	1 (%5.8)
	Kasık ağrısı	1 (%5.8)
Fizik muayene	Hassasiyet	12 (%70.5)
	Ekimoz	7 (%41.1)
	Kitle	6 (%35.2)
Hastaneye yatış nedeni	Pnömoni	5 (%29.5)
	Koah	3 (%17.7)
	Astım	5 (%29.5)
	Pulmoner emboli	4 (%23.5)
Tanı yöntemi	Ultrasonografi	14 (%82.3)
	Bilgisayarlı tomografi	3 (%17.7)

Tablo 2. Kadın ve erkek olguların karşılaştırılması

	Kadın (n=12)	Erkek (n=5)	p
Yaş	75.5±9.8	66.6±16.8	0.184
Hemoglobin (önce)	11.2±1.5	13.3±1.1	0.016
Hemoglobin (sonra)	9.1±1.5	11.9±1.8	0.006
Trombosit	323.0±130.5	205.0±51.2	0.073
Kreatinin	1.3±0.9	1.1±0.8	0.768
Pt	23.1±18.4	14.1±4.2	0.304
aPtt	25.6±14.0	27.9±4.0	0.726
INR	2.4±1.9	1.2±0.3	0.198

Tedavi olarak olguların tümünde antikoagulan tedavi kesildi, tam kan ve parasetamol verildi. Hiçbir olguya genel cerrahi tarafından cerrahi girişim düşünülmedi. Hastaların 11'inde konservatif tedaviye yanıt alınırken, 6 olgu hipotansif şok gelişerek kaybedildi. Ölen hastalarımızın tümü kadın hasta olup yaş ortalaması

76.1 idi. Ölen hastalarımızdan birinde profilaktik olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) alma öyküsü, bir hastamızda varfarin doz aşımı, diğer hastalarımızda tedavi dozunda DMAH alma öyküsü vardı. Ölen ve yaşayan hastalarımızın yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Ölen ve yaşayan olguların karşılaştırılması

	yaşiyor (n=11)	exitus (n=6)	p
Yaş	71.1±14.2	76.1±8.3	0.449
Hemoglobin (önce)	12.3±1.5	11.0±1.8	0.135
Hemoglobin (sonra)	10.6±2.0	8.8±1.7	0.097
Trombosit	279.6±109.9	304.3±157.4	0.709
Kreatinin	1.1±0.6	1.5±1.1	0.449
Pt	23.1±18.6	15.7±9.1	0.402
aPtt	27.8±13.8	23.6±7.1	0.510
INR	2.0±1.6	2.1±2.0	0.837

TARTIŞMA

Anatomik olarak ön batin duvarını oluşturan yapılar arasında yer alan rektus abdominis kası, bir aponevrotik kılıf içinde, inferior ve superior epigastrik venler ile birlikte bulunur. Bu damarların yırtılmaları ya da rektus abdominis kası rüptürü ile RKH meydana gelir. RKH ile ilgili ilk rapor 1957

yılında Richardson tarafından, ilk derleme ise 1987 yılında Mandi tarafından yapılmıştır (2).

RKH en sık nedenleri travma, geçirilmiş cerrahi, antikoagulan tedavi olmakla beraber lösemi, hemofili ve kollagen doku hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlarda, miyopati, obezite,

malignite gibi dejeneratif kas hastalıklarında, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarında ya da spontan olarak meydana gelebilir (1-5). Özellikle astım bronşiyale, pnömoni gibi akciğer hastalıklarında intraabdominal basıncı arttıran şiddetli öksürük en sık travma dışı nedenlerdendir (6). Rektus kılıfı içine kanama akut batını taklit edebilecek bir durumdur. Sıklıkla apendisit, gebelik, over kisti torsiyonu, inkansere herni, aort anevrizma diseksiyonu, akut kolesistit ve üriner obstrüksiyon gibi akut batına neden olan durumlar nedeniyle yanlış tanı alır (1,4-6). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar desmoid tümör, sarkom ve kasta ekinokok kisti bulunmasıdır (3,7). Kadınlarda daha sık görülür (3). Bunun nedeninin kadınlarda rektus kası kitlesinin erkeklere oranla daha büyük olmasına bağlayanlar olduğu gibi kadınlarda doğum sebebiyle rektus kasında oluşan deformasyona bağlayanlar da vardır (7). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kadın hastalarda daha sık RKH tespit edildi. Bir hastamız astım nedeniyle takip edilmekte olup, herhangi bir antikoagülan ya da antiagregan tedavi almıyorken şiddetli öksürük sonrası RKH gelişti. Diğer tüm hastalarımız profilaksi dozunda ya da tedavi dozunda antikoagülan tedavi almakta idi. Çalışmamızda hastaların 3'ünde oral antikoagülan kullanımı nedeniyle artmış INR değerleri saptandı.

Hematom en çok umblikusun altında meydana gelir ve genellikle tek taraflıdır. Başvuru sırasında saptanan bulgular genellikle karın ağrısı, karında kitle, karın duvarında ekimozlar, hemoglobin değerlerinde düşme, bulantı, kusma, periton iritasyonu ve ateştir (1-3,5-7). RKH açıklanamayan karın ağrılarının %2'sini oluşturmaktadır (5,9). Karın ağrısı hasta tarafından genellikle keskin şekilde tarif edilir. Akut batını taklit ederek yanlış tanıya ve gereksiz cerrahi girişime neden olabilir (3). Karın hareketleri, öksürük ve solunum ile hastaların ağrısı artar. Fizik muayenede karın duvarında ağrılı kitle ile karakterize bulgu olan Fothergill belirtisi görülebilir (10). Geniş hematomlar üriner akımı tıkayabilir ya da hipovolemik şoka yol açabilir (5,11-12). Hastalarımızda en sık görülen semptom literatür ile uyumlu olarak karın ağrısı iken, iki olgumuzda hematüri yakınması vardı. Fizik muayenede karında hassasiyet, ekimoz ve palpabl kitle en sık görülen bulgulardı.

Literatürde en sık kolaylaştırıcı nedenin antikoagülan tedavi olduğu bildirilmiştir. Antikoagülan tedavi pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu, kalp kapak hastalıkları, atriyal fibrilasyon, miyokard infarktüsü ile dahiliye ve cerrahi servislerinde derin ven trombozundan korumak amacıyla profilaktik kullanılmaktadır (1,13). Antikoagülan tedavinin bu kadar sık kullanılıyor olması ölümcül kanamalara kadar gidebilen bazı komplikasyonlara neden olabilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın %

94.2 (16)'si antikoagülan tedavi almaktaydı. Diğer hastamız ise antikoagülan kullanmamakta olup yaşı ve öksürük dışında risk faktörü tespit edilmedi.

Klinik şüphe RKH tanısını koymada önemli bir yer tutar. Erken tanı geniş bir hematoma dahi olsa konservatif tedaviye olanak sağlar ve gereksiz cerrahilerden korur. Tanıda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ultrasonografi kolay ve çabuk ulaşılabilir olması, yüksek duyarlılık oranları nedeniyle tanıda ilk seçenek görüntüleme yöntemidir. Aynı zamanda hematoma rezorpsiyonunu takipte kullanılır. Her ne kadar ilk seçenek görüntüleme yöntemi olsa da bazen intraabdominal lezyonları, ekstraabdominal lezyonlardan ayırmak zor olabilmektedir. Klinik olarak yanlış tanı koyma olasılığının % 50'nin üzerinde olduğu ve hatta US ile % 30 oranında RKH tanısının atlanabileceği bildirilmiştir. Bilgisayarlı tomografi ise hematoma yerleşimi, yayılımı ve boyutlarının değerlendirilmesinde çok daha üstün bir görüntüleme yöntemi olduğundan bazı yazarlar tarafından kesin tanısı olmayan batın problemlerinde ilk sırada önerilmektedir (3-6,9,13). Hastalarımızdan 14 (%82.3)'ü ultrasonografi ile 3 (%17.7)'ü ise batın bilgisayarlı tomografi ile RKH tanısı aldı.

Tedavi hematoma büyüklüğüne ve hastanın kliniğine göre konservatif ya da cerrahi olarak yapılabilir (4). Tedavide antikoagülan ilaçların kesilmesi, kan ürünlerinin replasmanı ile koagülasyon parametrelerinin normal sınırlara çekilmesi gerekmektedir. RKH çoğunlukla kendini sınırlar, bu yüzden tedavi konservatiftir, ancak hemodinamik bozukluklar yaratan geniş hematoma ve komplike olan hematoma (peritona açılan rüptür, infeksiyon, vb.) cerrahi tedavi endikedir (1,5-6,13-14). Aktif ciddi kanamalarda cerrahi ya da girişimsel radyoloji teknikleri uygulanabilir. Selektif olarak kanayan damara embolizasyon tekniği, deneyim gerektirmesi ve her yer zaman elverişli olmaması, öte yandan kanamayı durdurmasına rağmen, hematoma o bölgede kalması söz konusu olması nedeniyle pek tercih edilmez (5,13). Tüm olgularımıza ilgili bölüm tarafından girişim düşünülmemesi üzerine konservatif tedavi yapıldı. Onbir hastamız konservatif tedaviye iyi yanıt verirken, 6 hastamız konservatif tedaviye yanıt vermedi ve hipotansif şok gelişerek olgular kaybedildi.

Rektus kılıf hematoma en sık neden olan ilaç grubundan olan subkutan heparin tedavisi 1970'lerden beri bilinmektedir (15). Subkutan injeksiyonun tekniği çok değişken olup herhangi bir dikkatsizlik sonucu intramuskuler injeksiyona dönüşme ihtimali vardır. Thomas çalışmasında astenik kişilerde 90 derecelik açıyla injeksiyon yapılması kolayca RKH gelişebileceğini vurgulamıştır (16). Ek olarak, obez hastalarda batına derin injeksiyon yönteminin, iğne ucunun

karın cildi yüzeyinden birkaç santimetre daha derine ulaşmasına yol açtığını ve böylece injeksiyonun intramusküler hale gelebildiğini ifade etmiştir. İnjesiyonların 30-45 derecelik açıyla yapılmasını önermektedir (15). Bu nedenlerle, düşük doz heparin ya da DMAH'in subkutan injeksiyon yöntemi gerek doktorlar ve gerekse hemşireler tarafından dikkatle yapılmalıdır.

Sonuç olarak; subkutan DMAH tedavisi uygulanan ve batında ele gelen kitlesi olan hastalarda, akut batın ayırıcı tanısında, RKH akla gelmelidir. RKH kadınlarda ve antikoagulan

kullanan hastalarda daha sık görülmektedir. RKH ciddi mortalitesi olan bir klinik antitedir. Bu nedenle, yatan hastalarda profilaktik antikoagulan kullanımı için hastalar dikkatle seçilmeli, özellikle öksürük ve kabızlık gibi faktörlere sahip yaşlı kadın hastalarda, daha düşük dozda heparin kullanılmalıdır. Karın cildine subkutan enjeksiyon, cilt düzeyine 30-45 derecelik bir açıyla yapılmalı, obez hastalarda olası bir intramusküler girişimi önlemek için, karın yerine ekstremiteler tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Berna JD, Zuazu I, Madrigal M, et al. Conservative treatment of large rectus sheath hematoma in patients undergoing anticoagulant therapy. *Abdom Imaging* 2000;25:230-4.
2. Karakaş K, Çalış H, Demirtaş T et al. Rectus kılıfı hematomu. *Ankara Üniversitesi Tıp Bülteni*.1988; 20(4):733-7.
3. Klingler PJ, Wetscher G, Tschmelitsch J, et al. The use of ultrasound to differentiate rectus sheath hematoma from other acute abdominal disorders. *Surg Endosc* 1999;13:1129-34.
4. Dubinsky IL. Hematoma of the rectus abdominis muscle: case report and review of the literature. *The J Emerg Med* 1997;15:165-7.
5. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: A review of the literature. *International Journal of Surgery* 2015;13: 267-71.
6. Gölcük Y, Oray D, Bademkiran E. Type III Rectus Sheath Hematoma: A Case Report. *Tr J Emerg Med* 2012;12(1):38-40.
7. Bownik H, Afsar-manesh N, Jakoi A. A growing problem: A case of rectus sheath hematoma. *Proceedings of UCLA Healthcare* 2010;14:1-4.
8. Cherry WB, Mueller PS. Rectus Sheath Hematoma Review of 126 Cases at a Single Institution. *Medicine* 2006;85:105-10.
9. Erkuran MK, Duran A, Kaya M, Kaptan HM. A Case of Abdominal Pain: Rectus Sheath Hematoma. *İKSST Derg* 8(2):111-113, 2016
10. Fothergill WF. Hematoma in the abdominal wall simulating plevic new growth. *The British Med J.* 1926 ;1:941-2.
11. DeLaurentis D, Rosemond G. Hematoma of the rectus abdominis muscle complicated by anticoagulation therapy. *Am J Surg* 1996;112:859-63.
12. Sandoval O, Kinkead T. Spontaneous Rectus Sheath Hematoma: An Unusual Cause of Gross Hematuria. *UROLOGY* 2013;82: 35-36.
13. Firoozbakhsh S, Parsaei R, Jafarshad R. Hematoma of rectus sheath following subcutaneous enoxaparin injection. *Acta Medica Iranica*, 2013; 51:334-6.
14. Mantelas M, Katsiki N, Antonitsis P et al. Rectus Sheath Hematoma: A Simplified Emergency Surgical Approach. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2011;5, 4-5.
15. Tsapatsaris NP. Low-dose heparin: a cause of hematoma of rectus abdominis. *Arch Intern Med* 1991;151:597-9.

RESEARCH ARTICLE

-  **Mirac Baris Usta**¹
 **Koray Karabekiroglu**²
 **Muazzez Aydin**¹
 **Berkan Sahin**³
 **Abdullah Bozkurt**⁴
 **Tolga Karaosman**⁵
 **Armagan Aral**⁶
 **Aysegul Duman Kurt**²
 **Neriman Kesim**²
 **Irem Sahin**²

¹Samsun Training and Research Hospital, Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic, Samsun, Turkey

²Ondokuz Mayıs University, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Samsun, Turkey

³Igdir State Hospital, Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic, Igdir, Turkey

⁴Konya Training and Research Hospital, Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic, Konya, Turkey

⁵Amasya State Hospital, Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic, Amasya, Turkey

⁶Samsun Mental Hospital, Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic, Samsun, Turkey

Corresponding Author:

Mirac Baris Usta

Samsun Training and Research Hospital,
Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic,
Samsun, Turkey

E-mail: dr.miracbarisusta@gmail.com

Tel: +90 532 2646409

Received: 10.04.2019

Acceptance: 10.12.2019

DOI: 10.18521/kt.481924

Konuralp Medical Journal

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralptipdergisi@gmail.com

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

The Predictive Social and Emotional Measures in Toddlerhood for Psychiatric Morbidity in Adolescence

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the predictive factors for psychiatric problem severity and/or clinical approval 10 years after first assessment between ages 1-4 years.

Methods: The children that were assessed with the CBCL and the BITSEA in their 1-4 years of age were included. The follow-up assessments were made by telephone interviews 10 years later by child psychiatry residents. The primary caregivers responded the follow-up questionnaire items, such as social/academic/behavioral functioning and self-esteem and the items regarding the psychiatric approval, diagnosis, and treatment history.

Results: The CBCL-Internalizing scores in toddlerhood were found to be significantly inversely correlated with social and behavioral functioning level and self-esteem scores. The paternal and maternal BITSEA-Competence scores were found to be positively correlated with social and academic functioning. The CBCL Withdrawn/Depressed points at first evaluation were determined to be statistically significantly predictive for psychiatric diagnosis.

Conclusions: The study revealed that some measures including CBCL and BITSEA completed in toddlerhood significantly indicate the children under risk of psychiatric morbidity in adolescence. Therefore, we conclude that the widespread use of this assessment measures in toddlers and the referral of the group under risk to the psychiatry units for further investigations could be useful preventive interventions.

Keywords: Early Childhood, Assessment, Follow-Up, Psychiatric Application

Ergenlik Çağındaki Psikiyatrik Morbiditeyi Öngörmeye Yönelik Bebeklerde Sosyal Ve Duygusal Ölçümler

ÖZET

Amaç: 1-4 yaş arasındaki bebeklerin, ilk değerlendirmeden 10 yıl sonra psikiyatrik morbidite ve/veya klinik başvurusunu öngörmeye yönelik ölçümlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1-4 yaşları arasında CBCL ve BITSEA ile değerlendirilen çocuklar çalışmaya dahil edildi. Takip değerlendirmeleri 10 yıl sonra çocuk psikiyatri asistanları tarafından telefon görüşmeleri ile yapılmıştır. Birincil bakıcılar, sosyal / akademik / davranışsal işlevsellik ve benlik saygısı, psikiyatrik başvuru, tanı ve tedavi öyküsü ile ilgili anketlere cevap vermişlerdir.

Bulgular: Yürüme çağındaki CBCL-İçevurum puanların sosyal ve davranışsal işlevsellik düzeyi ve benlik saygısı puanları ile anlamlı derecede ters orantılı olduğu bulunmuştur. Baba ve anne BITSEA-Yeterlilik puanlarının sosyal ve akademik işlevsellikle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan ROC analizinde ilk değerlendirmede CBCL İçe çekilme/Depresyon puanlarının psikiyatrik tanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde belirlendiği belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız bebeklikte yapılan sosyal ve duygusal ölçümlerin ergenlik döneminde psikiyatrik bozukluk/morbidite riski altında olan çocukları öngörebildiğini tespit edilmiştir. Bu nedenle, bu değerlendirme ölçeklerinin bebeklerde yaygın olarak kullanılmasının ve daha ileri araştırmalar için psikiyatri birimlerine risk altındaki grubun sevk edilmesinin, yararlı önleyici müdahaleler olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Erken Çocukluk, Değerlendirme, Takip, Psikiyatrik Başvuru

INTRODUCTION

The first 3 years of life are the most rapid and complex stage of development. The development of mental disorders in infancy leads to multi-dimensional processes affecting later stages of development. The period of early childhood is defined as infancy (0-12/18 months) and toddlerhood (12/18 months – 36/48 months) and is stated to be the “critical period” in almost every psychiatric concept. All of the theories, including Freud’s psychoanalytical theory, Erikson’s psychosocial development stages, Bowlby’s attachment theory, Piaget’s cognitive development stages, the basic learning theories of learning hypotheses and the theories of developmental neurobiology see this early stage of life as the “sensitive period” in respect of the formation or development of psychopathological processes(1). However, most theoretical assumptions are based on retrospective investigations.

It is thought that the vast majority of mental disorders are continued through to adulthood from childhood with various routines (2). The relationship of behavioural problems in infancy and the psychiatric problems that can develop from these problems at later stages has been researched in very few follow-up studies. The first studies to include the period of early childhood consisted of short-term follow-up and it was shown that behavioural problems in infancy continued into early childhood (3-7). long-term studies have shown that internalising and externalising problems in infancy could be related to behavioural problems in adolescence and various functional impairments (8-10). Although these studies showed that there could be a relationship between behavioural and social problems identified in infancy and general functionality and risky behaviour in adolescence, there is no study in literature that has defined in detail the risky behaviour problems for psychiatric disorders.

It can be assumed that identification, diagnosis and treatment of precursors of mental disorders at as early a stage as possible will have a positive effect on an individual’s mental health in the long-term (11).

Behavioural problems seen in adolescence could be symptoms of possible psychiatric disorders.

The aim of this study was to investigate factors predictive of psychiatric disorders and functionality in adolescence through interviews with parents whose children were psychiatrically evaluated at the age of 1-3 years, 10 years previously and to whom behavioural evaluation scales were applied.

Participants and Study Design: The children included in the study were those who had been evaluated by child psychiatry residents at the age of 1-4 years with the Child Behaviour Check

MATERIAL AND METHODS

List (CBCL) by mothers and the Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (BITSEA) scale by mothers and fathers at 2006-2007 years. The follow-up evaluations were made by child psychiatry residents with telephone calls 10 years later. Of the 139 caregivers who could be contacted, 116 (83.5%) agreed to participate in the study.

The Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (BITSEA): This scale was developed for the scanning of psychosocial development problems and the severity of psychiatric symptoms in children aged 1-3 years (12). The scale consists of a total of 42 items, 31 evaluating psychiatric problems (PP) and 11 psychosocial development (PD). Each item is scored from 3 options (0: not true/occasionally; 1: partly true/sometimes; 2: extremely true/often). Higher PP points indicate a higher level of psychiatric problems and higher PD points indicate a better level of psychosocial development. Validity and reliability studies of the BITSEA were made by Karabekiroğlu et al (13).

Child Behavior Checklist for Ages 2-3 (CBCL/2-3): This scale, which is in widespread use throughout the world, scores the behavioural and emotional problems of the child as an internalising problem score, an externalising problem score and the total score (14). It has sub-scales of anxiety/depression, somatic complaints, social internalising, sleep problems, aggression and attention problems. It has a high level of 1-week ($r=0.88$) and 1-year ($r=0.73$) test-re-test reliability. The CBCL/2-3 was translated and confirmed for Turkish populations by Erol et al (15). The Cronbach alpha coefficient of internal consistency obtained from the points of 635 children was calculated as 0.77 for internalising problems, 0.76 for externalising problems and 0.82 for the total scores.

Telephone Interview: Telephone interview done by child psychiatry residents with primary caregivers at 2018 year. The primary caregivers responded to the follow-up questionnaire items, of social/academic/behavioral functioning and self-esteem (1-5 Likert type, poor-fair-good-very good-excellent), and items related to the history of psychiatric presentation, diagnosis, and treatment.

Data Analysis: All the data were evaluated using SPSS 21.0 statistics software. The distribution of the continuous variables obtained from the scales applied were examined with the one-sample Kolmogorov-Smirnov test and histograms. The T-test was applied to the BITSEA and CBCL/2-3 sub-scale points evaluated with normal distribution. The analysis of the first evaluation scale data and the functional evaluation after 10 years was made with Pearson correlation analysis. ROC analysis was applied to determine

the relationship between the scale points and receiving a psychiatric diagnosis. The area under the curve (AUC) values for the ROC analysis were accepted as 0.90-1.00: very good; 0.80-0.89: good; 0.70-0.79: moderate; 0.51-0.69: poor; 0 -0.59 insignificant. The cutoff point was calculated according to the Youden Index ($J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$). The size of the effect was accepted as 0.10-0.30: small, 0.30-0.50: moderate and 0.50-1.00: large for the Pearson r coefficient. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Ethics and conflict of interest: Approval for the study was granted by the Clinical Research Ethics Committee of Ondokuz University with approval no OMUUKAEK 2018/27. Verbal informed consent was obtained from the patient and the parent or legal guardian of the child. This study

received no funds from any agency. The authors have no affiliations or financial interests that might pose a conflict of interest.

RESULTS

The study included a total of 116 children, comprising 65 (56%) males and 51 (44%) females, who were aged mean 27.4 ± 7.7 months (range, 13-42 months) at the time of the first evaluation. The mothers were aged mean 34.7 ± 5.7 years and the fathers, mean 37.5 ± 5.5 years. At 10 years after the first evaluation, 40.5% of the children had presented at a psychiatric unit, of which 9.5% were in the previous 6 months. Of the total sample, 35 (30.2%) children had a reported psychiatric diagnosis, and 13.8% were currently receiving psychopharmacological treatment. The sociodemographic characteristics of the sample are shown in Table 1.

Table 1. Sociodemographic and clinical data

Study parameter		
Age at first evaluation (months)	27.4 ± 7.7 (13-42)	
Gender (%)	Male	56.0% (n: 65)
	Female	44.0% (n: 51)
Mother's age (years)	34.7 ± 5.7	
Father's age (years)	37.5 ± 5.5	
Mother's level of education	Primary school	32.9% (n: 38)
	Middle school	12.9% (n: 15)
	High school	25.9% (n: 30)
	University	26.7% (n: 31)
Father's level of education	Primary school	20.7% (n: 24)
	Middle school	14.7% (n: 17)
	High school	30.2% (n: 35)
	University	31.0% (n: 36)
Patients presenting at a psychiatric unit within the last 10 years	40.5% (n: 47)	
Patients presenting at a psychiatric unit within the last 6 months	9.5% (n: 11)	
Patients being followed-up with a psychiatric diagnosis	30.2% (n: 35)	
Patients currently receiving psychopharmacological treatment	13.8% (n: 16)	

The points of the BITSEA and the CBCL sub-scales applied at the first evaluation and the family functional evaluation points obtained in the

telephone interview 10 years later are shown in Table 2. Correlation analysis was applied to the points of the first and second evaluations.

Table 2. Family evaluation and scale data

Study parameter		
CBCL points at the first evaluation	Anxiety /depression	5.1 ± 2.6
	Social internalising	3.2 ± 3.2
	Sleep problems	4.3 ± 3.1
	Somatic problems	3.2 ± 2.6
	Aggressive behaviours	13.4 ± 7.0
	Attention problems	3.5 ± 1.8
	Total internalising problems	8.3 ± 4.9
	Total externalising problems	17.0 ± 8.0
BITSEA points at the first evaluation	Maternal problem total points	17.8 ± 7.9
	Maternal competence total points	15.4 ± 4.1
	Paternal problem total points	17.5 ± 7.4
	Paternal competence total points	14.7 ± 4.0
Functional evaluation 10 years after the first evaluation	Academic	3.9 ± 0.9
	Social	3.9 ± 1.0
	Behavioural	3.7 ± 0.9
	Self-esteem	3.8 ± 1.0

A negative correlation was found between the social internalising points of the CBCL and academic function ($r=-0.218$), social function ($r=-0.406$), behavioural function ($r=-0.222$) and self-esteem points ($r=-0.305$). A negative correlation was found between the CBCL anxiety/depression points and behavioural function ($r=-0.255$). A negative correlation was found between the CBCL total internalising problem points and academic

function ($r=-0.145$), social function ($r=-0.308$), behavioural function ($r=-0.279$) and self-esteem points ($r=-0.300$). A significant negative correlation was found between the BITSEA maternal competence total points and academic function ($r=-0.218$), and social function ($r=-0.406$) and between the BITSEA paternal competence total points and social function ($r=-0.406$). The results of the correlation analyses are shown in Table 3.

Table 3. Correlation analysis of the scale data of the first evaluation and the functional evaluation after 10 years

		Academic function	Social function	Behavioural function	Self-esteem
CBCL	Anxiety /depression	-0.018	-0.056	-0.255*	-0.172
	Social internalising	-0.218*	-0.406**	-0.222*	-0.305*
	Sleep problems	0.127	0.097	0.080	0.044
	Somatic problems	0.113	0.030	0.046	-0.013
	Aggressive behaviours	-0.130	0.031	-0.126	-0.091
	Attention problems	-0.069	0.008	0.001	0.0151
	Total internalising problems	-0.145*	-0.308**	-0.279*	-0.300**
	Total externalising problems	-0.124	0.028	-0.161	0.108
BITSEA	Maternal problem total points	-0.105	-0.098	-0.100	-0.078
	Maternal competence total points	0.198*	0.228*	0.167	0.017
	Paternal problem total points	-0.269	-0.098	-0.069	-0.130
	Paternal competence total points	0.276	0.448**	0.111	0.107

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

The patients were separated into 2 groups as those who received a psychiatric diagnosis and those who did not in the 10 years since the first evaluation, and the CBCL and BITSEA points were compared between the groups. In the group of patients who had received a psychiatric diagnosis, the CBCL social internalising ($p:0.007$), and total

internalising problems ($p:0.031$) points and the BITSEA paternal problem points ($p:0.026$) were found to be high. In the group of patients with a psychiatric diagnosis, the BITSEA mother’s competence ($p:0.007$) and father’s competence ($p:0.010$) total points were determined to be low (Table 4).

Table 4. Comparison of the first evaluation scale data of patients with and without a psychiatric diagnosis within 10 years

		Patients with a psychiatric diagnosis (n: 35)	Patients without a psychiatric diagnosis (n: 81)	T	p
CBCL	Anxiety/Depressed	5.3 ± 2.8	5.6 ± 2.5	0.505	0.626
	Withdrawn/Depressed	4.7 ± 3.8	2.5 ± 2.7	3.150	0.007
	Sleep problems	3.5 ± 2.8	4.7 ± 3.2	1.850	0.054
	Somatic problems	2.8 ± 2.5	3.1 ± 2.6	1.054	0.284
	Aggressive behaviours	14.7 ± 8.0	12.9 ± 6.5	1.202	0.268
	Attention problems	3.7 ± 2.0	3.6 ± 1.7	0.758	0.479
	Total internalising problems	10.0 ± 5.4	7.5 ± 4.6	2.339	0.031
	Total externalising problems	18.5 ± 9.5	16.3 ± 7.9	1.172	0.281
BITSEA	Maternal problem total points	18.9 ± 9.5	17.2 ± 7.1	1.032	0.356
	Maternal competence total points	13.6 ± 4.8	16.2 ± 3.5	3.157	0.007
	Paternal problem total points	20.2 ± 8.0	16.3 ± 6.9	2.443	0.026
	Paternal competence total points	13.0 ± 4.2	15.5 ± 3.7	2.830	0.010

ROC analysis was made of the CBCL and BITSEA sub-scale points determined in the first evaluation in respect of the procedure of receiving a psychiatric diagnosis. The CBCL Withdrawn/Depressed points (AUC:0.724) were determined to

be statistically significantly predictive for psychiatric diagnosis. When the cut-off point was taken as 2.5, the possibility of receiving a psychiatric diagnosis within 10 years was determined with 81.5% sensitivity and 66.0% specificity.

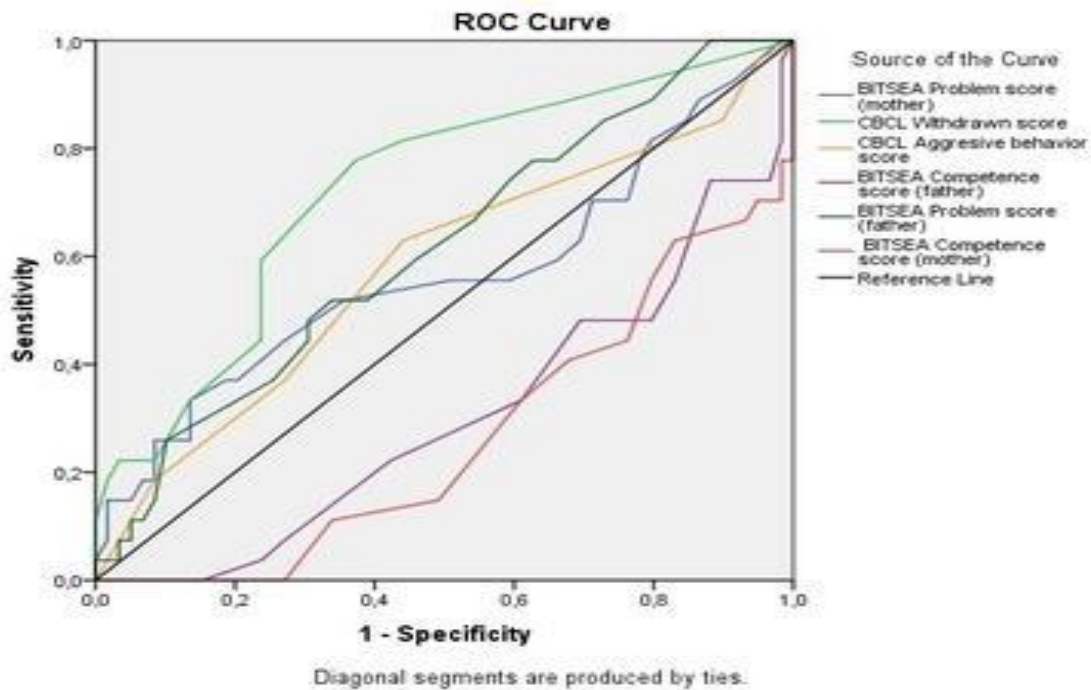


Figure 1. ROC analysis was made of the CBCL and BITSEA sub-scale points determined in the first evaluation in respect of the procedure of receiving a psychiatric diagnosis.

DISCUSSION

In this study, an evaluation was made of psychiatric diagnosis and treatment received in adolescence and the functionality points of children evaluated 10 years previously with the CBCL and BITSEA when they were aged mean 27.4±7.7 months (range, 13-42 months). A negative correlation was determined between a high level of CBCL social internalising and externalising problems and all the functional areas measured in adolescence (academic, social, behavioural) and CBCL social internalising points were determined to be statistically significantly predictive of a psychiatric diagnosis. Most studies in literature that have examined infancy have included short-term follow-up and have shown that behavioural problems in infancy have continued into early childhood (4,6,16). In recent long-term studies, it has been shown that internalising and externalising problems in infancy, affected by environmental factors in some cases, are predictive of behavioural problems in adolescence (9,10,17). Sitnick et al (8) evaluated males infants at 18 and 36 months and reported that the externalising problem points and maternal depression points were related to high-risk sexual behaviour at age 15 years. In the study by Malti et al (9), a relationship was shown between the way infants were treated, emotional regulation and the family income level of infants evaluated at

18 – 42 months and criminal behaviour in adolescence (15-18 years). Lewis et al ¹⁰ reported that anxiety and behavioural problems measured at the age of 4 years were predictive of academic success at 16 years old. There has been seen to be a relationship between behavioural problems in infancy and adolescence and the link with various biological, psychological and social reasons that affect that relationship is still a significant deficiency in developmental literature.

The current study can be considered of importance as the first study to evaluate the long-term routine features of the BITSEA, which was developed to screen the social, emotional and developmental problems in early childhood. According to the findings of this study, when the BITSEA points measured in infancy were examined, there was determined to be a positive correlation between the total competence points of the mother and father and the social function in adolescence and between the competence points of the mother and academic function. Furthermore, the paternal problem points were found to be high and both the mother’s and father’s total competence points were low in the group who received a psychiatric diagnosis. In a longitudinal, 2-year follow-up study of 1082 infants aged 0-28 months, Briggs-Gowan et al (19), reported that of the infants

with a BITSEA problem level >90th percentile at the end of the first year, 49.9% continued to show psychopathology at the end of the second year. In another study of 1004 infants aged 12-36 months, it was reported that CBCL problem points were predictive of psychiatric symptoms and behavioural problems reported by teachers in primary school (20). The majority of shorter studies have reported that generally both internalising and externalising problems are chronic (7,21). Whether examination has been made of high risk groups (6), or groups determined with psychiatric disorders (22), it has been shown that a significant proportion of psychiatric problems seen in the early years continued in follow-up evaluations.

There are some limitations to this study. Developmental evaluations were not made during infancy and no analysis was made of environmental and social factors that could be related to behavioural problems. It has been shown that retarded development (language, fine motor skills,

social skills etc) in the early years is one of the problems related to psychiatric problems and is related to academic function in adolescence (23). Maternal depression in infancy (8), and environmental factors such as poverty and poor living conditions (9) are predictive of psychiatric problems in adolescence. Nevertheless, despite these limitations, the results of this study indicate that behavioural problems in infancy are predictive of loss of function in adolescence. As the behaviour of both infants and parents can be changed more easily in early childhood rather than later, this is an extremely significant age for community mental health and protective, preventative measures (23). In the light of these studies, it can be said that precursors can be seen in childhood of many psychiatric and behavioural problems which could develop in adolescence and by identifying these risk groups, these measurements could be of guidance for preventative measures to be taken.

REFERENCES

1. Lamb ME, Teti DM, Bornstein MH, Nash A. Infancy. In: Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook. 3rd Ed: Lewis M. Lippincott Williams & Wilkins; 2002
2. Minde K. The relevance of infant psychiatry to the understanding of adult psychopathology. *Can J Psychiatry* 1987;32:513-517.
3. Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Bosson-Heenan J, Guyer AE, Horwitz SM. Are Infant-Toddler Social-Emotional and Behavioral Problems Transient? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:849-858.
4. Mathiesen KS, Sanson A. Dimensions of early childhood behavior problems: stability and predictors of change from 18 to 30 months. *J Abnorm Child Psychol* 2000;28:15-31.
5. Mesman J, Bongers IL, Koot HM. Preschool developmental pathways to preadolescent internalizing and externalizing problems. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:679-689.
6. Shaw DS, Winslow EB, Owens EB, Vondra JI, Cohn JF, Bell RQ. The development of early externalizing problems among children from low-income families: a transformational perspective. *J Abnorm Psychol* 1998;26: 95-107.
7. Smith L, Calkins SD, Keane SP, Anastopoulos A., Shelton TL. Predicting stability and change in toddler behavior problems: contributions of maternal behavior and child gender. *Dev Psychol* 2004;40: 29-42.
8. Sitnick SL, Brennan LM, Forbes E, Shaw DS. Developmental pathways to sexual risk behavior in high-risk adolescent boys. *Pediatrics* 2014;133:1038-1045.
9. Malti T, Averdijk M. Severe youth violence: developmental perspectives introduction to the special section. *Child Dev.* 2017;88:5-15
10. Lewis GJ, Asbury K, Plomin R. Externalizing problems in childhood and adolescence predict subsequent educational achievement but for different genetic and environmental reasons. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58: 292-304.
11. Öztöp DB, Özel-Özcan Ö, Uslu R, Erol N. Mental and Developmental Assessment of Infants and Toddlers: Work of Infant Mental Health Unit. *Turk J Child Adolesc Ment Health* 2007;14:167-176.
12. Briggs-Gowan MJ, Carter AS. Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (BITSEA) manual, version 2.0. New Haven, CT: Yale University, 2002.
13. Karabekiroglu K, Rodopman-Arman A, Ay P, Ozkesen M, Akbas S, Tasdemir GN, Boke O, Peksen Y. The Reliability and Validity of the Turkish Version of the Brief Infant and Toddler Social and Emotional Assessment (BITSEA). *Infant Behav Dev.* 2009;32:291-297.
14. Achenbach T, Rescorla L. Manual for the ASEBA preschool forms and profiles. Burlington: University of Vermont, 2000.
15. Erol N, Şimşek Z, Öner Ö, Münir K. Behavioral and emotional problems among Turkish children at ages 2 to 3 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44:80-87.
16. Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Bosson-Heenan J, Guyer AE, Horwitz SM. Are Infant-Toddler Social-Emotional and Behavioral Problems Transient? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:849-858.

17. Pitzer M, Esser G, Schmidt MH., Laucht M. Temperamental predictors of externalizing problems among boys and girls: a longitudinal study in a high-risk sample from ages 3 months to 15 years. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc* 2009;259: 445.
18. Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Skuban EM, Horwitz SM. Prevalence of social-emotional and behavioral problems in a community sample of 1- and 2-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:811-819.
19. Briggs-Gowan MJ, Carter AS. Social-emotional screening status in early childhood predicts elementary school outcomes. *Pediatrics* 2008;121:957-962.
20. Mesman J, Koot HM. Early preschool predictors of preadolescent internalizing and externalizing DSM-IV diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:1029-1036.
21. Lavigne JV, Arend R, Rosenbaum D, Binns HJ, Christoffel KK, Gibbons RD. Psychiatric disorders with onset in the preschool years: I. Stability of diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:1246-1254.
22. Rose SA, Feldman JF, Jankowski JJ. Pathways from toddler information processing to adolescent lexical proficiency. *Child Dev*. 2015;86:1935-1947.
23. Reid JB. Prevention of conduct disorder before and after school entry: Relating interventions to developmental findings. *Dev Psychopathol*. 1993;5:243–262.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

 **Mustafa Hancı¹**
 **Ali Parlar²**
 **S. Oktay Arslan³**

¹ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

² Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

³ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi:

S. Oktay Arslan
Ankara Yıldırım Beyazıt
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Farmakoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
E-mail: soarslan@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.02.2019
Kabul Tarihi: 11.11.2019
DOI: 10.18521/kt.498768

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Siçan İnce Barsak İskemi/Reperfüzyon Hasarında İleum ve Akciğer Dokusunda Görülen Damar Dışına Protein Kaçışının, Kanabinoid 2 Reseptör Agonisti (Am-1241) ile Kontrolü

ÖZET

Amaç: Kanabinoid 2 reseptör agonistinin İskemi/Reperfüzyon (İ/R) hasarı modelinde anti-inflamatuvar etkisinin olup olmadığını kanıtlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada; siçanlarda barsak iskemi ve reperfüzyon modeli oluşturuldu. Kanabinoid 2 reseptör agonisti (AM-1241), iskemi ve reperfüzyon oluşturmada hemen önce abdominal venden (iv) verildi. Sonrasında evans mavisi iv olarak uygulandı. Dokulara evans mavisinin geçişi çıplak gözle görüldü. Bu aşamadan hemen sonra siçanın göğüs kafesi açıldı ve sistemik kan dolaşım havuzu usulüne uygun olarak boşaltıldı. Dokular tartıldıktan sonra 48 saat formamidde inkübasyona bırakıldı ve spektrofotometrede 620 nm dalgaboyunda ölçüm yapıldı.

Bulgular: İ/R grubu şam kontrol grubunu göre yaklaşık % 803 evans mavisi kaçıışı izlendi. İ/R ve İ/R+CB2 agonist arasındaki fark ise agonistin proteinleri tutup, protein ve evans mavisinin doku sıvısına geçişini azalttığı görülür.

Sonuç: Kanabinoid 2 reseptör agonistinin, hem ileum dokusunda ve hem de uzak organda (akciğer) kılcal damarlardan dokuya protein kaçışımını engellediği ve dolayısıyla ileum İ/R hasarında antiinflamatuvar etki gösterdiği bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kannabinoid, İskemi/Reperfüzyon, Evans Mavisini, Plazma Kaçıışı.

Regulation of Protein Escape Outside of Vasculars on Ileum and Lung Tissues with Cannabinoids 2 Receptor Agonist (Am1241) In Ischemia/Reperfusion Rat Intestine Model

ABSTRACT

Objective: To prove whether the cannabinoid 2 receptor agonist has an anti-inflammatory effect in the model of Ischemia/Reperfusion (I/R) injury.

Methods: Intestinal ischemia and reperfusion model was created in rats. The cannabinoid 2 receptor agonist (AM-1241) was given through the abdominal vein (iv) just before creating ischemia and reperfusion. Afterwards, evans blue was applied iv. The transition of evans blue to the tissues was seen with the naked eye. Immediately after this stage, the systemic blood circulation pool was emptied properly. Tissues were incubated at formamide for 48 hours after weighing, and measurements were made at a wavelength of 620 nm on a spectrophotometer.

Results: About 803% evans blue escape was observed in the I/R group compared to the sham control group. The difference between the I/R and the I/R+CB2 agonist is that the agonist holds proteins and reduces the transition of protein and evans blue to tissue fluid.

Conclusions: The cannabinoid 2 receptor agonist was found to inhibit the escape of protein from both the ileum and the distant organ (lung) capillaries, and thus showed antiinflammatory effect in the ileum I/R injury.

Keywords: Cannabinoid, Ischemia and Reperfusion, Evans Blue Dye, Plasma Leakage

GİRİŞ

Cannabis sativa, bilinci değiştirici ve rahatlatıcı amaçla kullanılan bir bitki türüdür. Bu bitkinin çiçek, tohum ve yaprak gibi dokularında kanabinoid (CB) reçinesi bulunur (1). Endokanabinoidler, CB reseptörlerine seçici olarak yüksek afinite ile bağlanan, onların üzerinde biyolojik etkiler oluşturma özelliğine sahip endokanabinoidlerdir (Tablo 1). En önemli endokanabinoidler anandamid ve 2-araşidonil gliserol (2-AG)'dür (2).

Tablo 1. Kanabinoidler

No	Ajan	Etki	Yorum
1	Δ^9 -THC	CB1-CB2 agonist	psikoaktif bileşen
2	Kanabidiol	Bilinmeyen etki	nonpsikoaktif bileşen
3	Anandamid	CB1 agonist persiyel	TRPV1 bağlar
4	2-AG	CB1-CB2 agonist	Reseptörleri aktifleştirir
5	CP55940	CB1-CB2 agonist	Halüsinasyon
6	HU-210	CB1-CB2 agonist	Yüksek potentli
7	HU-211	Etkisiz	Nöroprotektif
8	SR144528	CB2 antagonist	Ters agonist
9	AM251	CB1 antagonist	Hafıza

Kanabinoidlerin günümüzde CB1 ve CB2 olarak bilinen iki tip reseptörü tanımlanmıştır (3). Bu reseptörler inhibitör G proteinleri sınıfına aittir. CB1 reseptörleri Ca^{2+} kanallarını inhibe edip, K^{+} kanallarını etkinleştirir. CB1 reseptörü daha ziyade MSS'nde bulunur. Çevresel sinir sisteminde ise her iki reseptör birlikte bulunur (3). CB2 reseptörleri, kan hücreleri, bağışıklık sistemi, özellikle B hücreleri, mast hücreleri, T4-T8 ve makrofajlarda vardır (4,5).

CB1 ve CB2 reseptör antagonistleri günümüzde, zayıflama ilaçları, sigara bıraktırma, obezite, depresyon ve intihar girişimi gibi klinik durumlarda reçetelenmektedir. Endokanabinoidlerin diğer bir fizyolojik etkisi de sinir hücrelerini korumasıdır. İskemi ve hipoksinin sonucunda MSS'nde anormal glutamat artışı sinir hücrelerine zarar vermektedir. Parkinson, damar tıkanıklığı ve Alzheimer gibi hastalıklarda kronikleşen sinir hücresi hasarında rolü olduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar, kan basıncının ve oksijen rakikallerinin azalması neticesinde hücredeki bu hasarı azaltıcı etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (5-7).

İskemi olayı hücrelerde organik monomerlerin azalmasına sebep olur ve oksijenli solunumla üretilen adenosin trifosfat (ATP) miktarı azalır. Bu durum hücre içi aktif taşıma olaylarını, hücre zarından madde alışverişini zorlaştırır ve hücreye daha çok kalsiyum, su girişi gerçekleşir. Sinir hücrelerinde sodyum potasyum pompası bozulması ile akson boyunca iletilen uyarılarda gecikme olur. Reaktif oksijen türevleri (ROS) hücre içindeki derişimi artmaya başlar. Doku hücrelerine

yeniden oksijen verilmeye başlandığında ROS çeşitleri sayısı ve miktarı artar. İskemi aynı zamanda hücre içindeki bazı enzimlerin sentezlenme hızını artırırken, bazı enzim türevlerinin de üretilmesini yavaşlatır (8). Reperfüzyon sırasında doku veya hücrelere yoğun bir şekilde oksijen geldiği için geri dönüşümsüz hasara yol açabilir (9). Hasara neden olan başlıca etkenler makrofajlar, akyuvarlar ve endotel hücreleridir (10). Reperfüzyon sonrasında damarların endotel hücrelerinde denge bozulur. Bu bozulma zamanla NO miktarının azalmasına sebep olur (9). İ/R hasarı sırasında sitokinlerin miktarlarındaki artış, makrofaj, nötrofil ve lenfosit miktarlarını da doğru orantılı artırmıştır. İskeminin gerçekleşmesi makrofajlardan sitokin salınımını artırdığı görülmüş ve daha kısa zamanda reperfüzyon hasarını meydana getirmiştir. T-lenfositlerin aktifleşmesi ise reperfüzyon hasarını azaltmaktadır. Adezyon moleküllerinin de iskemiye akciğer damarındaki endotel hücrelerinde sayısının arttığı görülmüştür. Bu moleküllerden p-selektin, intraselüler adezyon ve CD18 gibi moleküllerin, akciğer reperfüzyon hasarını azaltıcı rol oynadığı düşünülmektedir (11). Akciğer alveollerinde bulunan oksijen iskemi sırasında hücredeki oksijenli solunumun devam etmesine katkıda bulunur (11).

İnce bağırsak İ/R hasarı sıklıkla görülebilen bir klinik vakadır. Tromboz, emboli, tümör, fibrötik bant gibi damar içi ve damar dışı yapılan uygulamalarla incebağırsaklarda iskemi oluşması mümkündür. Aynı zamanda damar içi tıkanıklığı oluşturmeyen düşük tansiyonda dokulara giden kanın akış hızı azalacağından iskemi gelişme ihtimali yüksektir. Kalın bağırsakta görülen iskemi ise inen kolon ve rektumda oluşur. Buraya gelen arterlerin az olmasından kaynaklanan beslenme yetersizliği gelişir (12).

Ratlarda ovalbumin ile duyarlılaştırılmış, kapsaisin ve ovalbuminin damar içi verilmesi deneylerde yer almıştır (13). Ayrıca, morfinin solunum yolundaki dokulardan plazma sızıntısını durdurduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı; kanabinoid 2 reseptör agonistinin (AM-1241) sıçanlarda bağırsak iskemi reperfüzyon hasarında doku sıvısına geçen protein miktarına etkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Hayvanlar: Bu çalışmaya ilişkin, Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (DÜ-HADYEK) 2011/006 nolu etik kurul izni alınmıştır. AM-1241 kanabinoid reseptör agonisti Sigma-Aldrich (ABD) firmasından elde edilmiştir.

Deneyde 18 adet (180 ± 30 g) vistar albino dişi sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Deney hayvanlarının tamamı, çalışma

boyunca 22 ± 5 °C oda ısısında, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü bulunan ortamda takip edilmiştir. Hayvanların su ve besin ihtiyaçları günlük karşılanmıştır.

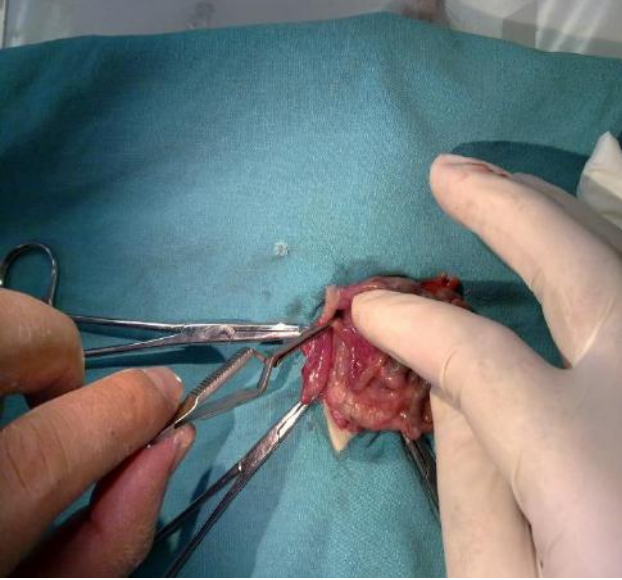
Çalışmalar Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda Tıbbi Farmakoloji ve Biyoteknoloji laboratuvarında bulunan cihaz, teknik malzeme ve sarf malzemeler kullanılmıştır.

Bu çalışmada her birisinde 6 sıçan olmak üzere, 3 grup olmak üzere toplamda 18 sıçan kullanıldı. Grup isimleri (I) şam-kontrol, (II) İ/R grubu ve (III) İ/R+CB2 Agonist grup olarak isimlendirildi. Şam-kontrol grubdaki sıçanların batın açılıp sadece gözlem yapıp batın kapatıldı. Diğer gurplar ise batın açılmasının ardından SMA 30 dakika mikroklem ile oklüze edildi ve 180

dakika reperfüzyon yapıldı. Son 10 dk 0.3 ml evans mavisini verildi. Kalbin sol aortuna kanülle girilip heparinli serum fizyolojik ile temizlendi. İ/R+CB2 Agonist grubuna yukarıdaki işlemler yapılmadan 10 dk önce AM-1241 agonisti DMSO'da çözüldü (5mg/kg) ve abdominal venden 0.3ml hacimde verildi. En son işlem olarak alınan dokular tartıldı yarısı 2ml formamid diğer yarısı da inkübatöre konuldu. İki gün sonra tekrar dokular tartıldı.

Yöntem

İ/R Modelinin Oluşturulması: Daha önce kullanılan yöntemlerden faydalanılmıştır (14). Sıçanlarda İ/R hasarı modeli oluşturuldu, akciğer ve ileum dokularındaki plazma sızıntısı miktarları spektrofotometrede (UV) ölçüldü. Kontrol grubu üzerinde Süperior mezenterik arter (SMA) mikroklemple kısmen daraltıldı ve 30dk'lık iskemi ile dokulara giden oksijen akışı azaltıldı (Resim 1).



Resim 1. SMA'nın mikroklemple ile bağlanarak iskemi oluşturulması.



Resim 2. Abdominal venden evans mavisinin sıçana verilmiş durumu.



Resim 3. Kanülle kalbin aortuna girilerek SF ile temizlenmesi.

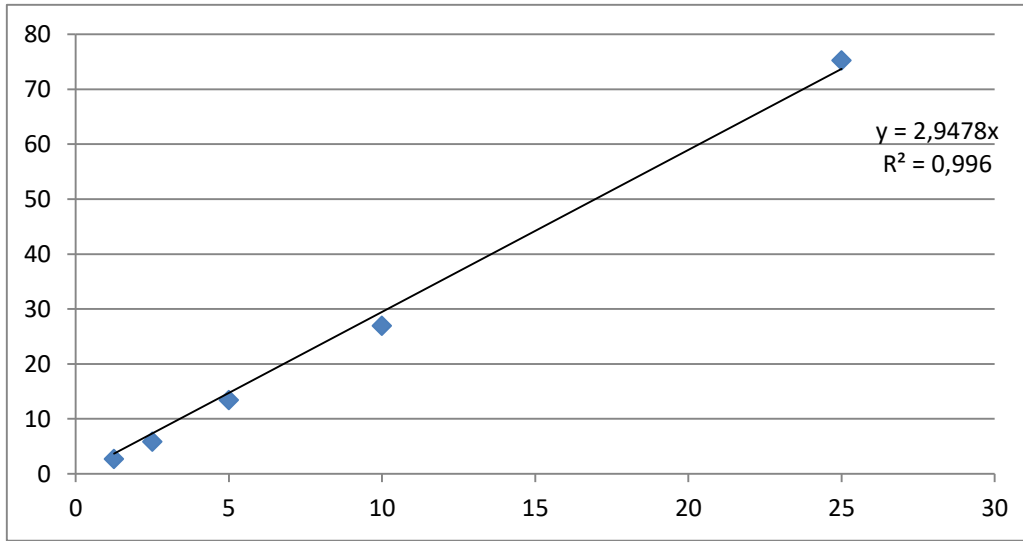
Sonrasında bağlanma açılarak 180dk reperfüzyon yapıldı. Son 10dk'lık zaman diliminde ise evans mavisi abdominal venden uygulama yapıldı (Resim 2). Dokulara evans mavisinin geçişi çıplak gözle görüldü. Bu aşamadan hemen sonra sıçanın göğüs kafesi açıldı ve sistemik kan dolaşım havuzu usulüne uygun olarak boşaltıldı (Resim 3). Heparinli SF 20ml enjektör ile birkaç defa uygun basınçta enjekte edilerek tüm vücut damarları kandan temizlendi. Hayvanın akciğer ve ileumu hassas bir şekilde alındı. İleumun dış kısmını saran yağ dokuları da temizlendikten sonra yaklaşık olarak eşit olacak şekilde iki parçaya ayrıldı. Bu doku parçaları kâğıt havlu ile kurutulmuş ve hassas terazide tartılıp, ağırlıkları mg olarak yazıldı. Bir parçası kuruması için 48 saat boyunca 60°C inkübatöre konuldu. Diğer parçası ise 2 ml formamid bulunan cam tüp içine konulmuş ve oda sıcaklığında 48 saat bekletildi. Akciğer dokusu da yaklaşık olarak eşit olacak şekilde 2 parçaya ayrıldı ve kâğıt havlu ile kurutulduktan sonra hassas terazide tartıldı. Akciğer parçalarının bir tanesi üstü açık cam kaba konularak 48 saat boyunca kuruması için 60°C sabit sıcaklıkta bulunan inkübatöre konuldu. Diğer parça aynı ileumda olduğu gibi 2 ml formamid içeren cam tüpün içine konuldu ve oda sıcaklığında 48 saat bekletildi. Dokular 48 saat sonra bu ortamdan alınarak hassas terazide tekrar tartıldı. Formamidli sıvı numunelerin UV

spektrometre cihazında 620 nm dalga boyunda ölçülebilmesi için formamidli standartları hazırlandı. Cam tüpler içindeki yağ dokuların sıvısı mikropipetle alındıktan sonra UV kuvvetlerine dolduruldu. Bu sıvılar ve standartlar ölçülmek üzere cihaz sıralarına göre yerleştirildi. Kalibrasyon grafiği elde edildi ve formamidli sıvılarda Evans boyası okutuldu.

İstatistik Analiz: SPSS'e veriler girilerek gruplar arasında homojen dağılım kontrol edildi. $P < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi. İki grup arasında akciğer ve ileum dokuları evans mavisi konsantrasyonu grupların ortalama hatası (ng/mg) olarak sunuldu. Gruplar arasında oluşan farklılıkları karşılaştırma yaparken one-way analysis of variance (ANOVA), ileum karşılaştırmada student-newman-keuls çoklu karşılaştırma testi, akciğer karşılaştırmada bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

BULGULAR

Kalibrasyon eğrisi: Akciğer ve ileum dokularının formamid içindeki derişim miktarları standart verilerine göre spektrofotometre cihazında okutularak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Güvenilir aralıkta kullanılan formamid sıvısındaki evans miktarları mg/ml olacak şekilde hesaplandı. Evans mavisi için kalibrasyon eğrisinin denklemi $y = 2,9478x$ değerinde ve R^2 denklemin değeri 0,996 olarak bulunmuştur (Grafik 1).



Grafik 1. Evans mavisi kalibrasyon eğri.

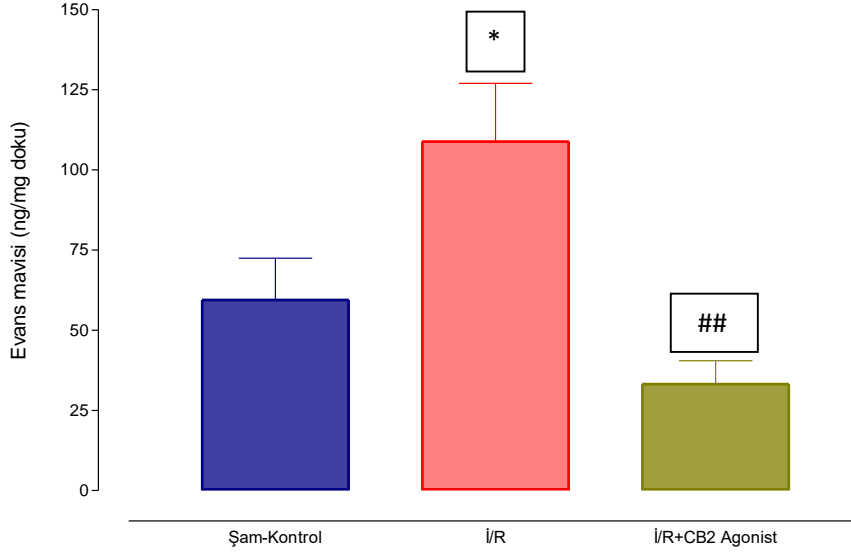
İleum dokusunda protein kaçı miktarları: İleum dokusunda kılcal damardan doku sıvısına geçen protein ve evans mavisi değerleri şam-kontrol, İ/R ve İ/R+CB₂ agonistinin gruplar arasında karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Şam-kontrol grubu ile İ/R grubu arasındaki farkın yüksek olmasının sebebi doku hasarının artışına bağlı olarak kılcal damar geçirgenliğinin artmasıdır.

Deney hayvanlarına abdominal venden 0.3ml evans mavisi verilip 10dk bekletilmiştir. Doku sıvısının içindeki evans mavisi

spektrofotometre ile ng/mg olacak şekilde ölçülmüştür. Şam-kontrol grubunda standart grub ortalaması 59.40 ± 13.08 , İ/R grubunda 108.80 ± 18.18 ($P < 0.05$), İ/R+CB₂ agonisti grubunda ise bu; 33.20 ± 7.26 ($P < 0.05$) değerleri bulunmuştur. Agonist, akciğer dokusunda göstermiş olduğu etkiyi ileumda da evans mavisinin proteinlere bağlanması ile aynı sonuca varılmıştır. İ/R + CB₂ agonisti ileum dokusunda hasar olmasına rağmen kılcal damardan doku sıvısına protein geçişini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Akciğer ve

ileum dokularından protein sızıntı miktarları birbirinden farklı olduğu tesbit edilmiştir. Agonistin hasar verme durumuna göre bırakacağı etki doku

çeşitlerine göre değiştiği sonucuna varmak mümkündür (Grafik 2).



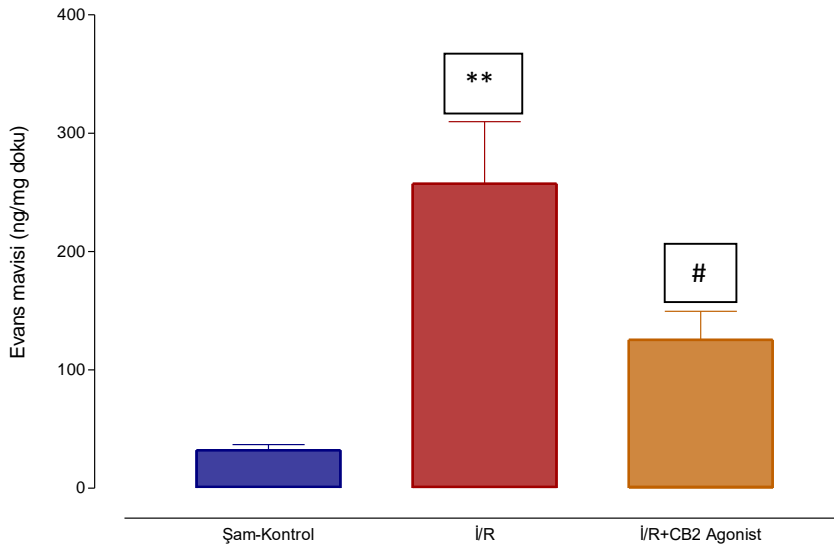
Grafik 2. İleum dokusunda protein kaçıışı. *İ/R grubu ile şam-kontrol grubu karşılaştırması (*P<0,05), İ/R+CB2 Agonist grubu ile İ/R grubu karşılaştırması (##P<0,01).

Akciğer dokusunda protein kaçıışı miktarları: Akciğer dokusunda protein kaçıışının miktarı karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kontrol grubu ile İ/R grubu arasında evans mavisinin kılcal damarlarda proteinlere ne kadar bağlandığı ve doku sıvısına geçişi hakkında bilgi verir.

Deney hayvanlarına abdominal venden (0.3ml) evans mavisini uygulaması yapılmıştır. Şam-kontrol 32.20±4.78, İ/R 257.20±52.57 (P <0,05), İ/R+CB₂ agonist 125.40±24.03 (P<0,05) sonuçları bulunmuştur. Dokularda kan ve oksijen miktarının 30dk azalması hücrelere ulaşacak olan besin ve oksijen miktarını azaltmıştır. Reperfüzyonun 180dk yapılması ve hücrelere ulaşan oksijen

yoğunluğundaki artış dokulardaki hasar boyutunu artırmıştır. Buna bağlı olarak doku sıvısına geçen evans mavisinin artışı proteinlerin evans mavisine bağlanmaları sonucunda İ/R durumunda evans mavisini miktarı yüksek çıkmıştır.

İ/R ve İ/R+CB₂ agonist arasındaki fark ise agonistin proteinleri tutup, protein ve evans mavisinin doku sıvısına geçişini azalttığı görülür. İlaç, dimetil sülfoksit (DMSO)' de çözülerek (5mg/kg) abdominal venden 0.3ml uygulandı ve 10dk beklenmiştir. Agonist bu zaman diliminde kan dolaşımı ile bütün doku ve organlara yayılması sağlanmıştır. CB₂ agonist doku hasarının artışını engellediği bulunmuştur (P<0,05) (Grafik 3).



Grafik 3. Akciğer dokusunda protein kaçıışı. *İ/R grubu ile şam-kontrol grubu karşılaştırması (**P <0,001) , #İ/R+CB2 Agonist grubu ile İ/R grubu karşılaştırması (#P <0,05).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı; sıçanlarda deneysel iskemi/reperfüzyon hasarı modelinde, kılcal damarlardan dokuya protein sızmasını ve CB₂ agonisti olan AM-1241'in protein sızması üzerindeki etkisini araştırmaktır. Bu amaç için evans mavisi kullanıldı ve İ/R ile hem barsak ileum dokusunda ve hem de uzak organda gerçekleşen hasarı değerlendirmek için akciğer dokusunda plazma proteinlerinin damar dışına çıkışı spektrofotometre ile ölçüldü.

Kenevir bitkisi uzun yıllardan beri hem bilinci değiştirdiği hem de rahatlatıcı olarak kullanılan bir bitki türüdür. Bu bitkinin yaprak, çiçek ve diğer kısımlarında kanabinoid çeşitleri vardır. Günümüzde bu bağımlılık yapıcı maddeler esrar olarak kullanılmaya devam etmektedir (1). Kanabinoidlerin çok sayıda ve farklı yapılar da agonist ve antagonist reseptörlerinin olduğu günümüzde yapılan bilimsel çalışmalar neticesinde varlıkları tesbit edilmiştir. Bazı kanabinoidlerin reseptörleri ise reaksiyonu yavaşlatıcı özellikte olduğu kanıtlanmıştır. Kanabinoid reseptörleri geniş kapsamlı olarak CB₁ ve CB₂ adı altında toplanmıştır (4). Adı geçen bu reseptörlerin agonist ve/veya antagonistleri günümüzde bazı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Zayıflama ilaçları, sigara bıraktırma, şişmanlık ve depresyon gibi hastalıklarda doktorlar gözetiminde reçete ile satılmaktadır. Kanabinoidlerin molekül yapıları tetrahidrokanabinole benzedikleri ve reseptörlerinin aktif olduğu biliniyor. Değişik sıcaklık kanabinoid reseptörlerini pasifleştirebilme özelliğine sahiptir. THC'nin rolü lenfositlerde ve biyolojik bağımsızlık sistemindeki bozucu etkisinin sonuçları geniş yer kaplamıştır (15). Çevresel dokularda yerleşik CB₂ reseptörlerinin ağrı üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılmamıştır. AM-1241 agonistinin bölgesel ve kan dolaşım sistemine uygulanması sonucu sinir hücrelerindeki C-lifinde meydana gelen hasarı engellemiştir (16). AM-1241 ayrıca deride keratinden opioid ve endorfinin çevresel sistemden serbest bırakılarak doğal uyarıcı gibi salgılanabilmektedir (17). Yapılan çalışmalarda kanabinoid agonist ve antagonist uygulamalarında hücrelerde oluşan hasar hakkında dokuların karşılaştırmalı olarak çalışmaları yapılmıştır (13,18).

İ/R çalışmasında akciğer dokusundaki miyeloperoksidaz aktivasyonu, şam kontrol grubu ile İ/R grubu arasında karşılaştırma yapılması sonucu akciğer dokusunda evans miktarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda CB₂ agonisti ile karaciğer dokusunda ve diğer dokularda İ/R hasarına karşı koruyucu özelliğe sahip olduğu bilimsel çalışmalar sonucu bulunmuştur (19–21). Astım sonucu solunum

KAYNAKLAR

- 1 Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:315–48.
- 2 Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988;34:605–13.

yollarında meydana gelen bozulmanın önemli bir etkisi akciğer dokusunda plazma proteinlerinin kılcal damardan sızmasıdır. Dokularda birikmiş evans mavisi, proteinlere bağlanmış durumları plazma sızıntısı ölçülmüş ve değerlendirilmiştir (7). Sıçanlarda ovalbumin ve kapsaisin modeli ile yapılan deneyler kılcal damarlardan akciğer dokusuna protein sızıntısı olduğunu göstermiştir. Kılcal damar sızıntısı akciğer solunum yolları trake, bronş ve alveollerde rastlanmıştır. Morfinin doza bağlı etkisi ile kılcal damardan sızıntının yavaşladığı görülmüştür (5). Opioid reseptörlerinin insan ve hayvanların solunum yolunda çevre dokuların inflamasyonunda rolü olabileceği yorumlanmıştır (5).

Barsak, böbrek, beyin ve karaciğerde yapılan ve günümüzde klinikte çok sık rastlanan dolaşım sistemi bozulmalarını anlatan birçok İ/R modelleri vardır. Evans mavisi damardan uygulanmadan 5 dk önce kaptopril (2.5 mg/kg) verilmiştir. İ/R serumdaki kreatinin böbrek malondialdehid ve nitrik oksit seviyelerinin artışına neden olduğu ispatlanmıştır (19,22).

Kanabinoidler İ/R hasarında gerçekleşen kötü olguların, biyokimyasal tepkimeleri olumlu yönde düzeltmiştir. Patoloji sonuçlarına bakıldığında kanabinoid agonistinin doku bozulmasını engellediği belirtilmiştir. Kanabidiol, bağımsızlık sisteminde etkili olan TNF α ve nitrik oksit derecesini önemli ölçüde düzenlemiştir (23). Kanabinoidlerin yapısal özelliklerinden dolayı doku hasarına karşı koruyucu ilaç gibi kullanılabilir (20,22).

Bu çalışmada sıçan ince bağırsak ve akciğer dokusunda İ/R hasarı modeli oluşturulmuştur. Akciğer ve ileum dokularında evans mavisi miktarına bağlı olarak kılcal damarlardan doku sıvısına protein kaçıışı hakkında önemli derecede bulgular elde edilmiştir. Her grupta 30 dk iskemi, 180 dk reperfüzyon ve 10 dk evans mavisi (0.3 ml) uygulaması yapılmıştır. Son gruba diğerlerinden farklı olarak CB₂ agonisti olan AM-1241 (0.3 ml) abdominal venden verilmiştir. Bulgulara bakıldığında, hem akciğer hem de ileumdaki doku hasarlarının ve protein kaçışının farklı oldukları görüldü. İ/R işleminden önce verilen AM-1241'in doku hasarını azaltmıştır (P<0.05). Buna bağlı olarak damar dışına çıkan proteine bağlı evans mavisi miktarında dikkate değer azalma olmuştur. Gelecekte kanabinoidlerin doku hasarını azaltıcı etkisi dikkate alınarak birçok hastalıkta ilaç olarak kullanılabilir. Damar dışına sızan protein miktarını azalttığı için kanın ozmotik basıncının daha dengeli olmasını sağlayan etken madde gibi görev alması söz konusudur.

- 3 Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561–4.
- 4 Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61–5.
- 5 Oktay ARSLAN S. Morphine modulates microvascular leakage dose-dependently in the airway of ovalbumin-sensitized rats. *Turk J Med Sci* 2010;40:279–86.
- 6 Di Marzo V, Petrocellis L De. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006;57:553–74.
- 7 Parlar A, Arslan SO, Doğan MF, et al. The exogenous administration of CB2 specific agonist, GW405833, inhibits inflammation by reducing cytokine production and oxidative stress. *Exp Ther Med* 2018;doi: 10.3892/etm.2018.6753.
- 8 Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004;49:1359–77.
- 9 Gutteridge JMC, Halliwell B. Reoxygenation injury and antioxidant protection: A tale of two paradoxes. *Arch Biochem Biophys* 1990;283:223–6.
- 10 Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981;81:22–9.
- 11 Thomas DD, Sharar SR, Winn RK, et al. CD18-independent mechanism of neutrophil emigration in the rabbit lung after ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1360–6.
- 12 Kayaalp SO, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji - Google Search n.d.
- 13 Parlar A, Arslan SO. Thymoquinone exhibits anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects on allergic airway inflammation. *Arch Clin Exp Med* 2019;4:60–5.
- 14 Ballabeni V, Barocelli E, Bertoni S, Impicciatore M. Alterations of intestinal motor responsiveness in a model of mild mesenteric ischemia/reperfusion in rats. *Life Sci* 2002;71:2025–35.
- 15 Kreutz S, Koch M, Ghadban C, Korf H-W, Dehghani F. Cannabinoids and neuronal damage: Differential effects of THC, AEA and 2-AG on activated microglial cells and degenerating neurons in excitotoxicity lesioned rat organotypic hippocampal slice cultures. *Exp Neurol* 2007;203:246–57.
- 16 Nackley AG, Zvonok AM, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses C-fiber responses and windup in spinal wide dynamic range neurons in the absence and presence of inflammation. *J Neurophysiol* 2004;92:3562–74.
- 17 Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:3093–8.
- 18 Zhang J, Hoffert C, Vu HK, Groblewski T, Ahmad S, O'Donnell D. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur J Neurosci* 2003;17:2750–4.
- 19 Horváth B, Magid L, Mukhopadhyay P, et al. A new cannabinoid CB2 receptor agonist HU-910 attenuates oxidative stress, inflammation and cell death associated with hepatic ischaemia/reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 2012;165:2462–78.
- 20 Pressly JD, Mustafa SM, Adibi AH, et al. Selective Cannabinoid 2 Receptor Stimulation Reduces Tubular Epithelial Cell Damage after Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;364:287–99.
- 21 Maslov LN, Lasukova O V, Krylatov A V, et al. Role of cannabinoid receptors in the regulation of cardiac contractility during ischemia/reperfusion. *Bull Exp Biol Med* 2006;142:557–61.
- 22 Fouad AA, Al-Mulhim AS, Jresat I. Cannabidiol treatment ameliorates ischemia/reperfusion renal injury in rats. *Life Sci* 2012;91:284–92.
- 23 Parlar A, Arslan SO. Anti-inflammatory effects of cannabinoid 2 receptor agonist, Gw405833, in a model of carrageenan-induced acute inflammation of the rat paw. *Int J Sci Res* 2019;8:55–8.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Ruĥuşen Kutlu¹
Nur Demirbař¹
Kerim Yeřiladađ²
Ferahnur avdarcı²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi
 Meram Tıp Fakültesi Aile
 Hekimliği AD, Konya, Türkiye
²Konya İl Sağlık Müdürlüğü İl
 Halk Sağlığı Başkanlığı Konya,
 Türkiye

Yazışma Adresi:

Nur Demirbaş
 Necmettin Erbakan Üniversitesi
 Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği
 AD, Konya, Türkiye
 Tel: +90 3322236926
 E-mail: ndemirbas76@hotmail.com

Geliş Tarihi: 01.02.2019
 Kabul Tarihi: 20.09.2019
 DOI: 10.18521/ktd.506915

Konuralp Medical Journal
 e-ISSN1309-3878
 konuralptipdergi@duzce.edu.tr
 konuralptipdergisi@gmail.com
 www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

İlköğretim Okulu ğretmenlerinde Tütün ve Tütün rnleri Kullanım Sıklığı: Konya rneği

ÖZET

Amaç: Dünya Sağlık rgt tütün içimini hastalıkların önde gelen nlenelir nedenlerinden biri olarak belirtmiştir. Her yıl tüm dünyada yaklaşık 7 milyon insan, sigara içilmesinin neden olduğu hastalıklardan dolayı hayatını kaybetmektedir. Çalışmamızda amacımız ilköğretim okulu ğretmenlerinde sigara içme sıklığını ve etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipteki bu analitik çalışma 2160 ilköğretim okulu öğretmeninde gerçekleştirildi. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini ve sigara içme durumlarını sorgulayan bir anket formu kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan öğretmenlerin yaş ortalaması 40,5±8,2 yaş (21-65), %53,7'si (n=1160) erkek, %46,3' (n=1000) kadın, %89,7'si (n=1937) evli idi. Tüm katılımcıların sigara içme sıklığı %36,7 (n=793) bulundu. İlk sigara içme yaşı ortalama 18,2±4,5 yıl, sigara içme süresi ortalama 18,5±8,5 yıl idi. Sigarayı bırakma sıklığı %28,8 bulundu. Sigara içme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha yüksekti (p<0,001). Öğretmenlerin %72,2'si (n=1560) her yönden davranışları ile topluma ve öğrencilerine rol model olduklarını belirtmekte ve %94,1'i (n=2032) kapalı alanda sigara içme yaşağını desteklemektedirler. Sigara içmeyenlerin %62,9'u (n=398), sigara içenlerin ise %19,8'i (n=98) yaşağın devam edip kapsamının genişletilmesini istemektedir (p<0,001).

Sonuç: Çalışmamızda bölgemizde çalışan öğretmenlerin sigara içme sıklığı %36,7 olarak bulunmuştur. Ergenlik dönemindeki öğrencilere sigara ve zararları hakkında eğitim verilirken sıklı iletişim içinde oldukları anne, baba ve ğretmenlerinde sigara kullanmayarak örnek olmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, ğretmen, ğrenci, Sigara içme Yaşağı

Frequency of Tobacco and Tobacco Products in The Primary and Secondary School Teachers: Case of Konya

ABSTRACT

Objective: World Health Organization (WHO) defines tobacco smoking as the leading preventable cause of diseases. Every year, nearly 7 million people lose their lives due to diseases caused by cigarette smoking in the world. In this study, we aimed to evaluate the frequency of smoking in the primary and secondary school teachers.

Methods: This cross-sectional study was performed in 2160 primary and secondary school teachers. A questionnaire form was used to question the sociodemographic characteristics and smoking status of the participants.

Results: The mean age was 40.5±8.2 years (21-65), 53.7% (n=1160) men, 46.3% (n=1000) women, 89.7% (n=1937) married. Of all the participants, the smoking frequency was 36.7% (n=793). The mean starting age of smoking was 18.2±4.5 years and smoking duration was 18.5±8.5 years in average. The frequency of quit ratio was 28.8%. The smoking frequency was higher in men than women (p<0.001). In this study, 72.2% (n=1560) of teachers stated that they are role models for the society and students with their behaviors in all respects and 94.1% (n=2032) of them support the smoking ban in the closed area. About the prohibition, 62.9% (n=398) of non-smokers and 19.8% (n=98) of smokers wanted to continue the ban and extend the content (p<0.001).

Conclusions: In our study, the smoking frequency of teachers working in our region was found to be 36.7%. While giving education to the students about smoking and their damage during their education, parents and teachers should be a good role model for the students by not smoking.

Keywords: Smoking, School Teacher, Students, Smoke-Free Policy.

GİRİŞ

En büyük halk sağlığı sorunlarından biri olan tütün ve tütün ürünleri kullanımı her yıl dünyada 7 milyondan fazla insanın ölümüne neden olmaktadır. Bu ölümlerin % 90'ından fazlası doğrudan tütün kullanımının bir sonucu olarak meydana gelirken, kalan %10'u sigara içmeyenlerin pasif olarak sigara dumanına maruz kalmasıyla olmaktadır. DSÖ verilerine göre dünyada 2013 yılında yetişkinlerde sigara içme prevalansı %21'dir (1,2).

Sigara kullanımı genellikle ergenlik döneminde başlar ve devam eder. Sigara içmeye başlamada bireysel özellikler, sosyoekonomik durum, medya ve reklamlar, sosyal destek eksikliği, akran ve aile fertlerinin etkilerini içeren çok çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (3,4). Gençler ve çocuklar gün içerisinde zamanlarının çoğunu okulda geçirmektedirler. Öğrencilerle neredeyse her gün iletişimde bulunan öğretmenler öğrenciler üzerinde her alanda önemli bir etki yaratabilmektedirler. Öğretmenler, gençlere rol model ve fikir liderleri olarak hizmet etmektedirler. Öğretmenlerle ilişki, gençler arasında sigara kullanımını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Öğretmenleriyle iyi ilişkileri olan öğrencilerin sigara ve uyuşturucu kullanma olasılığı daha düşüktür. Ortaokul öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada, öğrencilerin evde ebeveynlerinin ve okulda öğretmenlerinin sigara içmeleri nedeniyle sigara içmeye erken yaşlarda başladıkları tespit edilmiştir (3).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması'na göre (KYTA) Türkiye'de toplam olarak 14,8 milyon kişi (%27,1) tütün ürünü kullanmaktadır. Tütün kullanım sıklığı erkeklerde (%41,5) kadınlara göre (%13,1) daha yüksektir. Tütün ürünü kullananların %94,8'i sigara içmekte olup, sadece %0,8 kadarı nargile kullanmaktadır (5).

Daha önce yapılan araştırmalarda ülkemizdeki öğretmenlerde sigara kullanma sıklığı yaklaşık %38,0-42,7, (erkeklerde %30-40, kadın öğretmenlerde %20-30) olarak tespit edilmiştir (6-8) Ülkemizde son yıllarda sigara ve zararları hakkında yapılan aktif eğitim ve bilinçlendirme çalışmaları, kapalı alanlarda sigara içme yasağı gibi uygulamalar, sigara kullanımının azalması ile ilgili belli mesafeler alınmasını sağlamıştır. Bu çalışmada gençlerin eğitiminde rol oynayan ve onlara örnek olan ilköğretim okullarında görev yapan öğretmenlerin sigara içme durumları ile sigara içme yasağına uyumlarını saptamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Evreni:

Kesitsel tipteki bu analitik çalışma 2160 ilköğretim okulu öğretmeninde yapıldı. Çalışmanın evrenini 2017-2018 Eğitim Öğretim yılı içerisinde ilimiz merkez ilçelerinde bulunan ilköğretim okullarında öğretmenlik yapan yaklaşık 22000 öğretmen oluşturmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda öğretmenlerin sigara içme sıklığı % 40 bulunduğu

ve hedef kitledeki birey sayısı bilindiği için $(n \cdot t^2 \cdot p \cdot q) / [d^2 \cdot (n-1) + t^2 \cdot p \cdot q]$ formülü kullanılarak %95 güven aralığı ve %5 hata payı ile 2151 kişiye ulaşılması planlanmıştır. Milli Eğitim Müdürlüğü personel şubesinden alınan kayıt sicil numarası listesine göre %10 sistematik örneklem kullanılarak 2151 öğretmene ulaşılması hedeflendi. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul kararı alındı, daha sonra Konya Valiliği ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü oluru alındı. Katılımcılara çalışmanın amacı anlatılarak sözlü onamları sağlandı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, anketi tam olarak doldurmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmanın etik izni çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 2018/1630 tarih ve sayı numarası ile alınmıştır.

Anket formu: Bu çalışmada, katılımcılara literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından hazırlanan bir anket uygulandı. Anketin ilk bölümünde katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, kaç yıldır çalıştığı, okulda hangi görevde olduğu, hedef kitle (davranışları ile örnek olduğu çocuk ve genç erişkinlerle) ile aktif iletişim varlığı gibi sosyodemografik özellikleri, ikinci bölümde tütün ve tütün ürünleri kullanma durumu, bağımlılık derecesi ve tütün ürünlerinin yasaklanması ile ilgili yasa hakkındaki düşünceleri sorgulandı. Halen sigara içenlere Fagerström Nikotin Bağımlılık testi uygulandı. Anket formu araştırmacılar tarafından tespit edilen katılımcıya çalıştığı okula çalışma saatleri içinde verilmiş, kendisi doldurduktan sonra geri toplanmıştır.

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT):

Bu test Fagerström tarafından 1989 yılında sigaraya olan fiziksel bağımlılığın derecesini saptamak amacıyla geliştirilmiştir (9). Altı maddelik ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2004 yılında Uysal ve ark. tarafından yapılmıştır ve ölçekten alınan puanın artışı sigara bağımlılığının yüksek olduğunu göstermektedir (10). FNBT 6 sorudan oluşmakta olup elde edilen toplam puanlara göre nikotin bağımlılığı çok az (0-2 puan), az (3-4 puan), orta (5 puan), yüksek (6-7 puan), çok yüksek (8-10 puan) şeklinde beş grupta derecelendirilmektedir.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Frekanslar, ortalama, standart sapma, ortanca, min ve maksimum değerleri hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik yapıdaki verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

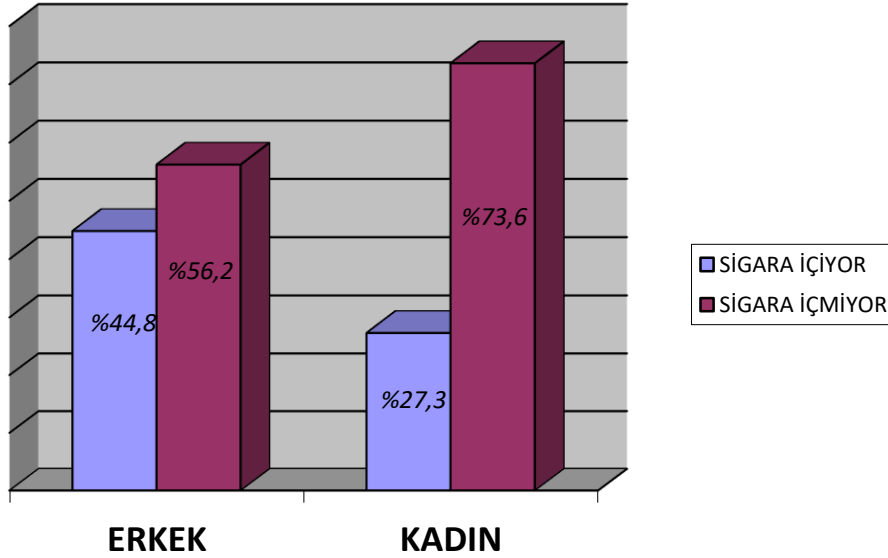
Çalışmamıza katılan 2160 öğretmenin %53,7'si (n=1160) erkek, %46,3'ü (n=1000) kadın, %89,7'si evli, yaş ortalaması $40,5 \pm 8,2$ yaş (21-65) idi (Tablo1).

Tablo 1. Katılanların sosyodemografik özellikleri

Parametreler	n	%
Cinsiyet		
Erkek	1160	53,7
Kadın	1000	46,3
Medeni durum		
Evli olanlar	1937	89,7
Evli olmayanlar	223	10,3
Masa başı görevinde misiniz?		
Hayır	1967	91,1
Evet	193	8,9
Yönetici pozisyonunda mısınız?		
Hayır	1880	87,0
Evet	280	13,0
Hedef kitle ile aktif iletişim var mı?		
Hayır	43	2,0
Evet	2117	98,0
Halkla iç içe çalışıyor musunuz?		
Hayır	1232	57,0
Evet	928	43,0

Katılımcıların %48,4'ü (n=1045) hiç sigara içmemiş, %36,7'si (n=793) halen sigara içiyor ve %14,9'u (n=322) sigarayı bırakmıştır. Erkek öğretmenlerin sigara içme sıklığı %44,8 (n=520) iken, kadın öğretmenlerin %27,3 (n=273) idi. Erkek cinsiyette olmak kadınlara göre sigara içme olasılığını 2,5 kat daha fazla artırmaktadır

[OR=2.589, %95 CI; (1.625-4.125)] (p<0.001) (Şekil 1). Katılanların tütün ve tütün ürünlerini kullanma özellikleri Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir. Sigara içen ve bırakan katılımcıların %46,1'inin (n=514) sigaraya başlama yaşı 15-19 yaş arasında olduğu belirlenmiştir.

**Şekil 1.** Cinsiyetlere göre sigara içme durumu**Tablo 2.** Katılanların tütün ve tütün ürünlerini kullanma özellikleri

Parametreler	Tütün ve Tütün Ürünlerini Kullanma Sıklığı					
	Hiç kullanmayan		Halen kullanan		Bırakanlar	
	n	%	n	%	n	%
Sigara	1045	48,4	793	36,7	322	14,9
Nargile	1745	80,9	149	6,8	266	12,3
Puro	2014	93,2	78	3,6	68	3,2
Pipo	2093	96,9	31	1,4	36	1,7
Çiğneme tütün	2137	98,9	12	0,6	11	0,5

*Satır yüzdesi alınmıştır.

Tablo 3. Katılanların bazı parametrelerinin ortalama değerleri

Parametreler	Ortalama±SD*	Minimum	Maksimum
Yaş	40,5±8,2	21	65,0
Meslekte çalışma süresi	16,4±8,1	1,0	43,0
İlk sigara içme yaşı	18,6±4,5	5,0	40,0
Kaç yıldır sigara içiyor (Yıl)	19,6±8,7	1,0	46,0
Günde kaç tane sigara içiyor	14,5±6,8	1,0	50,0
Fagerstrom puanı	2,8±2,3	0	10,0
Paket yıl	35,1±27,8	1,0	164,0

Çalışmamıza katılan ilköğretim okulu öğretmenlerinin %52,8'i (n=1141) eve gelen konuklarının kendilerinden izin alarak sigara içtiğini, %34,3'ü (n=740) konuklarının evde sigara içmediğini ifade etmişlerdir. Sigara içen öğretmenlerin %23,2'si (n=184) konuklarının evde sigara içmesine izin vermezken, sigara içmeyen öğretmenlerin %56,4'ü (n=556) izin vermemektedir (p<0,001). Tüm katılımcıların %35,1'inin (n=757) evlerinin hiçbir yerinde sigara içilmezken, %49,7'sinin (n=1074) sadece mutfak veya balkonlarında sigara içilebildiği tespit edilmiştir. Sigara içen öğretmenlerin %64,6'sı (n=512) evde sadece mutfak ve balkonda sigara içtiğini, % 16,8'i (n=133) evde sigara içmediğini belirtmişlerdir (p<0,001). Öğretmenlerin %85,0'ünün (n=1836) çalıştıkları okullarda kapalı alanlarda sigara içilmezken, %9,7'sinin (n=209) çalıştığı okulda

sigara içilmesi için ayrılmış özel bir bölüm bulunduğunu söylemiştir.

Çalışmamıza katılan ilköğretim okulu öğretmenlerinin %72,2'si sigara ile ilgili topluma ve özellikle öğrencilerine rol model olduklarını belirtmektedirler. %94,1'i kapalı alanda sigara içme yasağını desteklerken %67,2'si yasağın aynen devam etmesini ve %23,0'ı yasağın kapsamının daha da genişletilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Sigara içmeyenlerin %62,9'u, sigara içenlerin ise %19,8'i yasağın devam edip kapsamının genişletilmesini istemekteydi (p<0,001). Tütün kontrol yasasının uygulamaya geçtiği tarihi (19 Temmuz 2009) öğretmenlerin sadece %25,4'ü, sigara bırakma danışma hattı telefon numarasını (Alo 171) ise %70,7'si doğru olarak bilmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Sigara içme davranışları, bırakma girişimleri ve yasaklarla ilgili tutumlar

PARAMETRELER	n	%
Sigara içme/içmeme bakımından toplum için rol model misiniz?		
Evet	1560	72,2
Hayır	600	27,8
Kapalı alanda sigara içme yasağını destekliyor musunuz?		
Hayır	128	5,9
Evet	2032	94,1
Kapalı alanda sigara içme yasağı konusunda ne düşünüyorsunuz?		
Yasak aynen devam etmeli	1452	67,2
Kapsamı daha da genişletilmeli	496	23,0
Biraz esneklik gösterilmeli	176	8,1
Yasak tamamen kaldırılmalı	36	1,7
Tütün kontrol yasası hangi tarihte uygulanmaya başladı?		
03 Ocak 2006	286	13,2
19 Mayıs 2008	707	32,7
19 Temmuz 2009*	548	25,4
1 Mayıs 2010	193	8,9
Bilmiyorum	426	19,7
Sigara bırakma danışma hattı telefon numarası hangisidir		
Alo 112	125	5,8
Alo 155	11	0,5
Alo 171**	1527	70,7
Alo 181	131	6,0
Alo 184	127	5,9
Fikrim yok	239	11,1
19 Temmuz 2009* doğru cevap		
Alo 171** doğru cevap		

TARTIŞMA

Ölnebilir mortalite nedenlerinden biri olan tütün ve tütün ürünleri kullanımı tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir toplumsal sorundur. Türkiye'de yaklaşık 14,5 milyon yetişkin ile 250 bin çocuk tütün ürünü kullanmakta ve her yıl 83 bin kişi sigara kaynaklı nedenlerle yaşamını kaybetmektedir (5). Çalışmamızda çocukların en çok etkilendikleri dönemde onlara rol model olan ilköğretim okulu öğretmenlerinin sigara içme sıklığı ve sigara yasağına uyum durumlarını araştırdık.

Bölgemizdeki çeşitli ilköğretim okullarındaki 2160 öğretmenin katıldığı çalışmamızda öğretmenlerin sigara içme sıklığı %36,7, erkek öğretmenlerin sigara içme sıklığı %44,8 ve kadın öğretmenlerin sigara içme sıklığı %27,3 bulundu. Dünyanın çoğu ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de erkeklerin sigara kullanım sıklığı kadınlardan daha fazladır. Erkeklerin sigara kullanım sıklığı 2014-2016 yılları arasında azalırken kadınlarda bu sıklık giderek artmaktadır (5). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması'na göre Türkiye'de sigara kullanma sıklığı toplam olarak %27,1 (erkeklerde %41,5, kadınlarda %13,1) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise erkek öğretmenlerde sigara içme sıklığının genel toplumdaki sıklığa benzediği, ancak bayan öğretmenlerde tam tersi yüksek olduğu görülmektedir. Bayan öğretmenler toplumun genelindeki bayanlara göre hem eğitim düzeyi yüksek, hem de sosyal statü olarak daha iyi durumda olup toplum baskısını daha az hissetmektedir ve bu durum sigara içme sıklığının yüksekliğini açıklayabilir. Kutlu ve arkadaşlarının 2007'de bölgemizdeki lise öğretmenlerinde yaptıkları çalışmalarında sigara içme sıklığını %42,7 olarak bulmuşlardır (6). İlimiz ilköğretim okullarında yapılan bir başka çalışmada öğretmenlerin sigara içme sıklığı %36,2 olarak bulunmuş, erkek öğretmenler arasında sigara içme sıklığı (%42,5) kadın öğretmenlere (%29,5) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (12). Son 10 yılda bölgemizdeki öğretmenlerin sigara içme sıklığı %42,7'den %36,7'ye gerilemiştir. Bunun nedeni 19 Temmuz 2009 tarihinde yürürlüğe giren 5727 sayılı kanun ile daha önceki yasağın kapsamı genişletilerek, kapalı alanlarda sigara içilmesinin yasaklanması, yeni nesil öğretmenlerin tütün ve tütün ürünlerinin zararları konusunda daha bilinçli olmasından kaynaklanabilir.

4207 sayılı kanuna uyum durumunu inceleyen Fidan ve arkadaşları, Afyon ilinde öğretmenlerin sigara içme oranını %32,5 olarak saptamışlardır (13). Bursa ilinde 2010'da öğretmenlerde yapılan başka bir çalışmada ise erkek öğretmenlerin %33,6'sı sigara içerken, kadın öğretmenlerin %25,4'ü sigara içmekteydi (7). Urfa ilinde ilköğretim öğretmenlerinde yapılan bir çalışmada öğretmenlerin %29,1'inin sigara içtiği saptandı. Erkek öğretmenlerde sigara içme sıklığı

(%35,5) kadın öğretmenlere (%18,5) göre yüksekti (14). Türkiye'deki öğretmenlerde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki sigara içme sıklığının bunlarla benzer olduğu görülmüştür. Görülen bazı farklılıkların bölgesel ve zamansal değişimlerden ve çalışmalar arasındaki metodolojik yöntemlerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Malezya'da 495 öğretmenin katıldığı bir çalışmada sigara içme sıklığı %7,8 bulunmuş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu ve aylık gelir düzeyinin sigara içme sıklığını etkilediği tespit edilmiştir (15). Dünya genelinde 31 ülkede yapılan küresel okul personel anketi sonuçlarına göre öğretmenlerde sigara içme sıklığı %15-19 olarak bulunmuştur (16). Ülkelere göre öğretmenlerde sigara içme sıklığına baktığımızda yapılan çalışmalarda Japonya'da %44,7 (2000), İspanya'da %37,2, İtalya'da %32,5 (2003), Hindistan'da (2013) %14,5, Tunus'ta %17,8, Bangladeş'de (2011) %17 ve Suriye'de (2000) %52,1 olduğu görülmüştür (17-20). Bizim çalışmamızda ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda öğretmenlerde sigara içme sıklığı, bazı Avrupa ülkelerindeki sigara içme sıklığına benzerken, Hindistan, Tunus ve Bangladeş'ten daha yüksektir. Bu durum kültürel farklılıklar ve gelişmişlik düzeyine bağlı olması yanında dünyadaki sigara içme oranlarını sınıflandıran DSÖ'nün bulguları ile de uyumlu görünmektedir.

Çalışmamıza katılan öğretmenlerin ilk sigara içme yaş ortanca değeri 18 yaş idi ve sigara içenlerin yaklaşık yarısı sigaraya 15-19 yaşları arasında başlamıştı ve bağımlılık düzeyleri düşüktü. Kutlu ve Çivi'nin yaptığı çalışmada sigaraya başlamada en küçük yaş 10, en büyük yaş 40, ortanca değer 18 yaş idi. Fagerström bağımlılık derecesi ortanca değeri 3 olup, sigara içenlerin %73,7'si çok az ve az bağımlılık düzeyinde yer alıyordu (6). Çoşkun ve ark. çalışmasında sigaraya başlama yaşı erkeklerde 20,5 yaş, kadınlarda 21,5 yaş olarak bulunmuştur. Fagerström bağımlılık puanı ortalaması erkeklerde kadınlardan daha yüksek idi (7). Bu sonuçlara göre öğretmenlerin büyük çoğunluğunda sigaradaki nikotinin fiziksel bağımlılık düzeyinin düşük olması, sigara bırakma tedavisinde davranışsal tedavi yaklaşımlarının daha etkili olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda sigara içen öğretmenlerin büyük bir kısmı evde sadece mutfak ve balkonda sigara içiyor ve çalıştıkları okullarda kapalı alanlarda sigara içilmiyordu. Öğretmenlerin yarısından fazlası yasağın aynen devam etmesini desteklemekteydi. 2006 yılında yapılan bir araştırmada sigara içen öğretmenlerin %65,3'ünün evlerinde de sigara içtikleri ve %98,6'sının içtikleri sigaranın çocuklarına zarar verdiğini bildikleri bulunmuştur (13). Başka bir çalışmada ise öğretmenlerin %96,5'i sigara içmeyerek çevrelerine örnek olmaları gerektiğini kabul etmekteydi (14). Yine 2010 yılında yapılan çalışmada bizim

çalışmamıza benzer şekilde sigara içen öğretmenlerin %95,9'u iç mekânlarda sigara içmez iken %38,8'i tütün yasasını desteklemekteydi. Sigara içmeyen öğretmenlerin ise %91,3'ü yasayı destekliyordu (7). Ülkemizde tütünle mücadele amacıyla çıkarılan yasalar ve artan konuyla ilgili eğitimler yıllar içinde etkisini artarak göstermektedir.

Düşük ve orta gelir düzeyli 62 ülkeyi kapsayan bir çalışmada okul çalışanları ve öğretmenlerin sigara içmesinin tüm gençler arasında sigara içme sıklığını arttırdığını bulmuşlardır. Özellikle bayan öğretmenlerin sigara içmesinin kız öğrencileri daha çok etkilediği görülmüştür (21). Okul bölgesinde öğretmenlerin sigara içilmesinin yüksek düzeyde görünmesi, öğrenciler arasında sigara içme olasılığını 2 kat artırmaktadır (22). Öğrencilerin öğretmenleriyle ilişkileri sigara içimi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Öğretmenlerle çok iyi ilişkilere sahip olan öğrencilerin sigara içme sıklığı daha az olarak bulunmuştur (23,24). Öğretmenlerin sigara kullanım durumları ile sigaraya karşı tutumları ve

tavırlarının, öğrencilerin sigaraya başlamalarını önlemede derslerde verilen sigara ile ilgili bilgilerden daha etkili olduğu düşünülmektedir. Gençlere en kolay ulaşabilecek grup olan öğretmenler, sigaraya başlama oranının düşürülmesinde önemli rol oynamaktadır.

Sonuç olarak bölgemizdeki ilköğretim okulu öğretmenleri arasında sigara içme sıklığı toplum ortalamasına göre daha yüksek bulunmuştur. Öğretmenlerin %72'si toplum ve öğrenciler için rol model olduklarının bilincinde olup okulda ve kapalı mekânlarda sigara içme yasağına uymakta ve yasağı destek olmaktadır. Ergenlik dönemindeki öğrencilere sigara ve zararları hakkında eğitim verilirken sıkı iletişim içinde oldukları anne, baba ve öğretmenlerinde sigara kullanmayarak örnek olmaları gerekmektedir. Kapalı alanlarda ve özellikle okullarda sigara içimini kontrol altına almak için uygulamaya konulan önlemlere uyum sağlanmalı, tütün ürünlerinin zararları ile ilgili eğitimlerin artırılması ve sigarayı bırakmak isteyenler için gerekli danışmanlıkların verilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2015: Raising Taxes On Tobacco. 2015.
2. Centers for Disease Control and Prevention [CDC] Smoking and Tobacco use. Data and statistics. CDC. (2017). Available at https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/index.htm
3. Kwamanga DH, Odhiambo JA, Amukoye EI. Prevalence and risk factors of smoking among secondary school students in Nairobi. East Afr Med J 2003;80(4):207-12.
4. Roohafza H, Heidari K, Omidi R, et al. Adolescent perception on school environment and smoking behavior: analysis of isfahan tobacco use prevention program. Int J Prev Med 2014;5(S):139-45.
5. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2012. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. http://www.halksagligiens.hacettepe.edu.tr/KYTA_TR.pdf. Erişim tarihi: 23.10.2018.
6. Kutlu R, Çivi S. Konya İli Lise Öğretmenlerinin Sigara İçme Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. Kor Hek 2007;6(4):273-8.
7. Coşkun F, Karadağ M, Ursavaş A, Ege E. Smoking Habits of the Teachers and Their Opinion About the New Law. Solunum Derg. 2010;12(3):119-24.
8. Konan N. İlköğretim Okulu Ve Lise Öğretmenlerinin Sigara İçme Alışkanlıkları. Sosyal Bilimler Dergisi 2012;4:2: 74-98
9. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. J Behav Med 1989; 12: 159- 82.
10. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ Ç ve ark. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. Tuberk Toraks 2004; 52: 115-21
11. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic: Warning about the Dangers of Tobacco. Geneva: World Health Organisation, www.who.int/tobacco/publications/gender/women_tob_epidemic/en/ erişim tarihi: 15.10.2018
12. Marakoğlu K, Erdem D, Çivi S. Konya'da ilköğretim Okullarındaki Öğretmenler Arasında Sigara İçme Durumu. Toraks Dergisi 2007; 8(1): 37-40.
13. Fidan F, Sezer M, Demirel R ve ark. Öğretmenlerin Sigara İçme Durumu ve Sigara Yasağı Karşısındaki Tutumları. Toraks Dergisi 2006; 7(3): 196-199.
14. Gencer M, Ceylan E, Yengil E, Ethemoglu G. Şanlıurfa'da İlköğretim Okulu Öğretmenlerine Uygulanan Sigara Anket Sonuçları. Akciğer Arşivi 2007; 8: 5-9.
15. Al-Naggar RA, Jawad AA, Bobryshev YV. Prevalence of Cigarette Smoking and Associated Factors among Secondary School Teachers in Malaysia. Asian Pacific J Cancer 2012;13(11):5539-43.
16. Warren CW. The Global School Personnel Survey: A Cross-Country Overview. Tobacco Control 2006;15:20-30.
17. Savadi P, Wantamutte AS, Narasannavar A. Pattern of tobacco use among primary school teachers in Belgaum city, India - A cross sectional study. Global Journal of Medicine and: Public Health. 2013;2(4):1-6

18. Harrabi I, Maatoug JM, Belkacem M et al. Profile of tobacco use among the teachers of Sousse. *Ann Cardiol Angeiol.* 2011;60(2):92-96.
19. Rahman MM, Karim MJ, Ahmad SA et al. Prevalence and determinants of smoking behaviour among the secondary school teachers in Bangladesh. *Int J Public Health Res, Spec.* 2011. 25–32.
20. Maziak W, Mzayek F, Al-Moushareff M. Smoking behaviour among schoolteachers in the north of the Syrian Arab Republic. *East Mediterr Health J.* 1999;6(2–3):352–358.
21. Nikaj S, Chaloupka F. School personnel smoking, school-level policies, and adolescent smoking in low- and middle-income countries. *Tob Control* 2016;25(6):664-670.
22. Escario JJ, Wilkinson A V. Visibility of smoking among school-teachers in Spain and associations with student smoking: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2018;8(1):1–8.
23. Oshi SN, Oshi DC, Weaver S, et al. A School-Based Study of the Influence of Students Relationship with Teachers on Their Cigarette Smoking Behaviour in Jamaican. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:7–12.
24. Lovato CY, Zeisser C, Campbell HS, et al. Adolescent smoking: effect of school and community characteristics. *Am J Prev Med.* 2010;39(6):507-514.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Enver Bozdemir¹

¹Düzce Üniversitesi İşletme Fakültesi
Sağlık Yönetimi Bölümü, Konuralp
Yerleşkesi Düzce, Türkiye

Yazışma Adresi:

Enver Bozdemir
Düzce Üniversitesi İşletme Fakültesi
Sağlık Yönetimi Bölümü, Konuralp
Yerleşkesi Düzce, Türkiye
E-mail: enverbozdemir@duzce.edu.tr
Tel: +90 (380) 542 13 70/3875.

Geliş Tarihi: 10.01.2019
Kabul Tarihi: 10.12.2019
DOI: 10.18521/ktd.511332

Bu çalışma 11-13 Ekim 2018
tarihleri arasında Bodrum/
Muğla'da düzenlenen "2.
Uluslararası 12. Ulusal Sağlık ve
Hastane İdaresi Kongresinde"
sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Özel Hastanelerde Hekimlik Hizmet Alımı Uygulamasının Mali Açından Analizi

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı özel hastanelerin işgücü temini kapsamında hekimlerden hizmet almalarının maliyet açısından avantajlı olup olmadıklarını ve buna karşın hizmeti sunan hekimlerin ekonomik, hukuki ve vergi açısından avantajlı olup olmadıklarının analizini yapmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada özel hastanelerin hekimleri bağımlı çalıştırmaları veya bağımsız dışardan işgücü temini kapsamında hizmet alımı şeklinde fayda sağlamları durumunda maliyet açısından Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyet gösteren bir hekimin vaka analizi yapılmıştır.

Bulgular: Bir hekimin bir hastanede ücret karşılığında çalışması durumunda aylık net kazanç 15.862,64 TL, 4/a kapsamında SGK ödemesi yıllık 59.363,46 TL, vergi ödemesi yıllık 84.076,37 TL bulunmuştur. Fatura düzenlenmesi durumunda diğer fırsat kazançları da dikkate alarak yapılan hesaplama göre aylık net 15.087,73 TL kazanç, 4/b kapsamında SGK ödemesi yıllık 7.294,44 TL ve vergi ödemesi yıllık 98.020,00 TL olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Buna göre özel hastanelerin normal çalışma süreleri dikkate alındığında hekimlik hizmet alım durumunda hem maliyet hem de hukuki açıdan daha avantajlı olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın bir hekimin fatura düzenleyerek hizmet sunmasının ücret karşılığı çalışması durumuna göre daha az kazanç sağladığı tespiti yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hekimlik Ücreti, Hizmet Alımı, Mali Analiz

A Case Study from Financial Perspective of Physician Service Purchase Application in Private Hospitals

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to analyze whether the private hospitals are advantageous in terms of costs in terms of receiving services from the physicians within the framework of the labor force and despite that, to analyze whether doctors who provide services, are advantageous in terms of economic, legal and tax.

Methods: In this study, was conducted case analysis of a physician operating in the field of anesthesia and reanimation in terms of cost in the case that physicians of private hospitals are dependent on their employers or if they benefit in the form of service procurement within the framework of labor force from independent external sources.

Results: In the event that a physician works in a hospital for a fee, the monthly net income is 15.862,64 TL, in the scope of 4/a SGK payment is 59.363,46 TL annually and the tax payment is 84.076,37 TL annually. In the event that the invoice is issued, according to the calculation of other opportunities, the monthly net income is 15.087,73 TL, in the scope of 4/b SGK payment is 7,294.44 TL annually and tax payment is 98.020,00 TL annually.

Conclusions: Accordingly, taking into account the normal working hours of private hospitals, it was determined that receiving medical services was more advantageous both in terms of cost and legal aspect. On the other hand, it was determined that a physician rendered an invoice and provided less profit than if he/she provided services.

Keywords: Physician Fee, Service Purchase, Financial Analysis..

GİRİŞ

Günümüzde sağlık sektöründeki işletmeler, esas faaliyetlerini gerçekleştirebilmek için yardımcı hizmet ve üretim faaliyetlerini dış kaynak kullanarak hizmet alımı şekli giderek yaygınlaşmaktadır. Sağlık işletmeleri dış kaynak kullanımı sayesinde, kendilerine rekabet avantajı sağlayan temel yetenekleriyle ilgili işlerin dışındaki tüm işleri, başka işletmelere yaptırmak suretiyle, hem maliyetleri düşürerek kaynak tasarrufu sağlamakta, hem yapı olarak küçülmekte ve hem de kendilerini uzmanlık alanlarına yoğunlaştırma fırsatı bulmaktadırlar.

Bu doğrultuda sağlık kuruluşları, temel yetenekleri olan muayene, teşhis ve tedavi hizmetlerine odaklanırken temel yetenekleri dışındaki destekleyici hizmetler olan yemek, temizlik, güvenlik, veri girişi, danışma, hasta kabul, çamaşırhane vb. ile yardımcı tıbbi hizmetlerden olan mikrobiyoloji, biyokimya, radyoloji, nükleer tıp, vb. hizmetleri ise dış kaynak kullanımıyla yürütmektedir (Bozdemir ve Öcel, 2016:1052) İşletmeleri dış kaynak kullanımına iten nedenler maliyetlerin azaltılması, hizmet kalitesinin artırılması ve teknolojik yeniliklerin takip edilmesidir (Gözüküçük ve Çelik, 2012:19).

Özel hastanelerin yardımcı hizmet üretim unsurlarını dış kaynaktan temin etmenin yanısıra esas faaliyet konularına giren muayene, teşhis ve tedavi hizmetlerini de (Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanı gibi) dış kaynak kullanarak gerçekleştirdikleri görülmektedir. Bu kapsamda faaliyet gösteren hekimlerden alınan hizmetin niteliği fatura düzenlenerek yapıldığı için bu durum “hekimlik iş gücü” hizmet alımı şeklindedir. Hekimlerin sunmuş oldukları faaliyetlerden dolayı fatura düzenleyebilmeleri için herhangi bir sağlık kuruluşuna hizmet akdi ile bağımlı olarak çalışmaksızın kendi nam ve hesaplarına ya serbest meslek faaliyeti ya da herhangi bir şirket ortağı olmaları gerekir.

Bu durumda özel sağlık işletmeleri hizmet akdi ile hekim çalıştırmak yerine bu hizmeti dış kaynak kullanarak temin etmesinin işletmeler açısından maliyet avantajının olup olmadığı veya hukuki sorumluluk açısından daha mı avantajlı? olup olmadığı gibi sorular akla gelmektedir. Bir diğer bakış açısı olarak bir hekimin bir işletmeye bağımlı olarak çalışmak yerine bağımsız sözleşmeye istinaden hizmet sunulmasının ekonomik açıdan daha mı avantajlı? olup olmaması durumu çalışmamızın içeriğini oluşturmaktadır.

Çalışmanın amacı, özel hastanelerin işgücü temini kapsamında hekimlerden hizmet almalarının maliyet açısından avantajlı olup olmadıklarını ve buna karşın hizmeti sunan hekimlerin ekonomik, hukuki ve vergisel açıdan avantajlı olup olmadıklarının analizini yapmaktır. Bu kapsamda Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyet gösteren bir hekimin bir hastanede ücret karşılığı çalıştırılması ile şirket ortağı olarak

bağımsız hizmet alımı uygulamasının ekonomik, vergisel ve sosyal güvenlik primleri karşılaştırması yapılacaktır.

Özel hastanelerle sözleşme kapsamında fatura veya serbest meslek makbuzu (SMM) düzenleyerek hizmet sunan hekimler için bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu sorunların bazıları işgücü temini kapsamında sunulan hizmetlerin ifasında Katma Değer Vergisi (KDV) oranı ne olacaktır? Bu KDV’den tevkifat yapılacak mıdır? Hekimler sosyal güvenlik açısından hangi madde hükmüne göre sigortalı sayılacaklar? gibi sorular akla gelmektedir.

6552 sayılı Torba Kanununun 46. maddesi ile 5510 sayılı Genel Sağlık Sigortası Kanununun 64. maddesi 2. fıkrasına “sağlık hizmeti sunucuları, Kuruma bildirmiş oldukları hekimlerden sözleşme kapsamı branşlarda fiilen hizmet sunanlar tarafından verilen sağlık hizmetlerini, Kurumca belirlenen istisnalar hariç olmak üzere ve Kurum mevzuatına uygun olarak fatura edebilirler. Aksi takdirde, bu faturalara ait tutarlar Kurumca karşılanmaz.” diye bir ekleme yapılmıştır.

Hekimler tarafından sunulan hizmet bedelleri ise Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ile sözleşmeli özel sağlık hizmeti sunucularının, sözleşmeyle çalıştırdıkları hekimlerden fatura karşılığı hizmet alımı yaparak ve bir iş sözleşmesine tabi olmamakla birlikte hekimlerden fatura karşılığı hizmet alımı yaparak genel sağlık sigortası kapsamındaki kişilere verdiği sağlık hizmetlerinin bedeli SGK tarafından karşılanmaktadır (SGK, 2015/19 Genelgesi).

Buna göre Özel Sağlık Kuruluşunun faturasının SGK tarafından ödenebilmesinin şartı; SGK ile sözleşmeli sağlık kurumunda görev yapan SGK’ye bildirim yapılmış hekim olacak ve hekim fiilen yani bizzat o özel hastane bünyesinde sunduğu sağlık hizmetini fatura edebilmesidir (Şen, 2015:8).

Ayrıca SGK ile anlaşmalı olan özel hastaneler veya özel üniversite hastaneleri (vakıf üniversitesi hastaneleri) 23/05/2015 tarihinde 6645 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanununun 49. maddesi ile 5510 Sayılı Kanuna eklenen 10. ek madde kapsamında hekimlerden fatura karşılığı hizmet alımı yapabilmektedir.

Buna göre “şirket ortağı olan veya mesleğini serbest olarak icra eden hekimler ile tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olan kişiler, özel hukuk kişileri ve/veya vakıf üniversitelerine ait sağlık kurum ve kuruluşları bünyesinde hizmet vermeleri hâlinde sözleşmelerinde aksine bir hüküm bulunmadıkça bu Kanunun 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendi kapsamında sigortalı sayılır. Ancak, bu maddenin yayımı tarihinden önce 4 üncü maddenin birinci fıkrasının (a) bendi kapsamında sigortalı olarak çalışılan

sürelere ilişkin haklar saklıdır.” hükmü yer almaktadır.

Özel hastanelerdeki hekimlik hizmet alımlarıyla ilgili bazı sorunlar yer almaktadır. Bunlar SGK açısından hangi sigorta güvencesi kapsamında sayılacakları, KDV oranının kaç olacağı ve KDV tevkifatının yapılıp yapılmayacağı konusu uygulamada bazı farklılıklara neden olmaktadır.

SGK açısından; Şirket ortağı olan veya serbest çalışan doktorlarla uzman doktorlar, özel hukuk kişileri veya vakıf üniversitelerine ait sağlık kurum ve kuruluşları bünyesinde hizmet vermeleri halinde sözleşmelerinde aksine hüküm bulunmadıkça kendi adına bağımsız çalışanlar kapsamında 4/b kapsamında sigortalı sayılacaktır.

KDV oranı açısından; Özel hastane ile hekim arasında yapılan sözleşmeye istinaden hekimin sunmuş olduğu hizmet bedeli “işgücüne dayalı hizmet alımı” kapsamında değerlendirilmelidir. Bu durumda KDV uygulamasında her türlü işgücüne dayalı hizmetin ifasında KDV oranı %18 olarak uygulanmaktadır. Ancak sağlık hizmetlerinde KDV oranı ise %8 olarak uygulanmaktadır. Bu durumda KDV uygulaması açısından hizmetin çeşidi işgücü içeriği ise sağlık hizmetinin olması nedeniyle düzenlenecek faturada hangi KDV oranının kullanılacağı karmaşası vardı.

Hekimlerin ortağı olduğu şirketleri üzerinden sundukları sağlık hizmetlerinde fatura yada Serbest Meslek Makbuzu (SMM) düzenleyerek hizmet vermesinin önündeki yasal çelişki Bakanlar Kurulu tarafından 24.11.2016 tarihinde 2016/9542 Bazı Mal ve Hizmetlere Uygulanan Katma Değer Vergisi Oranları ile Özel Tüketim Vergisi Oranlarının Yeniden Belirlenmesi Hakkında Karar ile ortadan kaldırılmıştır.

Buna göre, “doktorların şirket kurarak fatura karşılığı özel hastanelere verdikleri hekimlik, teşhis, tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinde KDV oranı %18’den %8’e indirilmiştir. Sağlık hizmeti verilirken konaklama ve/veya servis hizmetleri sağlanarak sağlık hizmetinin verilmesi durumunda faturada sağlık, konaklama ve ulaşım diye ayırmadan hepsine %8 KDV uygulanabilir (İSMMMO, 2014:22).

KDV Tevkifatı açısından; Şirketler aracılığıyla özel sağlık kuruluşlarında hekimler tarafından sunulan sağlık hizmetleri “iş gücü kiralaması” olarak kabul edildiği için hesaplanan KDV’nin, 9/10 oranında tevkifat yapılması gerekmektedir.

Ancak KDV tevkifatı, 15/02/2017 tarihli ve 29980 nolu Resmi Gazetede Yayımlanan Katma Değer Vergisi Genel Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ Seri No: 11’in madde 2’de “Kısmi tevkifat kapsamındaki işlemleri belirlemeye Maliye Bakanlığı yetkili olup, insan veya hayvan sağlığına yönelik koruyucu hekimlik, teşhis, tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerini ifa edenlere hekimler vasıtasıyla

verilen hizmetler için işgücü temin hizmeti kapsamında tevkifat uygulanmayacaktır” hükmü yer almaktadır. Buna göre hekimlerin ve sağlık hizmeti sunan şirketlerin özel hastanelere düzenleyecekleri serbest meslek makbuzunda veya faturalarda KDV tevkifatı yapılmayacaktır..

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda hekimlik hizmet alımına ilişkin bir vaka analizi yapılmıştır. Bu kapsamda Araştırmaya konu olan ve isminin açıklanmasını istemeyen özel bir hastane (A Sağlık Hizmeti San. Tic. A.Ş.- A Hastanesi) ile bu hastanede Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyet gösteren (B Tıbbi Hizmetler Eğitim Tic. Ltd.Şti.) bir hekimin 2018 yılına ait mali verileri çalışmanın içeriğini oluşturmaktadır. Bu çalışma sadece Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında ve şirket kapsamında faaliyet gösteren bir hekimden hizmet alımı ile sınırlıdır.

Bu çalışmada özel hastanelerin hekimleri bağımlı çalışmaları veya bağımsız dışardan işgücü temini kapsamında hizmet alımı şeklinde fayda sağlamları durumunda maliyet açısından bir vaka analizi yapılmıştır. Yapılan vaka analiz çalışmasının modeli hastanenin diğer alt birimlerine veya diğer uzmanlık alanlarına da uygulanabilir nitelik taşımaktadır.

Çalışmaya ait veriler, Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyet gösteren bir hekimin kurmuş olduğu ve isminin açıklanmasını istemeyen B Tıbbi Hizmetler Eğitim Tic. Ltd.Şti.’ne ait 2018 yılına verileri olup şirket sahibinin kendisinden alınmıştır. Bu açıdan çalışmaya ait veriler olgusal ve birincil veri niteliğini taşımaktadır. Söz konusu şirkete ait mali bilgilerin elde edilmesi sürecinde doküman analizi yapılmıştır.

BULGULAR

A Sağlık Hizmeti San. Tic. A.Ş.- A Hastanesi ve bu hastanede Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyet gösteren B Tıbbi Hizmetler Eğitim Tic. Ltd.Şti. sahibi ve tek ortaklı olan bir hekim ile 1 yıl süreliğine Doktorluk (Hekim) hizmeti satın alınmasına ilişkin 4 sayfa ve 9 maddeden oluşan bir sözleşme yapmıştır.

Bu sözleşme kapsamında A Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Hekimine sözleşmeye konu olan mesleki faaliyetlerini icra etmesi anlamında hastaların her türlü muayene, tedavi ve konsültasyon hizmetleri için hastane içinde tesis ve cihazları kullanma konusunda hastanenin iş ve işlemlerini aksatmamak şartıyla belli bir program dahilinde kullanmasının sağlanmasından sorumlu tutulmuştur.

Hekimin A hastanesinden iş gücünün ifası kapsamında kiralamış olduğu işyerinde doktorluk mesleki faaliyetinin icrasını şahsi sorumluluk altında kendi nam ve hesabına gerçekleştireceği serbest meslek faaliyetleri sonucunda ortaya çıkan hasılatın %7'si + %8 KDV doktora A Hastanesi tarafından ödenmektedir. Her türlü muayene, teşhis ve tedavi hizmetlerinin yerine getirilebilmesinde kullanılacak olan malzeme ve diğer ekipmanlar A Hastanesi tarafından yerine getirilmektedir. Bu bağlamda taraflar arasında yapılan sözleşmenin niteliği işgücüne dayalı hizmet alımı sözleşmesidir.

Sözleşmeye göre Anestezi ve Reanimasyon Hekimi mesleki faaliyetini icra edebilmek için belli bir mesai saatine bağlı olmamasına karşın hafta içi 9 saat, cumartesi 6 saat ve ayda 5 ayrı nöbet tutmaktadır.

Yapılan sözleşmede hekimin hastanede vereceği hizmetler arasında tıbbi uygulama, hata, ihmal veya kusur neticesinde hastaya veya bundan zarar gören üçüncü şahıslara verilebilecek can kaybı veya diğer tüm zarardan meydana gelen tüm hukuki ve mali sorumluluklar hekime ait olduğu vurgulanmaktadır.

A Sağlık Hizmeti San. Tic. A.Ş.- A Hastanesinde Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyetini icra edebilmek için B Tıbbi Hizmetler Eğitim Tic. Ltd.Şti.'ni kuran ve tek ortaklı olan bir hekimin aylık ortalama hasılatı ve diğer gider unsurlarıyla birlikte aylık ve yıllık net kazancı tespit edilmiştir.

Bu doğrultuda söz konusu hekim A Hastanesi ücret karşılığında çalıştırması veya hekimin şirket ortağı olarak değil de serbest meslek mensubu olarak hizmeti icra edilmesi durumunda ortaya çıkan brüt ve net kazançlar doğrultusunda ödenecek vergi ve sosyal güvenlik kesintileri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Ücret Karşılığı Çalıştırma: Bir hekimin ücret karşılığı çalıştırılması durumunda yapılacak sosyal güvenlik kesintilerinde sigorta primine esas aylık kazancın alt ve üst sınırı (SGK primine esas tavan ve taban ücret) uygulaması mevcuttur.

5510 Sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu'nun 82. maddesine göre, bu kanun gereğince alınacak primlerin hesabına esas tutulan günlük kazancın alt sınırı, asgari ücretin otuzda biri, üst sınırı ise bu tutarın 7,5 katıdır. 2018 yılı için alt sınır 2.029,50 TL üst sınır ise 15.221,40 TL'dir. Ayrıca 2018 yılı için Asgari Geçim İndirimi Bekar birisi için 152,21 TL dikkate alınmıştır.

Ücret karşılığı çalışan bir personelden ilk olarak brüt ücretin %14 oranında işçi payı ve %1 oranında işçi işsizlik payı kesintisi yapılmaktadır. Söz konusu analizde brüt ücret SGK'nın belirlemiş olduğu tavan ücretten fazla olduğu SGK hesaplamalarında brüt ücret yerine tavan ücret (15.221,40) dikkate alınmıştır.

Ücret karşılığı personel çalıştırılmasında işçiye ödenen brüt ücretin dışında %20,50 oranında SGK işveren primi ve %2 oranında işveren işsizlik primi kesintisi yapılmaktadır. 5510 sayılı Kanununun 81. maddesinin (i) bendine göre, bentte belirtilen şartları sağlayan işverenlere, SGK primi işveren payında 5 puanlık indirim öngörüldüğünden hesaplamalarda işveren payı %15,50 olarak dikkate alınmıştır.

Ayrıca söz konusu hekim ile A Hastanesi arasında hizmet sözleşmesi yapılarak doktorların iş yerinize bağlı olarak emir ve talimatları dahilinde çalışması halinde yapılan ödemelerin ücret ödemesi olarak kabul edildiği için Gelir Vergisi Kanunu'nun 94'üncü maddesinin birinci fıkrasının 1 numaralı bendine göre tevkifat (stopaj) yapılması gerekir. Bu stopajlar yine aynı Kanununun 103 üncü maddesinin birinci fıkrasında yer alan gelir vergisine tabi gelirlerin vergilendirilmesinde 2018 yılı vergi tarifesi dikkate alınarak hesaplamalar yapılmıştır.

Bu hesaplamada vergi matrahının tespitinde dikkat edilmesi gereken husus brüt ücretten işçi payları kesintileri düşüldükten sonraki tutar dikkate alınmalıdır. Başka bir ifadeyle vergi matrahının hesap edilmesinde SGK'nın belirlemiş olduğu tavan tutar değil brüt ücret tutarı dikkate alınarak hesaplamalar yapılmıştır.

Buna göre işverene toplam yıllık maliyeti 331.964,94 TL, eğer işveren İş Kanunundan kaynaklanan diğer yükümlülükleri de yerine getirmesi durumunda işverene yıllık 387.304,41 TL toplam maliyet hesaplanmıştır. SGK'ya toplamda yıllık 59.363,46 TL SGK kesintisi, vergi dairesine 84.076,37 TL vergi ödemesi yapılacaktır.

Hekimin Şirketinden Fatura Alınması: Hastane ile Hekim arasında yapılan sözleşmeye göre işgücü karşılığında ilgili uzmanlık alanında elde edilen yani SGK fatura edilen toplam hasılatın %7'si KDV Hariç şirket tarafından fatura düzenlenmesi ve bu tutarın aylık ortalama 30.000,00 TL olduğu varsayımından hareketle %8 KDV'li fatura alınmıştır. Hastanenin ilgili şirket aylık KDV dahil 32.400,00 TL ve yıllık 388.800,00 TL bir ödeme yapmıştır. Hastaneye fatura karşılığı hekimlik hizmet alımının maliyeti ise 360.000,00 TL'dir.

Tablo 1. Hekimlik hizmet alınımına ilişkin üç farklı alternatifin karşılaştırmalı analizi

ÜCRET KARŞILIĞI (SGK'LI) ÇALIŞTIRILMASI			HİZMET ALIMI FATURA KARŞILIĞI			SERBEST MESLEK MAKBUZU		
Maliyet Unsurları	Aylık	Yıllık	Maliyet Unsurları	Aylık	Yıllık	Maliyet Unsurları	Aylık	Yıllık
Brüt Ücret	25.000,00	300.000,00	Hizmet Bedeli	30.000,00	360.000,00	Hizmet Bedeli	30.000,00	360.000,00
SGK Tavan	15.221,40	182.656,80	KDV %8	2.400,00	28.800,00	Stopaj %20	6.000,00	72.000,00
İşçi Payı	2.131,00	25.571,95	Toplam Gelir	32.400,00	388.800,00	KDV %8	2.400,00	28.800,00
İşsizlik payı	152,21	1.826,57	Faaliyet Giderleri (KDV Hariç)			Toplam Net Gelir	26.400,00	316.800,00
Vergi Matrahı	22.716,79	272.601,48	Araç Amortisman	1.562,50	18.750,00	Muhtelif Giderler		
Vergi	3.803,40	82.690,00	Araç Yakıt	1.000,00	12.000,00	Araç Amortisman	1.562,50	18.750,00
Damga	115,53	1.386,37	Araç Bakım Onarım	500,00	6.000,00	Araç Yakıt	1.000,00	12.000,00
Kesitler	6.202,14	111.474,89	İşyeri/Konut Kira Gid.	2.400,00	28.800,00	Araç Bakım Onarım	500,00	6.000,00
Net Ücret	18.797,86	188.525,11	Temizlik vs.	300,00	3.600,00	İşyeri/Konut Kira	2.400,00	28.800,00
AGİ	152,21	1.826,52	Muhasebe Ücreti	500,00	6.000,00	Temizlik vs.	300,00	3.600,00
Net Ödenen	18.950,07	190.351,63	Şirket Aidat	100,00	1.200,00	Muhasebe ücreti	500,00	6.000,00
Aylık Net Ele Geçen		15.862,64	Diğer muhtelif giderler	2.000,00	24.000,00	TTB Aidat	100,00	1.200,00
İşverene Maliyeti			Eğitim Giderleri	200,00	2.400,00	Diğer giderler	2.000,00	24.000,00
Brüt Ücret		300.000,00	Gider Toplamı	8.562,50	102.750,00	Eğitim Giderleri	200,00	2.400,00
İşveren Primi (%15,50)		28.311,80	Dönem Karı	21.437,50	257.250,00	Bağ-Kur	607,87	7.294,44
İşveren İşsizlik		3.653,14	Kurumlar Vergisi(%22)	4.716,25	56.595,00	Gider Toplamı	9.170,37	110.044,44
Toplam Yıllık Maliyet		331.964,94	Dönem Net Karı	16.721,25	200.655,00	Vergi Matrahı	20.829,63	249.955,56
SGK Prim Borç Toplamı		59.363,46	Kar Dağıtımı			Yıllık Gelir Vergisi		74.780,00
İş Kanununa Göre İşverenin Yükümlülükleri			Dönem Net Kar		200.655,00	Yıllık Dönem Net Karı		175.175,56
Kıdem tazminatı	25.000,00		Yasal Yedek Akçe		10.032,75	Aylık Net Kazanç		14.597,96
Yıllık İzin ücreti	18.442,50		Dağıtılabilir Dönem Net Karı		190.622,25	Ödenecek Vergiler		
Fazla Mesai Zammı	11.896,98		Kar Payı Dağıtım Vergisi (%15)		28.593,34	KDV	1.250,00	15.000,00
Toplam	55.339,47		Ödenecek Net Kar Payı		162.028,91	Kira Stopajı	480	5.760,00
İşçi Ücret Maliyeti	331.964,94		Yıllık Gelir Vergisinden Sonraki Net Kazanç			Net Ödenecek Yıllık Gelir Vergisi		2.780,00
İş Kanunu Fırsat Maliyeti	55.339,47		Yıllık Gelir Vergisi Tutarı		162.028,91	Hesaplan. Gelir Vergisi	74.780,00	
Toplam Maliyet	387.304,41		GVK'ya Göre Giderler Bağ-Kur (Aylık 607,87)		7.294,44	Kesilen Stopaj	72.000,00	
			Ödenecek Gelir Vergisi Matrahı		154.734,47	Toplam		23.540,00
			Ödenecek Yıllık Gelir Vergisi		41.425,00			
			Kar Payı Stopaj Kesinti Mahsubu		28.593,34			
			Ödenecek Net Yıllık Gelir Vergisi		12.831,66			
			Hekimin Yıllık Net Kazancı		141.902,81			
			Aylık Net Kazanç		11.825,23			
			Hekimin Fırsat Kazancı					
			Gerçek kişi/ortak giderleri					
			Araç Amortisman	1.562,50	18.750,00			
			Araç Yakıt	1.000,00	12.000,00			
			Ara. Bakım Onarım	500,00	6.000,00			
			Eğitim Giderleri	200,00	2.400,00			
			Gider Toplamı		39.150,00			
			Aylık Gider Tasarrufu		3.262,50			
			Aylık Fırsat Kazancı		15.087,73			

Şirket ortağı olan bir hekimin bu faaliyeti ile ilgili dönem net karına ulaşmak için dönem karının hesap edilmesi ve bu kardan %22 oranında Kurumlar Vergisinin indirilmesiyle bulunur. Başka bir ifadeyle Kurumlar Vergisi, mükelleflerin bir hesap dönemi içinde elde ettikleri safi kurum kazancı üzerinden hesaplanır. Safi kurum kazancının tespitinde Gelir Vergisi Kanunu'nun ticari kazanç hakkındaki hükümleri uygulanır. Dolayısıyla safi kurum kazancının tespitinde öncelikle Gelir Vergisi Kanunu'nun 40. maddesinde yer alan giderler indirim konusu yapılacak daha sonra Kurumlar Vergisi Kanunu'nun 8. maddesinde yer alan giderler ayrıca hasıllattan indirilmektedir. Bu bağlamda söz konusu şirketin ortalama aylık yapmış olduğu faaliyet gider kalemleri hesap edilerek hasıllattan indirilerek kurum kazancı elde edilmiştir. Buna göre yıllık toplam gelir 360.000,00 TL, faaliyet giderleri toplamı 102.750,00 TL dönem karı 257.250,00 TL olarak hesap edilmiştir.

Sözleşmeye göre hekimin faaliyetini yerine getirebilmesi için kullanılacak olan ilk madde ve malzemeler (ilaç ve tıbbi malzeme vb.) ile genel hizmet üretim giderleri (elektrik, cihazlara ait amortisman, elbise vb.) Hastane tarafından karşılandığı için çalışmamızda bu giderler hizmet üretim maliyeti olarak dikkate alınmamıştır. Dönem karına ulaşabilmek için hekime ait şirketin genel faaliyet giderleri dönem gideri olarak hesap dikkate alınmıştır. Buna göre şirketin dönem karı 257.250,00 TL kurumlar vergisi 56.595,00 TL dönem net karı 200.655,00 TL olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca aylık fatura karşılığında tahsil edilen (28.800,00 TL) ve faaliyet giderlerine ait ödenen KDV'ler şirketin karının hesaplanmasına katılmamıştır. KDV bir vergi olduğu için tahsil edilen yüklenilen KDV'den fazla olursa vergi dairesine ödenir, tam tersi olması durumunda bir sonraki aya devreder.

Yapılan bu çalışma hekimler tarafından kurulan bir şirketin kar/zararını tespit etmek olmayıp buradaki asıl amaç hekimin kazancını tespit etmektir. Bu nedenle şirket ortağı olan hekimin şirketten alacağı dağıtılabilecek kar tutarı 200.655,00 TL olarak hesap edilmiştir. Yasal olarak ortaklara kar payları dağıtımını yapılmadan önce yedek akçe ayrılması gerekir. Yedek akçeler ayrıldıktan sonra dağıtılabilecek net kar 190.622,25 TL olarak bulunmuştur.

Şirketin ortaklarına (Hekime) dağıtılacak olan kar payı (I. ve II. temettü dahil) tutardan %15

oranında vergi kesintisinin de yapılması gerekir. Başka bir ifadeyle Gelir Vergisi Kanunu'nun 94/6-b maddesinin (i) ve (ii) alt bentleri uyarınca, tam mükellef kurumlar tarafından tam mükellef gerçek kişilere, dağıtılan kâr payları %15 oranında gelir vergisi tevkifatına tabidir (Bozdemir, 2016:310).

Şirket ortağı hekime dağıtılabilecek dönem net karından (190.622,25 TL) gelir vergisi kesintisi olarak başka bir ifadeyle kar payı dağıtım vergisi olarak (%15) 28.593,34 TL yasal kesinti yapıldıktan sonra kalan 162.028,91 TL tutar hekimin yıllık menkul sermaye iradını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda olduğu gibi şirket ortağı olan ve buradan da kar payı geliri elden eden gerçek şahıslar menkul sermaye geliri elde ettikleri için bunu yıllık gelir vergisi beyannamesi ile vergi dairesine bildirmeleri gerekir. Şirket karından pay alan gerçek kişiler (Hekimler) bir sonraki yıl Mart ayında Yıllık Gelir Vergisi beyannamesinde elde edilen kar payını Menkul Sermaye İradı olarak beyan etmek zorundadır. Gerçek kişilerce 2017 yılında elde edilen menkul sermaye iratlarının 30.000 TL'yi aşması durumunda beyan edilecektir. Beyannamede hesaplanan gelir vergisinden kar dağıtan kurum bünyesinde %15 oranında yapılan stopajın tamamı mahsup edilecektir (Bozdemir, 2016:312).

Hekimin yıllık menkul sermaye iradı beyannamesinde elde edilen temettü payından (162.028,91 TL) Gelir Vergisi Kanununun ilgili maddesine göre yapılan giderler yıllık kazançtan indirilebilmektedir. Çalışmamızda hekime ait yıllık 7.294,44 Bağ-Kur ödemesi düşüldükten sonra kalan (154.734,47 TL) tutar üzerinden yıllık gelir vergisi 41.425,00 TL olarak hesap edilmiştir. Bu tutardan daha önceden şirket tarafından yapılan stopaj vergisi (28.593,34) mahsup edildikten ödenecek net vergi 12.831,66 TL olarak hesap edilmiştir. Buna göre hekimin yıllık net kazancı 11.825,23 TL olarak tespit edilmiştir.

Ancak burada dikkate alınması gereken bir diğer durum ise eğer hekim şirket ortağı olmasaydı bazı şahsi giderlerini kendi kazancından karşılamak zorunda kalacağı için hekimin fırsat kazancını da hesap etmek gerekir. Buna göre hekim aylık şahsi gider yapıp bunu şirket üzerinden faaliyet gideri olarak kazançtan indirebildiği için bu giderlerin kazançta ilave edilmesi gerekir. Hekimin yıllık net kazancına 11.825,23 TL ilave olarak toplam aylık gider tasarrufu 3.262,50 TL ilave edilmesi durumunda aylık kazancı 15.087,73 TL olacaktır. Bu tutarda ücret karşılığı çalışmasına

göre hesap edilen 15.862,64 TL'den daha az olduğu görülmüştür.

Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyet gösteren B Tıbbi Hizmetler Eğitim Tic. Ltd. Şti yıl içerisinde 56.595,00 TL kurumlar vergisi, bu şirkette ortak olan Hekim tarafından ise yıllık 41.425,00 TL gelir vergisi ödemesi yapılarak bu iş ile ilgili olarak toplam 98.020,00 TL vergi dairesine ödeme yapılmıştır. Bu tutarda ücret karşılığı çalışma sonucunda ödenen 84.076,37 TL'den daha fazla ödeme yapıldığı anlamına gelmektedir. Ayrıca söz konusu şirket dönem içerisinde yıllık ortalama 15.000,00 TL Katma Değer Vergisi ve 4.800,00 TL kira stopajı vergisi ödemektedir.

GVK'nın mükerrer 120. maddesi ve KVK'nın 32. maddesi gereği her 3 ayda bir tüm işletmeler geçici vergi hesaplaması yapıp ödenmeleri gerekmektedir. İlgili maddelere göre gerçek usulde Gelir Vergisine tabi ticari kazanç sahipleri ile serbest meslek erbabı, cari vergilendirme döneminin Gelir Vergisine mahsup edilmek üzere ve Kurumlar Vergisi mükellefleri de cari dönemin Kurumlar Vergisine mahsup edilmek üzere, bu vergiyi ödemek zorundadır. Ödenen geçici vergiler dönem sonunda yıllık gelir veya kurumlar vergisinden mahsup edileceği için bu çalışmada geçici vergi hesaplaması yapılmasına gerek görülmemiştir.

Serbest Meslek Makbuzu Düzenlenmesi: Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyet gösteren hekimin şirket kurmak yerine serbest meslek faaliyeti kapsamında makbuz keserek Hastaneye hizmet sunması durumunda aşağıdaki hesaplamalar yapılmaktadır.

Serbest meslek faaliyetiyle uğraşanlara (Noterlere serbest meslek faaliyetlerinden dolayı yapılan ödemeler hariç) yapılan ödemeler esnasında ödemeyi yapanlar tarafından gelir vergisi tevkifatı yapılması gerekir. Hekimlik faaliyetinden elde edilen gelirlerden 2006/11449 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı ile 01/01/2007 tarihinden itibaren %20 oranında yapılmaktadır. Buna göre Hastane tarafından yıllık 360.000,00 TL kazanç sağlayan bir hekimden 72.000,00 TL stopaj kesintisi yapıldıktan sonra kalan tutar + KDV dahil edilerek toplam 316.800,00 TL ödeme yapılması gerekir.

Gelir Vergisi Kanunu'nun 67'nci maddesinde; bir hesap dönemi içinde serbest meslek faaliyeti karşılığı olarak tahsil edilen para ve aylar ve diğer suretle sağlanan ve para ile temsil edilebilen menfaatlerden, bu faaliyet dolayısıyla yapılan giderler indirildikten sonra kalan farkın serbest meslek kazancı olduğu

belirtilmiş olup yukarıda belirtilen vergi dilimlerine göre verginin hesap edilmesi gerekir. Aynı Kanunun 85'inci maddesinde, serbest meslek erbabının mesleki faaliyetinden kazanç temin etmemiş olsa bile Yıllık Gelir Vergisi Beyannamesinin verilmesi gerekir.

Serbest meslek faaliyetiyle uğraşanlara yapılan ödeme esnasındaki tevkifat bir ön vergileme olup, bu tevkifat yıllık beynamede hesaplanan vergiden mahsup edilmektedir. Mahsubu yapılan tevkifat tutarı, beynamede hesaplanan vergiden fazla olduğu takdirde, vergi dairesince mükellefe yazı ile bildirilir ve mükellefin tebliğ tarihinden itibaren bir yıl içinde müracaatı üzerine kendisine iade edilir. Buna göre hekimin SMM düzenlemesi durumunda aylık 14.597,96 TL kazanç sağlayacaktır. Bu tutar ücretle çalışmadan daha az fatura karşılığında daha fazladır.

Fazla Çalışma Saatleri Dikkate Alınarak Ödenmesi Gereken Ücretin Hesap Edilmesi: Anestezi ve Reanimasyon Hekimi mesleki faaliyetini icra edebilmek için (başka bir ifadeyle ortalama aylık 30.000,00 TL fatura düzenleyebilmek için) sözleşmede belli bir mesai saatine bağlı olmamasına karşın gerçek uygulamada hafta içi 9 saat, cumartesi 6 saat ve ayda 5 ayrı nöbet tutmaktadır. Aylık ortalama yapılan hesaplamalara göre 180 saat normal mesai 90 saat ise fazla mesai yaptığı tespit edilmiştir. Buna göre gerçek uygulama fazla mesai çalışma saatlerini de dikkate alarak ücret karşılığı çalışılması durumunda ödenecek net ücret ve işverene maliyeti aşağıdaki gibi olacaktır.

4857 sayılı İş Kanununun 63. maddesine göre genel bakımdan çalışma süresi haftada en çok 45 saattir. Aksi kararlaştırılmamışsa bu süre, işyerlerinde haftanın çalışılan günlerine eşit ölçüde bölünerek uygulanır. Başka bir ifadeyle normal çalışma süresi günlük 7,5 saat, haftalık 45 saat olarak belirlenmiştir. Ancak genellikle uygulamada, bu süreler, haftalık 45 saati geçmemek üzere, günde 8 saat olarak gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca 4857 sayılı Kanunun 53. maddesine göre 5 yıldan fazla 15 yıldan az olanlara 20 gün yıllık izin verilmesi gerekmektedir.

Ülkenin genel yararları yahut işin niteliği veya üretimin artırılması gibi nedenlerle fazla çalışma yapılabilir. Tarafların anlaşması ile haftalık normal çalışma süresi, işyerlerinde haftanın çalışılan günlerine, günde 11 saati aşmamak koşulu ile farklı şekilde dağıtılabilir. Fazla çalışma, Kanunda yazılı koşullar çerçevesinde, haftalık 45 saati aşan çalışmalardır. Yani günlük fazla çalışma

süresi 3 saatten fazla olamaz. Bu fazla çalışma saati yıllık 270 saat olarak sınırlandırılmıştır. Her bir saat fazla çalışma için verilecek ücret normal çalışma ücretinin saat başına düşen miktarının %50 yükseltilmesi suretiyle ödenir. Fazla çalışma durumlarının hafta sonu ve resmi tatillere gelmesi

durumunda ödenecek ücrette tutarında farklılıklar olacaktır. Ancak bu çalışmada ortalama bir fazla çalışma mesai hesaplaması yapılmıştır. Ücret karşılığı fazla mesai çalışması durumu Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Ücret karşılığı fazla mesai çalışması durumu

Maliyet Unsurları	Aylık	Yıllık
Brüt Ücret	35.000,00	420.000,00
SGK Tavan	15.221,40	182.656,80
İşçi Payı	2.131,00	25.571,95
İşsizlik payı	152,21	1.826,57
Vergi Matrahı	32.716,79	392.601,48
Vergi	3.803,40	124.690,00
Damga	115,53	1.386,37
Kesitler	6.202,14	153.474,89
Net Ücret	28.797,86	266.525,11
AGİ	152,21	1.826,52
Net Ödenen	28.950,07	268.351,63
Aylık Net Ücret		22.362,64
İşverene Maliyeti		
Brüt Ücret		420.000,00
İşveren Primi (%15,50)		28.311,80
İşveren İşsizlik		3.653,14
Toplam Maliyet		451.964,94

TARTIŞMA

Yapılan çalışmada A Sağlık Hizmeti San. Tic. A.Ş.- A Hastanesine ait toplam maliyeti, vergi tutarları, SGK kesintileri, Hekimin net aylık

kazançları aşağıdaki tabloda karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Tüm taraflara ait kazanç ve maliyetin karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Tüm taraflara ait kazanç ve maliyetler

Taraflar	Ücret Karşılığı		Fatura		SMM	
	Aylık	Yıllık	Aylık	Yıllık	Aylık	Yıllık
Hastaneye Maliyeti	27.663,75	331.964,94	30.000,00	360.000,00	30.000,00	360.000,00
Hekimin Net Kazancı	15.862,64	190.351,63	11.825,23	141.902,81	14.597,96	175.175,56
Hekimin Net Fırsat Kazancı	22.362,64	268.351,63	15.087,73	181.052,81	17.860,46	214.325,56
Vergi Dairesi	3.918,93	84.076,37	8.168,33	98.020,00	6.231,67	74.780,00
SGK Primleri	4.946,96	59.363,46	607,87	7.294,44	607,87	7.294,44

Tablo 3'e göre A Hastanesi aylık 25.000 TL brüt ücrete yıllık toplam 331.964,94 TL maliyete katlanmaktadır. Eğer İş Kanunu hükümleri dikkate alınarak alternatif bir hesaplama yapılacak olursak, hesaplanan fırsat maliyetine göre yıllık 387.304,41 TL maliyete katlanması muhtemeldir. Buna karşın eğer hekimde fatura karşılığı hizmet alımı yapılırsa, aylık ortalama 30.000,00 TL yıllık 360.000,00 TL

maliyete katlandığı tespit edilmiştir. Bu durumda her iki alternatif yöntemine göre Hastaneye maliyeti birbirine yakın olacaktır. Eğer aylık hizmet bedeline ödenen fatura tutarı 30.000,00 TL'nin altına düşerse Hekimin ücret karşılığı çalıştırılmasının fatura karşılığı hizmet alımına göre daha fazla maliyete katlanacağı sonucu elde edilebilir. Örneğin aylık 25.000,00 TL yıllık

300.000,00 TL fatura kesilmesi durumunda ücret karşılığı çalıştırılması faturaya göre daha fazla maliyetli olacaktır.

Nisan 2015 tarihi itibarıyla 6645 sayılı kanun ile getirilen düzenleme sonucu vergi ve sigorta inceleme riski ile tereddütlerin kalktığı kabul edildiğinde, Özel Hastaneler doktorların sözleşmelerini yenilerek mükellefiyet tesis ettirilmesinin en rasyonel seçim olacaktır (Esas Bağımsız Denetim A.Ş., http://www.esasdenetim.com/upload/Doktor_Ucretleri.pdf, erişim tarihi: 02/07/2018)

Aynı zamanda hekimle yapılan sözleşmede hasılatın belli bir %'si üzerinden anlaşma yapıldığı için Hastane hasılatında da bir azalmanın sonucunda fatura karşılığı maliyetin düşmesini beraberinde getirecektir. Başka bir ifadeyle maliyet düşüşü sağlanırken hasılatta düşmüş olacaktır.

Uygulama örneğimizde A hastanesinin Anestezi ve Reanimasyon alanında uzman olan bir doktoru ortalama net ücreti aylık 16.000,00 TL ücret karşılığı çalıştırmadan ziyade bu hekimi fatura karşılığı çalıştırmasının maliyet avantajı yanında diğer avantajları da sağlamış olacaktır. Şöyle ki, söz konusu hekimle yapılan sözleşme gereği elde edilen hasılatın %7'sini hekime bırakılması, hekimin işyerinde boşa geçen zamanın olması durumundaki zararı üstlenmiş olmayacaktır. Başka bir ifadeyle hekimin normal mesai ve nöbetlerde olmasından kaynaklanan işgücü boşlukları olması muhtemeldir. Ücret karşılığı çalıştırmada bu zaman sürelerine düşen ücretin ödenmesi gerekir ki muhasebe literatüründe buna "boşa geçen zamana ait gider ve zararlar" olarak ifade edilmektedir. Yani ödenen işçi ücretin karşılığında hekimden gelir sağlayacak bir çalışma yapmamış olmasıdır. Fakat bu durum fatura alınmasında geçerli değildir. Yani hekim çalışmasının karşılığı kadar hasılatın pay alacağı için hekim çalışma süreleri içerisinde boşa zaman harcarsa dahi Hastaneye herhangi bir maliyeti söz konusu olmayacaktır.

Fatura karşılığı çalıştırılmasının Hastaneye sağlayacağı bir diğer yarar ise İş Kanunu hükümlerine göre ödenmesi gereken kıdem ve ihbar tazminatı, yıllık izin ücreti, fazla mesai ücretleri, haftalık ve genel tatil ücretleri, yemek yardımı, yol yardımı gibi diğer sosyal hakların ödenmemesi nedeniyle ciddi bir maliyet avantajı elde etmektedir. Fakat şunu da belirtmek gerekir ki bir hastane ister ücretli ister fatura karşılığı hizmet alımı yapsın işgücüne dayalı her iki durumda da İş Kanununun hükümlerine özellikle yıllık izin ve fazla mesai konusuna uyması yasal bir zorunluluktur. Bu durum hastaneler için ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Buna karşın hekimin eline geçen net ücret ise ücret karşılığında çalışması durumunda brüt 25.000,00 TL'den net kazanç 15.862,64 TL, fatura düzenlenmesi durumunda aylık net 11.825,23 TL, diğer fırsat kazançları da dikkate alarak yapılan

hesaplamaya göre aylık net 15.087,73 TL kazanç sağlayacağı görülmektedir.

Fakat gerçek uygulamada yukarıda ifade edildiği üzere söz konusu hekimin ayda 180 saat normal çalışmasına ilave olarak en az 90 saatte fazla mesai yaptığı görülmektedir. Bu durumda fatura karşılığı çalışmak yerine bağımlı ücretli çalışmanın aylık 22.362,64 TL kazanç sağlayacağını ifade edebiliriz.

Ayrıca ücret karşılığı çalışılmasında fatura düzenlenmesine göre (Bağ-Kur, aylık 607,87) daha fazla tutarda (aylık 4.946,96 TL SGK primi) sosyal güvenlik primi yatırıldığı için emeklilikte daha fazla emekli maaşı alınması demektir.

SGK açısından vaka analizini yorumlayacak olursak, ücret karşılığı çalıştırılması durumunda yani 4/a kapsamında SGK tavan miktarına göre yapılacak tüm hesaplamalarda aylık 4.946,96 TL yıllık 59.363,46 TL'lik bir ödeme söz konusudur. Buna karşın şirket ortağı olarak 4/b kapsamında Bağ-Kur primi ödenmesi durumunda 2018 yılı için aylık en düşük prim tutarı olan 607,87 TL yıllık 7.294,44 TL ödendiği tespit edilmiştir. Bu durumda SGK yıllık 52.069,02 TL daha az kazanç sağlamaktadır. Buna karşın SGK emeklilikte daha az maaş ödemesi yapacaktır.

Vergi ödemeleri açısından bakıldığında, ücret karşılığı çalışılmasında yıllık toplam 84.076,37 TL, fatura düzenlenmesinde 98.020,00 TL ve SMM kesilmesi halinde ise 74.780,00 TL vergi ödemesi yapılacaktır. Bu durumda en fazla vergi ödenmesi şirket kurulmasıdır. Bunun nedeni ise elde edilen hasılatın hem şirketin kendisi vergi ödüyor hem de şirket ortağı olan hekimin bir geliri olduğu için vergi ödemek zorunda kalmasıdır. Vergi açısından en avantajlı durum ise SMM düzenlenmesidir. Bunun nedeni ise hizmetin ifası için yapılan giderlerin hasılatın indirildikten sonraki kalan tutarın vergiye tabi tutulmasıdır.

SONUÇ

Yapılan çalışmada Anestezi ve Reanimasyon uzmanlık alanında faaliyet gösteren bir hekimin bir hastanede ücret karşılığı çalıştırılması ile şirket ortağı olarak bağımsız hizmet alımı uygulamaların 2018 yılına ait veriler dikkate alınarak bir karşılaştırması yapılmıştır. Buna göre özel hastanelerin mevcut çalışma süreleri dikkate alındığında hekimlik hizmet alım durumunda hem maliyet hem de hukuki açıdan daha avantajlı olduğu tespit edilmiştir. Ücret karşılığı çalıştırılmasının Hastaneye sadece normal ücret ödemeleri değil buna ek olarak kıdem tazminatı, fazla mesai, yıllık izin ücreti ve diğer sosyal yardımlarının da ödenmesi durumunda daha fazla maliyetli (yıllık 331.964,94 TL'den 387.304,41 TL'ye) olacaktır. Bu durumda fatura karşılığı hizmet alımına dayalı işgücü temini (360.000,00 TL) hastane için ekonomik açıdan daha avantajlıdır.

Yine hastane fatura karşılığı hizmet alımını tercih etmesinde hukuki açıdan oluşabilecek bazı sorunları sözleşme gereği ilgili hekimin sorumluluğuna atmış olması bir diğer avantajlı durumu göstermektedir.

Ayrıca hekimlerin çalışma performansına göre faturalandırma sistemi olduğu için belli bir tutarın altında fatura edilmesi durumunda sabit giderlerin karşılanamaması nedeniyle zarar ederken, belli tutarın üzerinde fatura edilmesinde daha fazla kar elde edilebilir. Fakat yüksek kazancı elde edilebilmesinde elbette bir hekimin normal şartlarda çalışabileceği maksimum çalışma saatinin olması elde edilebilecek yüksek kazancı da sınırlandırmaktadır.

Hekimin fatura karşılığı hizmet vermesinin ekonomik açıdan dezavantajı olması yanında hukuki açıdan da gelecekte ciddi bazı sıkıntıların yaşanmasına da neden olabilir. Yani yapılan sözleşmede hekimin hastanede vereceği hizmetler arasında tıbbi uygulama, hata, ihmal veya kusur

neticesinde hastaya veya bundan zarar gören üçüncü şahıslara verilebilecek can kaybı veya diğer tüm zarardan meydana gelen hukuki ve mali sorumlulukların hekime ait olması gelecekte bazı sorunları da beraberinde getirebilir. Ayrıca fatura düzenleyerek hizmet veren bir hekim İş Kanunundan sağlanan kıdem tazminatı, fazla mesai, yıllık izin ücreti gibi diğer tüm haklardan da mahrum kalmaktadır.

Bu çalışmayla hastanelerin hekimlik hizmet alımı uygulamasıyla ekonomik açıdan daha avantajlı olmasına karşın hukuki açıdan -özellikle İş Kanunu açısından- gelecekte ciddi sıkıntılar yaşanacağı önemi ortaya konmuştur. Çalışma örneği sadece belli bir uzmanlık alanında yapılmış olup çalışmanın yöntemi diğer alanlara uyarlanarak da yapılabilir. Buna göre hastaneler her bir hekimlik işgücü alımında fatura karşılığına karar vermeden önce mutlaka bu tip bir analiz yapmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bozdemir, E. ve Öcel, Y. “Hastanelerde Dış Kaynak Kullanımının Maliyet Minimizasyonu Açısından Analizi: Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Manyetik Rezonans (MR) Cihazı Örneği”, Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 2016; 20(3):1051-1070.
2. Bozdemir, E. Genel Muhasebe Uygulamaları, Ankara, Gazi Kitapevi, 2016.
3. Esas Bağımsız Denetim A.Ş. Özel Hastanelerin Doktor Maliyetlerini Düşürebilmeleri İçin Yapılan Önemli Bir Düzenleme, http://www.esasdenetim.com/upload/Doktor_Ucretleri.pdf, (erişim tarihi: 02/07/2018)
4. Gözüküçük, M. ve Çelik, Y. “Sağlık Bakanlığı Hastanelerinde Dışarıdan Sağlık Hizmeti Alımı: Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri”, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 2012; 15(2):1-25.
5. İstanbul Serbest Muhasebeci Mali Müşavirler Odası. Sağlık İşletmelerinde Muhasebe ve Vergi Uygulamaları, İstanbul, 2014.
6. Katma Değer Vergisi Genel Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ Seri No: 11. 15/02/2017 tarihli ve 29980 nolu Resmi Gazete.
7. SGK Başkanlığı Sigorta Primleri Genel Müdürlüğü. 2015/19 Sayılı Genelge.
8. Şen, F. Özel Sağlık Kurumlarında Hekimlik Hizmet Alımı-Hekimlerin Fatura Karşılığı Çalıştırılması Analizi, 26/125/2015, http://www.fezasen.com/dosyalar/ozel_saglik_kurumlarında_hekim_calisma_usulleri_analizi.pdf (erişim tarihi: 28/06/2018)
9. 193 Sayılı Gelir Vergisi Kanunu. 06/01/1961 tarih ve 10700 sayılı Resmi Gazete.
10. 3065 sayılı Katma Değer Vergisi Kanunu. 02/11/1984 tarih ve 18563 sayılı Resmi Gazete.
11. 4857 sayılı İş Kanunu. 10/6/2003 tarih ve 25134 sayılı Resmi Gazete.
12. 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu. 16/6/2006 tarih ve 26200 sayılı Resmi Gazete.
13. 5520 sayılı Kurumlar Vergisi Kanunu. 21/06/2006 tarih ve 26205 sayılı Resmi Gazete.
14. 6102 sayılı Türk Ticaret Kanunu. 14/02/2011 tarih ve 27846 sayılı Resmi Gazete.
15. 6552 sayılı İş Kanunu İle Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılması ile Bazı Alacakların Yeniden Yapılandırılmasına Dair Kanun. 1/09/2014 tarih ve 29116 (Mükerrer) sayılı Resmi Gazete.
16. 6645 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. 23/05/2015 tarih ve 29335 nolu Resmi Gazete.
17. 2016/9542 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı. 25/11/2016 tarihli ve 29899 sayılı Resmi Gazete.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Hümeýra Haksöy¹
Gülgün Çakmak Arslan¹
Pınar Göç Rasgele²
Meral Kekeçođlu¹

¹Düzce Üniversitesi, Fen-
Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Bölümü, Düzce,
Türkiye

²Düzce Üniversitesi,
Ziraat ve Doğa Bilimleri
Fakültesi, Biyosistem
Mühendisliği Bölümü,
Düzce, Türkiye

Yazıma Adresi:

Gülgün Çakmak Arslan
Düzce Üniversitesi, Fen-
Edebiyat Fakültesi, Biyoloji
Bölümü, Düzce, Türkiye
Tel: +90 380 5412404(3991)
E-mail: gulguncakmak@duzce.ed.tr

Geliş Tarihi: 30.07.2019
Kabul Tarihi: 09.12.2019
DOI: 10.18521/ktd.598739

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Deli Bal ve Grayanotoksin'in Karaciğer Dokusu Üzerindeki Etkilerinin Zamana Bağlı Araştırılması

ÖZET

Amaç: İçindeki grayanotoksin bileşğinden dolayı insanlarda zehirlenmeye sebep olan deli bal (DB), özellikle Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde bazı rahatsızlıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. DB zehirlenmesindeki semptomların 1-2 gün içinde normale döndüğü rapor edilmiş olmasına rağmen, iyileşme süresi hakkında ayrıntılı bir çalışma mevcut değildir. Zehirlenme etkilerinin ne kadar süreli olduğunun bilinmesi, hastalara doğru tedavi metodunun uygulanması ve zamanında taburcu edilebilmeleri açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı, etken doz DB ve içindeki aktif maddenin saf hali olan GTX'in karaciğer dokusu üzerindeki toksik etkilerinin zamana bağlı olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: *Mus musculus* türü erkek farelere 75 mg/kg (etken doz) DB ve 0,01 mg/kg GTX-III uygulanmış, bu farelerin 24 ve 48 saat sonra karaciğerleri çıkartılmış ve Azaltılmış Toplam Yansıma-Fourier Dönüşüm Kızılötesi (ATR-FTIR) spektroskopisi ile moleküler düzeyde incelenmiştir.

Bulgular: 24 saatlik DB ve GTX uygulaması, karaciğerde lipit peroksidasyonuna, glikojen miktarında azalmaya, doymuş lipit miktarında artışa, membran düzeninde azalmaya, membran akışkanlığında artışa, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapı ve konformasyonlarında değişikliklere sebep olmuştur. 48 saatlik süre sonunda glikojen miktarındaki azalış her iki grupta, doymuş lipit miktarındaki artış ise sadece DB grubunda normale dönmüştür. Fakat, lipit peroksidasyonu, protein ve nükleik asitlerin yapı ve konformasyonlarındaki, membran düzen ve akışkanlığındaki değişiklikler için 48 saatlik süre yeterli olmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, 24 saatlik DB ve GTX uygulaması karaciğer dokusu üzerinde önemli toksik etkiler oluşturmaktadır ve bu toksik etkilerin hepsinin normale dönmesi için 48 saatlik süre yeterli değildir. Çalışmamızın sonuçları, DB'nin etki süresini ve DB zehirlenmesi vakalarında hastaların tedavi ve taburcu sürelerini belirlemek için faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Deli Bal, FTIR Spektroskopisi, Karaciğer, Grayanotoksin

Time-dependent Investigation of Mad Honey and Grayanotoxin on Liver Tissue

ABSTRACT

Objective: Mad Honey (MH), which causes poisoning in people because of grayanotoxin (GTX) in it, is widely used in the treatment of some disorders, especially in the Black Sea Region of Turkey. Although it has been reported that symptoms of MH poisoning return to normal within 1-2 days, there is no detailed study about the recovery time. It is important to know how long the effects of poisoning last in order to apply the correct treatment method and to be discharged from hospital on time. The aim of this study is to investigate the toxic effects of effective dose of MH and GTX, which is the pure form of the active agent of MH, on liver tissue at molecular level depending on the time.

Methods: *Mus musculus* male mice were treated with 75 mg/kg DB (effective dose) and 0.01 mg/kg GTX-III, liver tissues of these mice were removed after 24 and 48 hours and examined by Attenuated Total Reflection-Fourier Transformation Infrared (ATR-FTIR) Spectroscopy at molecular level.

Results: 24 h MH and GTX administration caused lipid peroxidation, a decrease in glycogen amount, an increase in saturated lipid amount, a decrease in membrane order, an increase in membrane fluidity, changes in the structure and conformations of proteins and nucleic acids. After 48 h the decrease in glycogen amount returned to normal values in both groups, the increase in the saturated lipids returned to normal values only in the MH group. However, the 48 h-period were not sufficient to return to normal values for the lipid peroxidation, changes in the structure and conformation of proteins and nucleic acids and membrane order and fluidity.

Conclusions: In conclusion, 24 hour MH and GTX treatment induces toxic effects on liver tissue and the 48 h-period is not sufficient for normalization of all these toxic effects. The results of this study will be useful to determine the duration of treatment and discharge from hospital for patients with MH poisoning.

Keywords: Mad Honey, FTIR Spectroscopy, Liver, Grayanotoxin.

GİRİŞ

Deli bal (DB), Ormangülü (*Rhododendron*) bitkisinden üretilen ve içindeki grayanotoksin (GTX) bileşiğinden dolayı insanlarda zehirlenmelere sebep olan toksik bir baldır (1). Fundagiller (*Ericaceae*) familyasına ait olan Ormangülleri Türkiye'nin Karadeniz bölgesi başta olmak üzere Nepal, Japonya, Çin, Filipinler, Kore, Endonezya, Avusturya, Almanya, Brezilya ve bazı kuzey Amerika ülkelerinde yetişmektedir (2). Zehirlenmeye sebep olan GTX'ler bal arıları tarafından çeşitli Ormangülü türlerinin polen ve nektarlarından ekstrakt edilir (3). Türkiye'de sık görülen Ormangülü türleri, yüksek konsantrasyonlarda GTX içeren *R. luteum* ve *R. ponticum*'dur (4).

DB zehirlenme vakalarının çoğu GTX'in kardiyak bulgularından kaynaklanmaktadır. Bildirilen tüm vakalarda en sık rastlanan fiziksel bulgular bradikardi ve hipotansiyondur ve diğer semptomlar genel olarak bu iki bulgu ile ilgilidir (5). Hastalarda atriyoventriküler blok, nodal ritimler ve daha sıklıkla sinüs bradikardileri de görülmektedir. Bahsedilen kardiyovasküler etkilerin yanı sıra bulantı, kusma, salivasyon, kramp tarzı karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetler ve baş dönmesi, bilinç kaybı, bulanık görme, deliryum gibi nörolojik semptomlarda ortaya çıkabilmektedir (6).

Bütün bu toksik etkilerine rağmen DB, halk arasında özellikle Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde hipertansiyon, diyabet, soğuk algınlığı, gastrointestinal bozukluklar, artrit, cinsel performans bozuklukları gibi rahatsızlıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (3,7). DB'nin tarihte biyolojik silah olarak kullanıldığı bilinmektedir (5). DB'nin popüleritesi, gıda olarak tüketilmesi, kolay elde edilebilmesi, alternatif tıpta sıklıkla tercih edilmesinden dolayı günden güne artmakta ve bu baldan kaynaklanan zehirlenmeler dünya çapında bir sorun haline gelmektedir. Özellikle kardiyovasküler etkilerinden dolayı önem kazanan bu gıda zehirlenmesi türü hayatı tehdit edici olabilir (4).

Rhodotoksin ya da andromedotoksin olarak da bilinen GTX'ler azotsuz polihidroksil siklik hidrokarbonlardan oluşan diterpenlerdir. Ormangülü bitkisinden 60'tan fazla GTX formu izole edilmiştir (5). Balın içeriğindeki GTX tipi ve miktarı türden türe değişiklik gösterir (3). GTX-I, GTX-II ve GTX-III başlıca toksik GTX tipleri olarak değerlendirilir ve GTX-III'ün en toksik tip olduğu bilinmektedir (8). GTX'ler hücrede açık durumdaki sodyum kanallarına bağlanarak, onların inaktivasyonunu engeller, membran geçirgenliğini artırır, repolarizasyonu inhibe eder ve membran potansiyelini hiperpolarizasyon yönünde hareket ettirir. Sonuçta kas ve sinir hücreleri gibi uyarılabilir hücreler depolarize durumda kalır (9,10). Yani GTX kolinerjik bir ajan gibi hareket ederek bradikardi, hipotansiyon ve solunum hızı depresyonuna sebep olur (3).

Karaciğer birçok fonksiyona sahip kompleks bir organ olup; proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve vitaminlerin işlenmesi ve depolanması, hormon ve ilaç metabolizması, toksinlerin detoksifikasyonu gibi fonksiyonlarıyla vücudun metabolik homeostazisinin sürdürülmesinde önemlidir (11). Literatürde DB'nin ve GTX'in karaciğer üzerinde olumsuz etkileri olduğunu rapor eden klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur. Örneğin klinik çalışmalarda DB tüketimine bağlı bir hepatoksisite olgusu (4) ve akut hepatitis olgusu (12) rapor edilmiştir. Deneysel çalışmalarda ise karaciğerde; akut GTX-I uygulamasının bazı enzim seviyelerinde artışa ve fokal nekroz, hepatik santral venin dilatasyonu gibi toksik etkilere (13), GTX-III ve yüksek doz DB'nin lipit peroksidasyonuna (14), farklı dozlardaki DB uygulamasının karaciğer enzim seviyelerinde artışa (8), tıkanıklık, steatoz ve inflamasyona (15) sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak bu deneysel çalışmalarda sadece biyokimyasal ve histolojik incelemeler yapılmıştır. Bu nedenle DB'nin ve GTX'in karaciğer dokusu üzerindeki toksik etkilerini moleküler düzeyde ortaya koyan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir dokunun işlevini düzgün bir şekilde yerine getirebilmesi yapısı ile ilişkili olduğundan, karaciğer dokusunda meydana gelen yapısal değişiklikler önemli fonksiyonel bozukluklara neden olabilir. Fourier Transform Infrared (FTIR) spektroskopisi hücrelerdeki yapısal değişiklikleri dokuların zarar görmeden incelenmesine olanak sağlayan biyolojik sistemler için uygun bir tekniktir. Bu teknik, moleküllerin değişik dalga boylarındaki titreşimlerini ölçen ve bu nedenle değişik titreşim gruplarını görüntüleyip onların karakterize edilmesini sağlayan, biyolojik doku ve membranlar hakkında değerli bilgiler veren yüksek bir teknoloji ürünüdür (16,17). FTIR spektroskopisi kullanılarak, fonksiyonel grup seviyesinde lipitler, proteinler karbonhidratlar ve nükleik asitler gibi hücrenel bileşenlerdeki moleküler değişimler belirlenebilir (18). Son yıllarda kullanımı oldukça yaygınlaşan ATR-FTIR spektroskopisi, FTIR spektroskopisine ATR (Attenuated Total Reflection- Zayıflatılmış Toplam Yansıma) aksesuarı eklenmesiyle oluşturulan bir tekniktir. ATR-FTIR spektroskopisi, kısa sürede hassas ölçümler yapar ve böylece zamandan tasarruf sağlar. Ayrıca biyolojik dokulardaki farklı fonksiyonel grupları aynı anda izleme olanağı sunması, incelemelerde çok az miktarda numunenin yeterli olması, numune hazırlamanın kolay olması gibi birçok avantaja sahip olması nedeniyle biyolojik sistem çalışmaları için sıklıkla tercih edilen bir tekniktir. Bu teknikte, numuneler ATR kristalinin üzerine doğrudan yerleştirilerek incelenebilir (19).

Zehirlenmeye sebep olan DB miktarı tam olarak bilinmemekle birlikte, zehirlenme belirtilerinin genel olarak bir çay kaşığı bal

tüketiminden sonra ortaya çıktığı farklı çalışmalarda rapor edilmiştir (20,21). Semptomlar bal tüketiminden sonraki ilk 3 saat içinde ortaya çıkmakta, en kötü belirti ve bulgular en az 24 saat sürmektedir. Henüz semptomların tam olarak ne kadar sürdüğü bilinmemekle birlikte, tam iyileşmenin birkaç gün içinde gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Literatürde DB zehirlenmesindeki semptomların süresi hakkında ayrıntılı bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle, DB zehirlenme etkileri ve DB tanısı alan hastaların hastanede ne kadar süre gözlem altında tutulması gerektiğine dair tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Jansen ve ark. DB zehirlenme etkilerinin 1-2 gün sürdüğünü rapor etmiştir (22). Gündüz ve ark. (2008) DB zehirlenmesi teşhisi konan hastaların 2-6 saat kontrol altında tutulduktan sonra taburcu edilebileceğini bildirirken (5), Yaylacı ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada hastaların yaklaşık 27.7 ± 7.2 saat kontrol altında tutulması gerektiğini bildirmiştir (23). Binnetoğlu ve ark. (2008) ise DB'nin etkisinin 72 saat sürdüğünü rapor etmiştir (24). DB zehirlenmesi mortalitesi düşük bir klinik durum olsa da doğru tedavi edilemeyen hastalarda mortalite riski artabilir. Bu nedenle, zehirlenme etkilerinin ne kadar sürdüğünün bilinmesi hastaların hızlı ve doğru tedavi edilebilmeleri ve ne kadar süre gözlem altında tutulmaları gerektiğine karar verilmesi açısından önemlidir.

Daha önceki çalışmalarımızdan birinde, ATR-FTIR spektroskopisi kullanılarak DB'nin fare kalp kas dokusu lipitleri üzerindeki toksik etkileri belirlenmiştir (25). Grubumuz tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, DB'nin farklı konsantrasyonlarının fare karaciğeri üzerindeki etkileri incelenmiş, 25 ve 50 mg/kg'lık DB dozlarının 24 saatlik süre sonunda, bu dokuda glikojen miktarını azaltmak dışında herhangi bir etki göstermediği ancak 75 mg/kg DB ve saf haldeki GTX-III (0,01 mg/kg) uygulamasının dokudaki lipitler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde önemli toksik etkiler meydana getirdiği tespit edilmiştir (26). Bu çalışmada ise, önceki çalışmamızda karaciğer için etken doz olduğunu belirlediğimiz 75 mg/kg'lık DB konsantrasyonunun ve GTX-III'ün uygulandığı fare karaciğer dokuları 24 saat ve 48 saatlik süreler sonunda ATR-FTIR spektroskopisi ile analiz edilmiş, DB ve GTX-III uygulamasının karaciğer dokusundaki biyomoleküller üzerinde bu süreler sonunda oluşturduğu etkiler karşılaştırılarak toksik etkilerin 48 saat içinde normale dönüp dönmediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda kullanılan DB; Düzceli arıcılardan temin edilmiş, GTX-III (Lot-H1 293B) Enzo Life Science firmasından satın alınmıştır. Düzce Üniversitesi Arıcılık Araştırma Geliştirme ve Uygulama Merkezi'nde (DAGEM) yapılan palinolojik analiz sonucuna göre; kullandığımız

DB'nin % 96 oranında Ericaceae (Rhododendron ponticum) poleni içerdiği tespit edilmiştir.

Deney protokolü Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017/2/4). Çalışmada kullanılan Mus musculus türü erkek fareler (8-12 haftalık, 20-25 g), 12:12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsünde, 22 ± 2 °C'lik bir sıcaklıkta tutulmuş, standart fare diyeti ve suyla beslenmiştir. Hayvanlar, her biri 6 fare içeren 5 gruba ayrılmıştır: Grup I = Kontrol; Grup II = 24 saat DB; Grup III = 48 saat DB; Grup IV = 24 saat GTX; Grup V = 48 saat GTX.

75 mg/kg DB'nin suda çözülmesiyle hazırlanan solüsyon, farelere gram başına 0,01 ml gelecek şekilde alınarak tek doz olarak gavaj yoluyla uygulanmıştır. GTX-III'ün ise LD50 dozunun (0,908 mg/kg) yaklaşık olarak onda biri oranındaki konsantrasyonu olan 0,01 mg/kg'lık dozu intraperitoneal yolla uygulanmıştır (27). DB ve GTX-III uygulamasından 24 ve 48 saat sonra hayvanlar dekapite edilerek karaciğer dokuları çıkarılmış ve spektroskopik ölçümlerde kullanılabilecek kadar -80 °C'de dondurucuda saklanmıştır.

Fare karaciğer örneklerinin ATR-FTIR spektrumları, ATR aksesuarı takılmış Spectrum Two FTIR spektrometresi (Perkin-Elmer Ltd., Beaconsfield, UK) kullanılarak elde edilmiştir. Fare karaciğerinin üç farklı bölgesinden (sol lateral, sağ lateral ve sağ medial lob) 0,5 X 0,5 X 0,1 cm büyüklüğünde örnekler kesilmiş, bu parçalar doğrudan ATR ünitesinin elmas/çinko-selenit (Diamond/ZnSe) kristalinin üzerine yerleştirilmiştir. Suyun ortamdan uzaklaştırılması için, kristalin üzerindeki karaciğer dokusuna 5 dakikalık süre boyunca azot gazı uygulanmış ve düzgün bir yüzey teması sağlanması için doku sıkıştırılmıştır (28,29). Spektrumlar oda sıcaklığında, $4000-400$ cm⁻¹ dalga sayısı aralığında, 4 cm⁻¹ çözünürlükte ve 64 tarama sayısı ile elde edilmiştir. Sonuçların güvenilirliğini artırmak için her karaciğerin seçilen bölgelerindeki birbirine komşu 3 kısımdan çekimler yapılmış, böylece her bir karaciğer için 9 spektrum elde edilmiş ve bu spektrumların ortalamaları alınarak detaylı analizlerde bunlar kullanılmıştır.

Bant sinyal şiddeti, bant dalga sayısı ve bant genişlikleri Spectrum 100 yazılımı (Perkin Elmer) kullanılarak ölçülmüştür. Bant genişliği ve bant dalga sayısı değerleri, bantın %75 yüksekliğinden okunmuştur. Baseline düzeltmeleri ve normalizasyon prosedürleri sadece görsel gösterimler için uygulanmıştır. Protein ikincil yapısındaki değişimleri belirlemek için $1700-1600$ cm⁻¹ aralığında bulunan Amid I bantı kullanılmıştır. Analizler OPUSNT yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Bruker Optics, Reinstetten, Germany).

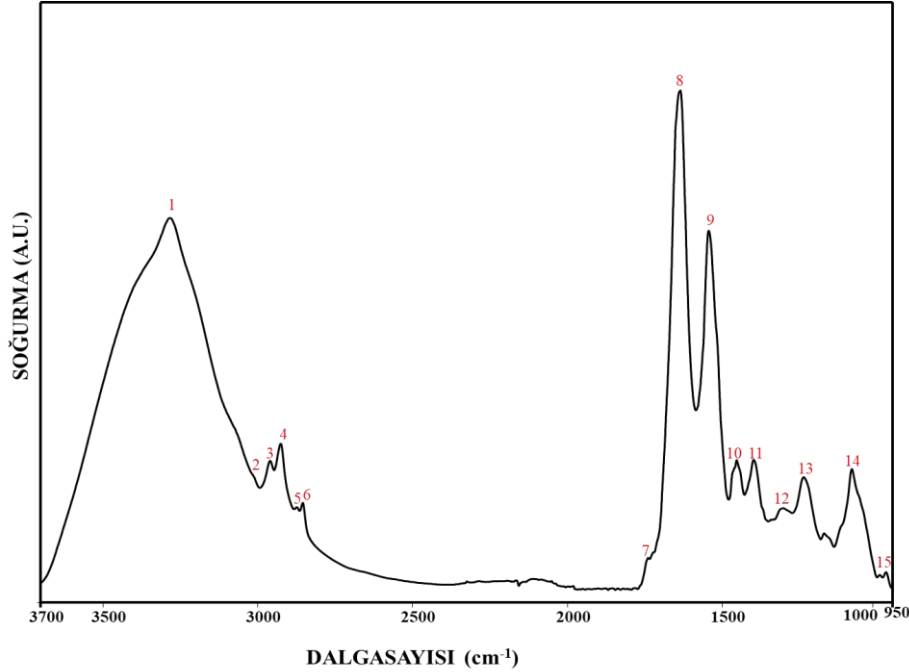
24 ve 48 saatlik DB ve GTX-III uygulanan gruplar ile kontrol arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlılığının hesaplanması için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar "ortalama \pm standart sapma" olarak verilmiştir. p

değeri 0,05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş, anlamlılık derecesi * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ olarak belirtilmiştir.

BULGULAR

Bir moleküldeki herhangi bir bağ veya bağ grubu FTIR spektrumlarında karakteristik soğurma

bantları oluşturur. Dolayısıyla her bir bant belirli bir bağ ya da bağ grubuna atfedilebilir (30). Şekil 1'de kontrol grubuna ait bir fare karaciğeri spektrumundaki başlıca soğurma bantları gösterilmiştir. Şekilde bantlar numaralandırılmış ve bu bantların literatüre göre tanımları Tablo 1'de belirtilmiştir.



Şekil 1. Kontrol grubuna ait fare karaciğerinin 3700-950 cm^{-1} dalga sayısı aralığındaki ATR-FTIR spektrumu.

Tablo 1. Fare karaciğer dokusunun infrared spektrumundaki başlıca soğurma bantları (26,31-33).

Bant No	Dalga Sayısı (cm^{-1})	Tanım
1	3283	Amid A: Proteinlerin N-H gerilmesi, polisakkaritlerin O-H gerilmesi ve moleküller arası H bağlanması
2	3012	Olefinik=CH titreşim gerilme: Doymamış lipitler
3	2961	CH₃ antisimetrik gerilme: Çoğunlukla lipitler, az miktarda proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler
4	2927	CH₂ antisimetrik gerilme: Çoğunlukla lipitler, az miktarda proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler
5	2874	CH₃ simetrik gerilme: Çoğunlukla proteinler, az miktarda lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler
6	2854	CH₂ simetrik gerilme: Çoğunlukla lipitler, az miktarda proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler
7	1743	Karbonil ester (C=O) gerilme: Çoğunlukla trigliseritler ve kolesterol esterleri
8	1640	Amid I: Proteinler (%80 C=O gerilme)
9	1545	Amid II: Proteinler (%60 N-H bükülme, %40 C-N gerilme)
10	1453	CH₂ bükülme: Çoğunlukla lipitler, az miktar proteinler
11	1398	COO⁻ simetrik gerilme: Yağ asitleri ve amino asit yan grupları
12	1308	Amid III: Proteinler (%40 C-N gerilme, %30 N-H bükülme, %20 C-C gerilme)
13	1237	PO₂⁻ antisimetrik gerilme: Çoğunlukla nükleik asitler ve az miktar fosfolipitler
14	1081	PO₂⁻ simetrik gerilme: Nükleik asitler ve fosfolipitler C—O gerilme: Polisakkaritler, glikolipitler
15	971	C-N⁺-C gerilme: Nükleik asitler, RNA'nın riboz-fosfat ana zincir titreşimleri

Şekil 1 ve Tablo 1'den görüldüğü üzere fare karaciğer spektrumu; lipitler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitlerdeki fonksiyonel gruplardan kaynaklanan birçok bant içeren son derece karmaşık bir spektrumdur. Bu nedenle, kontrol grupları ile DB ve GTX uygulanmış gruplar arasındaki farklılıkları daha iyi ayırt edebilmek için spektral analizler 3 ayrı dalga sayısı aralığında ($3700-3025\text{ cm}^{-1}$, $3025-2800\text{ cm}^{-1}$ ve $1800-950\text{ cm}^{-1}$) gerçekleştirilmiştir. Detaylı analizlerin gerçekleştirildiği bu üç spektral bölgedeki şekillere (Şekil 2, 3, 4) bakıldığında, DB ve GTX uygulamasından 24 saat sonra elde edilen bütün spektrumlar kontrol spektrumundan oldukça farklı olmasına rağmen, 48 saat sonra elde edilen spektrumların bazılarının kontrol grubuna çok yakın ve benzer olduğu, bazılarının ise kontrol grubundan uzak ve farklı olduğu görülmüştür. Örneğin $3700-3025\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığındaki Amid A bantına bakıldığında (Şekil 2A ve 2B) DB ve GTX uygulamasından 24 saat sonra analiz edilen karaciğer spektrumlarının kontrol spektrumundan son derece farklı ve uzak olduğu, ancak 48 saat sonra analiz edilen karaciğer spektrumlarının kontrol spektrumuna daha yakın olduğu görülmektedir. C-H gerilme bölgesinde 24 saatlik DB uygulamasının kontrol spektrumundan oldukça farklı ve uzak olduğu ancak 48 saatlik DB uygulamasının kontrol grubuna biraz daha yaklaştığı görülmektedir (Şekil 3A). Aynı

bölgedeki GTX verilmiş fare karaciğer spektrumlarına bakıldığında ise 24 saatlik ve 48 saatlik uygulama spektrumlarının birbirine çok yakın olduğu, her ikisinin neredeyse üst üste çakıştığı ve kontrol spektrumundan oldukça uzakta ve farklı oldukları görülmektedir (Şekil 3B). Parmak izi bölgesinde ($1800-950\text{ cm}^{-1}$) hem DB'nin hem de GTX'in 24 ve 48 saatlik uygulama sürelerinin sonunda elde edilen spektrumların birbirine çok benzediği ve ikisinin de kontrol spektrumundan oldukça uzak olduğu görülmektedir (Şekil 4A ve 4B). Bu şekillerden de anlaşılacağı gibi DB ve GTX'in 24 saatlik uygulaması karaciğer dokusu üzerinde önemli değişiklikler meydana getirirken, 48 saat sonra bu etkilerin bazıları normale dönmekte bazılarının etkisi ise aynen devam etmektedir. Bu sonuç, aşağıda açıklanacağı gibi spektrumların bant sinyal şiddetleri, sinyal şiddeti oranları, bant dalga sayısı ve genişliği analizlerinden elde ettiğimiz sayısal analiz sonuçları ile daha detaylı olarak ortaya konmuştur (Tablo 2-5).

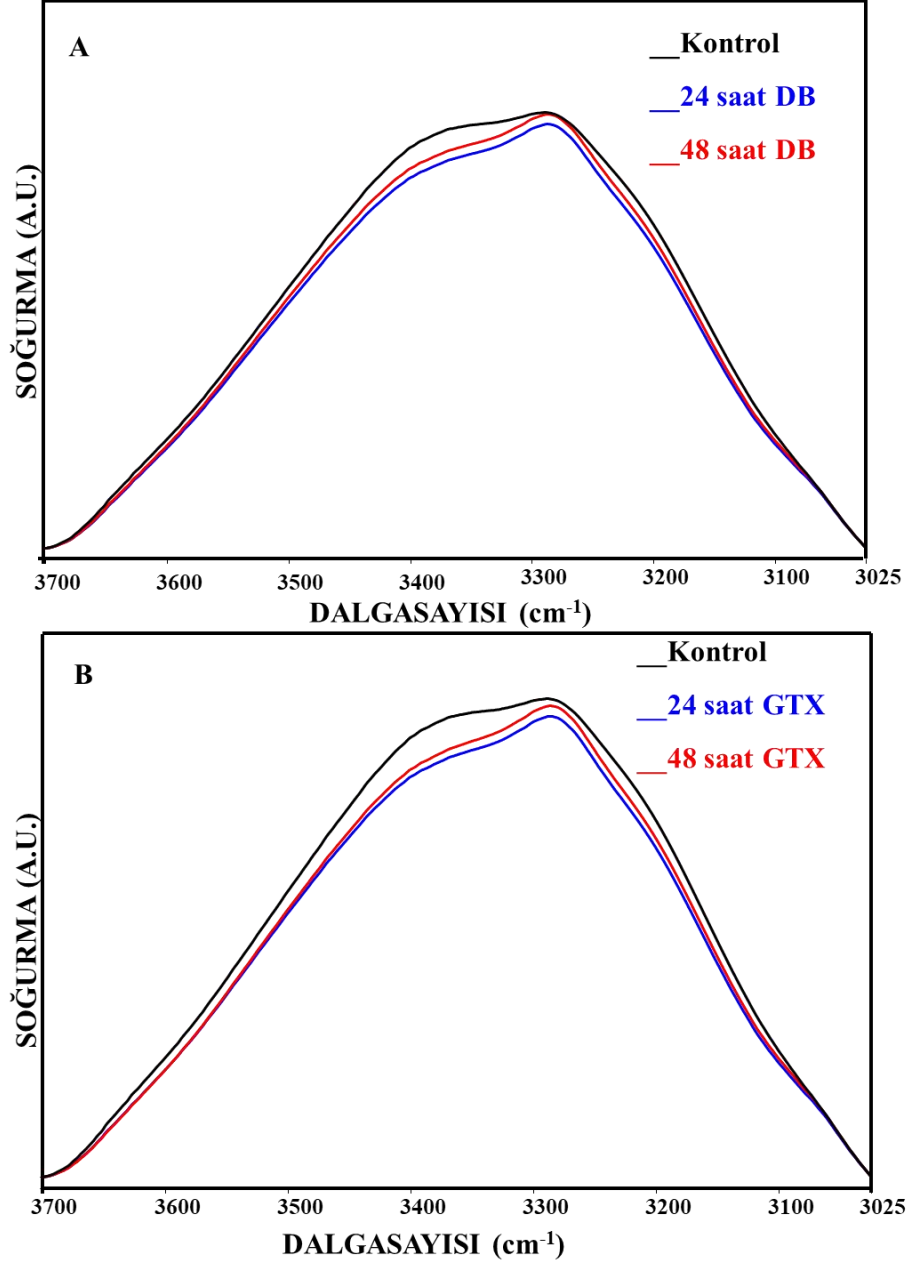
ATR-FTIR spektrumunda bantların sinyal şiddetleri ve/veya altında kalan alan o fonksiyonel grubun ait olduğu molekülün dokudaki miktarı hakkında bilgi verir (31). Tablo 2'de DB ve GTX'in 24 ve 48 saatlik uygulama gruplarının sinyal şiddeti değerleri kontrol grubuyla karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Tablo 2. Kontrol, DB ve GTX uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş fare karaciğer dokusunun başlıca fonksiyonel gruplarının sinyal şiddeti değerlerindeki değişiklikler (İstatistiksel olarak anlamlılık kontrol grubuna göre hesaplanmış olup, derecesi $p<0,05^*$, $p<0,01^{**}$ şeklinde gösterilmiştir. ↓: Kontrol grubuna göre sinyal şiddetindeki azalmayı; ↑: Kontrol grubuna göre sinyal şiddetindeki artışı göstermektedir).

Bant No	Dalga Sayısı	Kontrol	24 Saat DB	48 Saat DB	24 Saat GTX	48 Saat GTX
1	3283	3,388±0,184	3,245 ± 0,136*↓	3,292 ± 0,19	3,216 ± 0,168*↓	3,256 ± 0,089
2	3012	0,0038±0,0005	0,0032±0,0004*↓	0,0028±0,0002**↓	0,0034±0,0002*↓	0,0029±0,0006*↓
3	2961	0,255 ± 0,025	0,29 ± 0,025*↑	0,283 ± 0,029	0,289 ± 0,017*↑	0,288 ± 0,013*↑
4	2927	0,265 ± 0,029	0,308 ± 0,032*↑	0,294 ± 0,034	0,307 ± 0,026*↑	0,304 ± 0,018*↑
5	2874	0,152 ± 0,014	0,176 ± 0,017*↑	0,170 ± 0,019	0,176 ± 0,014*↑	0,175 ± 0,015*↑
6	2854	0,154 ± 0,015	0,177 ± 0,014*↑	0,171 ± 0,016	0,179 ± 0,015*↑	0,176 ± 0,015*↑
7	1743	0,057 ± 0,008	0,063 ± 0,009	0,062 ± 0,005	0,065 ± 0,005	0,063 ± 0,005
8	1640	0,897 ± 0,115	1,120 ± 0,109*↑	1,099 ± 0,131*↑	1,126 ± 0,090**↑	1,117 ± 0,094*↑
9	1545	0,564 ± 0,108	0,770 ± 0,102*↑	0,761 ± 0,125*↑	0,778 ± 0,081*↑	0,774 ± 0,093*↑
10	1453	0,210 ± 0,042	0,271 ± 0,037*↑	0,269 ± 0,029*↑	0,273 ± 0,028*↑	0,273 ± 0,029*↑
11	1398	0,202 ± 0,041	0,271 ± 0,039*↑	0,267 ± 0,047*↑	0,272 ± 0,030*↑	0,272 ± 0,031*↑
12	1308	0,120 ± 0,026	0,168 ± 0,025*↑	0,166 ± 0,033*↑	0,169 ± 0,020*↑	0,167 ± 0,021*↑
13	1237	0,152 ± 0,040	0,218 ± 0,035*↑	0,211 ± 0,041*↑	0,220 ± 0,029*↑	0,219 ± 0,034*↑
14	1081	0,152 ± 0,028	0,218 ± 0,045*↑	0,196 ± 0,034*↑	0,211 ± 0,031*↑	0,223 ± 0,037**↑
15	971	0,017 ± 0,006	0,029 ± 0,006*↑	0,026 ± 0,006*↑	0,027 ± 0,004*↑	0,031 ± 0,008**↑

Şekil 2A, kontrol ve DB uygulamasından, Şekil 2B ise kontrol ve GTX uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş fare karaciğeri spektrumunun 3700-3025 cm^{-1} dalga sayısı aralığını göstermektedir. Bu bölgede yer alan ve Amid A bantı olarak isimlendirilen bant proteinler, polisakaritler ve sudan sinyaller almaktadır (34). Çalışmamızda örnekler hazırlanırken su ortamdan tamamen uzaklaştırıldığı için suyun bu banta katkısı

ihmal edilebilir ve bu bantın sadece polisakaritler ve proteinlerden kaynaklandığı kabul edilebilir. Şekil 2A, B ve Tablo 2'den görüldüğü üzere DB ve GTX'in 24 saatlik uygulama süresi sonunda, bu bantın sinyal şiddeti anlamlı derecede azalmıştır. 48 saatlik uygulama süresine bakıldığında ise kontrol grubu ile DB ve GTX grupları arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir.



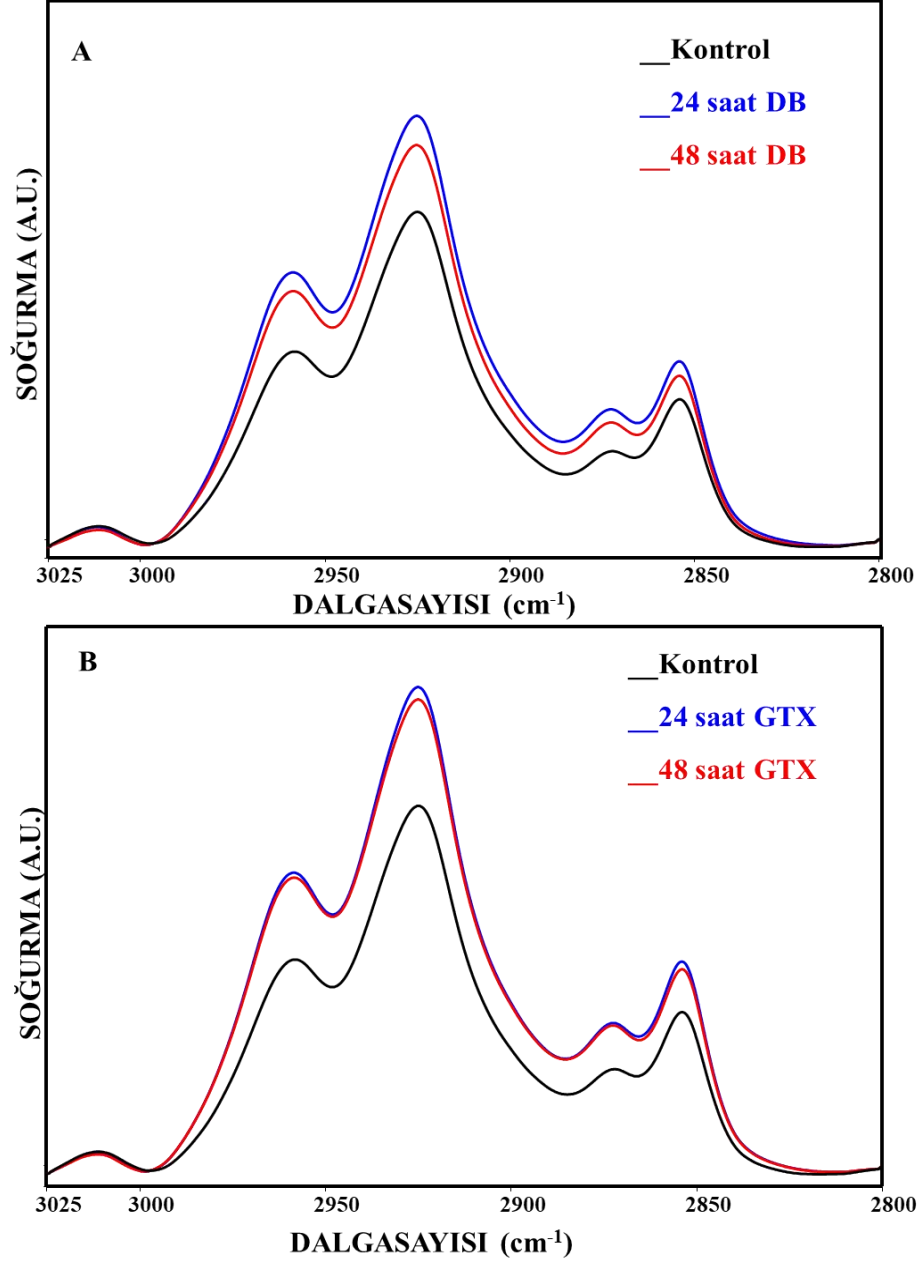
Şekil 2. Kontrol, DB (A) ve GTX (B) uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş fare karaciğer dokularının 3700-3025 cm^{-1} dalga sayısı aralığındaki spektrumları (Spektrumlar CH_2 antisimetrik gerilme bantına göre normalize edilmiştir).

Şekil 3A, kontrol ve DB uygulamasından, Şekil 3B ise kontrol ve GTX uygulamasından 24 ve 48 saat incelenmiş grupların karaciğer spektrumlarının 3025-2800 cm^{-1} dalga sayısı aralığını göstermektedir. C-H gerilme bölgesi olarak adlandırılan bu bölgedeki bantlar sırasıyla

olefinik $\text{HC}=\text{CH}$ gruplarındaki CH gerilme titreşimlerinden, CH_3 ve CH_2 antisimetrik gerilme titreşimlerinden, CH_3 ve CH_2 simetrik gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Olefinik= CH bantı sistemdeki doymamış lipitler, CH_3 antisimetrik, CH_2 antisimetrik ve CH_2 simetrik

bantları ağırlıklı olarak doymuş lipitlerden ve CH₃ simetrik bantı ise ağırlıklı olarak proteinlerden sinyaller almaktadır (16). Tablo 2'den görüldüğü gibi DB ve GTX'in 24 ve 48 saatlik uygulama sürelerinin sonunda Olefinik=CH bantının sinyal şiddeti anlamlı derecede azalmıştır. Tablo 2 ve Şekil 3A'dan görüldüğü üzere doymuş lipitlerden kaynaklanan CH₃ antisimetrik, CH₂ antisimetrik ve CH₂ simetrik bantlarının sinyal şiddeti değerleri 24

saat DB uygulanmış gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış, 48 saatlik uygulama grubunda ise bantların sinyal şiddetlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak, GTX grupları incelendiğinde hem 24 hem de 48 saatlik uygulama gruplarında doymuş lipitlerden kaynaklanan bantların sinyal şiddetlerinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür.



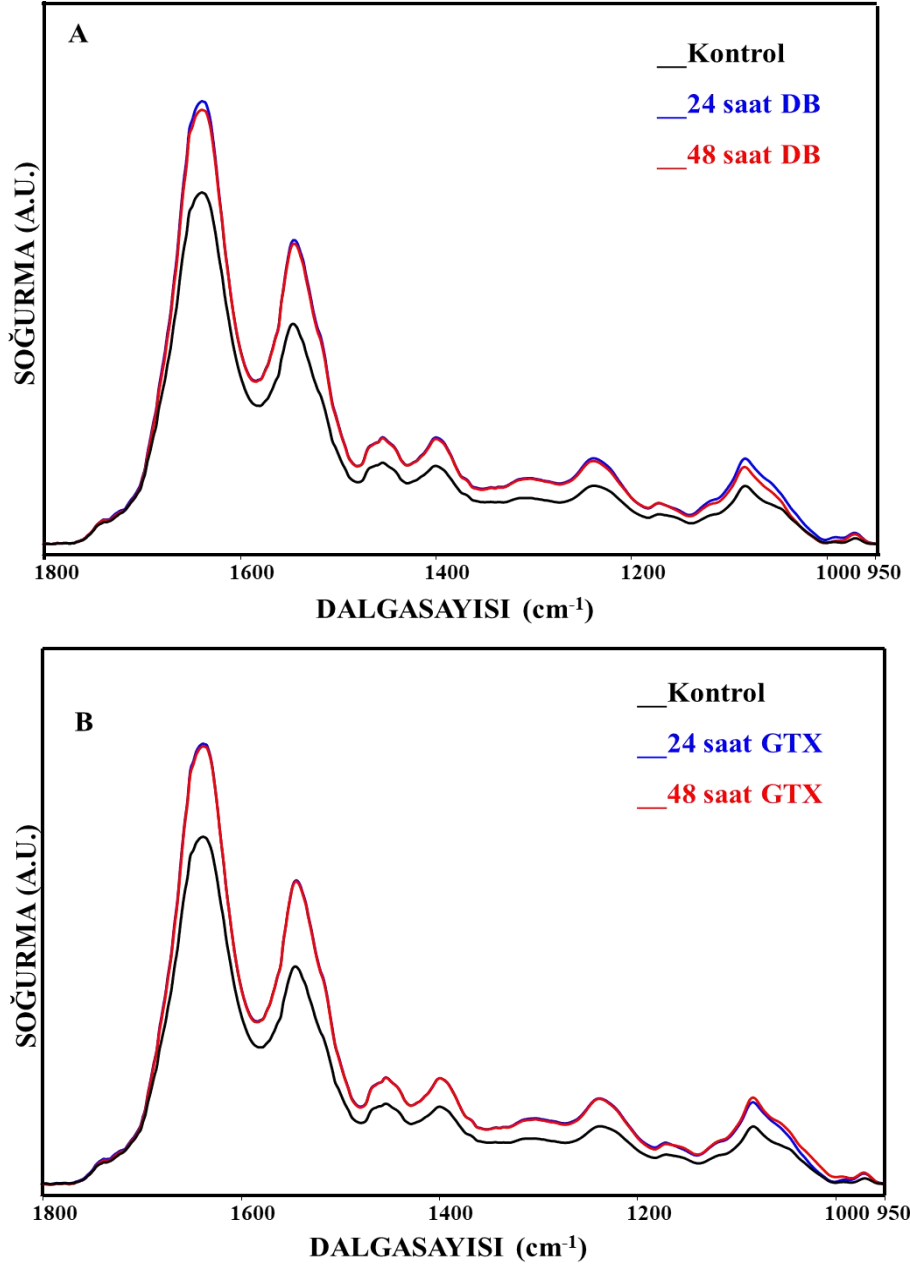
Şekil 3. Kontrol, DB (A) ve GTX (B) uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş fare karaciğer dokularının 3025-2800 cm⁻¹ dalga sayısı aralığındaki spektrumları (Spektrumlar Amid A bantına göre normalize edilmiştir).

Çalışmamızda analiz edilen diğer bölge 1800-950 cm⁻¹ dalga sayısı aralığındaki parmak izi bölgesidir. Bu bölge kolesterol esterleri, trigliseritler, proteinler, nükleik asitler, vb. birçok molekülden kaynaklanan farklı spektral bantlar

içermektedir. Şekil 4A, kontrol ve DB, Şekil 4B ise kontrol ve GTX uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş karaciğer spektrumlarının 1800-950 cm⁻¹ dalga sayısı aralığını göstermektedir. Bu bölgede 1640 ve 1545 cm⁻¹'de gözlenen Amid I ve

Amid II bantları sistemdeki proteinlerden sinyal almaktadır (18). Şekil 4A ve B'den görüldüğü gibi bu bantların sinyal şiddetleri, DB ve GTX gruplarının hem 24 hem de 48 saatlik uygulama gruplarında anlamlı derecede artmıştır. 1453 cm^{-1} 'de gözlenen CH_2 bükülme bantı lipid ve proteinlerdeki titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Şekil 4A ve B'den görüldüğü gibi bu bantın sinyal şiddeti DB ve GTX uygulamasının hem 24 saat hem de 48 saatlik uygulama gruplarında anlamlı derecede artmıştır. Benzer şekilde sistemdeki yağ asitleri ve aminoasitlerden kaynaklanan bir bant olan 1398 cm^{-1} 'deki COO^- simetrik gerilme bantının sinyal şiddeti de DB ve GTX'in hem 24 hem de 48 saatlik uygulama gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır (35). Aynı şekilde

1308 cm^{-1} 'de gözlenen ve proteinlerden sinyal alan bir diğer bant olan Amid III bantı hem 24 hem de 48 saatlik DB ve GTX uygulanmış gruplarda anlamlı derecede artmıştır (32). 1237 ve 1081 cm^{-1} 'de ortaya çıkan PO_2^- antisimetrik ve PO_2^- simetrik bantları, ağırlıklı olarak nükleik asitlerdeki ve fosfolipitlerdeki fosfat gruplarından sinyaller almaktadır (18). Şekil 4A ve B'den görüldüğü gibi DB ve GTX'in hem 24 hem 48 saatlik uygulama gruplarında bu bantların sinyal şiddeti anlamlı derecede artmıştır. 971 cm^{-1} dalga sayısında ortaya çıkan C-N⁺-C gerilme bantı nükleik asitlerden kaynaklanan özel bir banttır (36). Şekil 4A, B ve Tablo 2'den görüldüğü gibi bu bantın sinyal şiddeti DB ve GTX'in hem 24 hem de 48 saatlik uygulama gruplarında anlamlı derecede artmıştır.



Şekil 4. Kontrol, DB (A) ve GTX (B) uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş fare karaciğer dokularının 1800-950 cm^{-1} dalga sayısı aralığındaki spektrumları (Spektrumlar Amid A bantına göre normalize edilmiştir).

Çalışmamızda, DB ve GTX'in 24 ve 48 saatlik uygulamalarının lipitlerin ve proteinlerin yapıları ve bileşimindeki ve bu moleküllerin birbirlerine göre durumları üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmak amacıyla bazı oran hesaplamaları yapılmıştır. Örneğin bazı spesifik lipit fonksiyonel gruplarının (olefinik=CH bantı, karbonil ester gerilme bantı, CH₂ ve CH₃ antisimetrik gerilme bantları) sinyal şiddeti değerlerinin doymuş lipitlerden kaynaklanan bantların (CH₃ antisimetrik + CH₂ antisimetrik + CH₂ simetrik) sinyal şiddetleri toplamına bölünmesiyle elde edilen oranlar lipitlerdeki yapısal değişimleri belirlemek için kullanılmıştır. Çalışmamızda analiz edilen oranlar Tablo 3'te verilmiştir. Sistemin doymamışlık seviyesi üzerindeki değişimleri hesaplamak amacıyla olefinik=CH/lipit oranı hesaplanmıştır. Tablo 3'ten görüldüğü gibi bu oran bütün gruplarda anlamlı derecede azalmış ve hatta 48 saatlik uygulama gruplarında bu etki daha belirgin ortaya çıkmıştır. Sistemdeki fosfolipitlerin zincir uzunlukları hakkında bilgi veren CH₂/lipit oranı 24 saatlik DB uygulamasından sonra anlamlı derecede azalırken, 48 saatlik uygulama süresi sonunda anlamlı bir değişiklik ortaya çıkmamıştır (37). GTX uygulanmış grupta ise bu oran hem 24 hem de 48 saatlik uygulama gruplarında anlamlı derecede

azalmıştır. Sistemdeki metil konsantrasyonu hakkında bilgi veren CH₃/lipit oranı tüm gruplarda anlamlı derecede artmıştır (18). Sistemin karbonil durumu hakkında bilgi veren C=O/lipit oranı tüm uygulama gruplarında anlamlı derecede azalmıştır.

Dokudaki proteinlerde meydana gelen yapısal değişimler hakkında bilgi sahibi olabilmek için proteinlerden kaynaklanan Amid I ve Amid II bantlarının sinyal şiddeti değerleri birbirine bölünmüştür (35). Tablo 3'ten görüldüğü üzere Amid I/Amid II oranı DB ve GTX'in hem 24 hem de 48 saatlik uygulama gruplarında anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca çalışmamızda lipit ve protein konsantrasyonlarının birbirlerine göre değişimlerini kıyaslamak amacıyla lipit ve proteinlerden kaynaklanan spektral bantların sinyal şiddeti oranı da analiz edilmiştir. Lipit/protein oranı; CH₃ antisimetrik, CH₂ antisimetrik ve CH₂ simetrik gerilme bantlarının sinyal şiddetleri toplamının, Amid II bantının sinyal şiddeti değerine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Tablo 3'ten görüldüğü üzere bu oran DB'nin 24 saatlik uygulama grubunda anlamlı derecede artarken, 48 saatlik uygulama grubunda anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. GTX uygulamasından sonra ise bu oran hem 24 hem de 48 saatlik uygulama gruplarında anlamlı derecede artmıştır.

Tablo 3. Kontrol, DB ve GTX uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş fare karaciğer dokusunun bazı fonksiyonel gruplarının sinyal şiddeti oranı, dalga sayısı ve bant genişliği değerlerindeki değişiklikler (İstatistiksel olarak anlamlılık kontrol grubuna göre hesaplanmış olup, derecesi p<0,05*, p<0,01**şeklinde gösterilmiştir. ↓: Kontrol grubuna göre azalmayı; ↑: Kontrol grubuna göre artışı göstermektedir.)

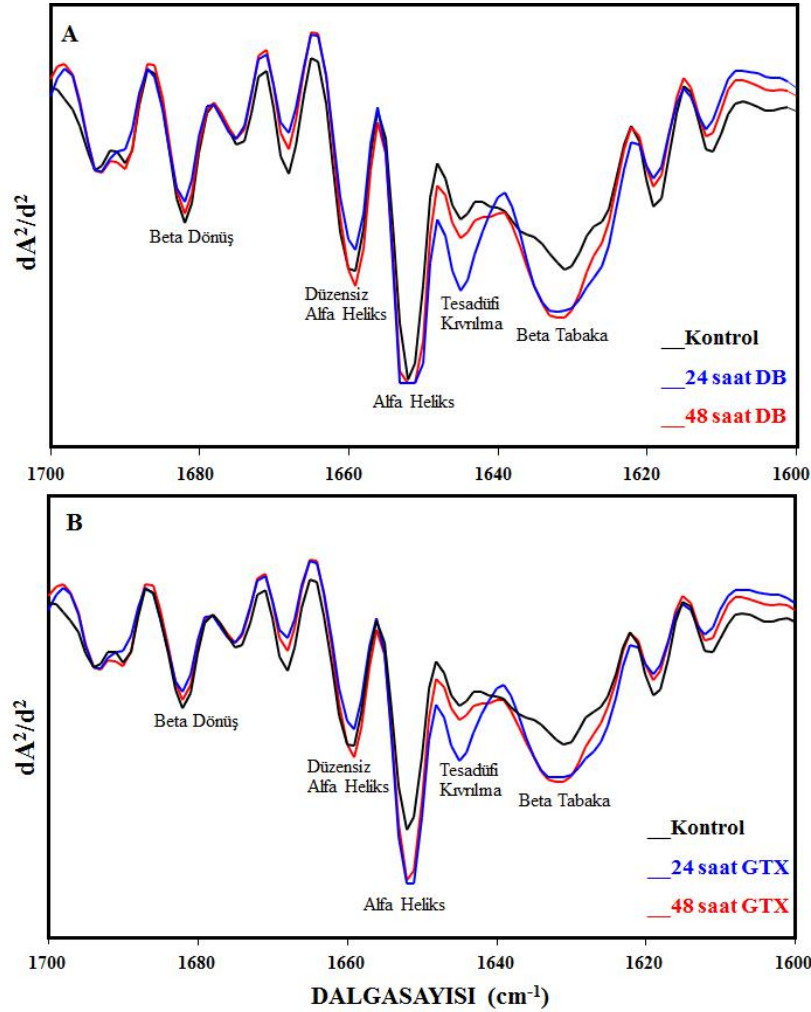
Dalga Sayısı	Kontrol	24 Saat DB	48 Saat DB	24 Saat GTX	48 Saat GTX
Oran					
Olefinik=CH / lipit	0,0056± ,0006	0,0046±0,0004*↓	0,0038±0,0002**↓	0,0044 0,0004*↓	0,0038±0,0008**↓
CH₂/lipit	0,392 ± 0,003	0,352±0,006**↓	0,379 ± 0,013	0,372 0,014**↓	0,370±0,010**↓
CH₃/lipit	0,368 ± 0,003	0,375 ± 0,005*↑	0,378±0,003**↑	0,374 ± 0,005*↑	0,376 ± 0,004*↑
C=O/lipit	0,088 ± 0,003	0,082 ± 0,002*↓	0,083 ± 0,003*↓	0,083 ± 0,002*↓	0,082 ± 0,005*↓
Amid I/ amid II	1,609 ± 0,123	1,460 ± 0,062*↓	1,452 ± 0,066*↓	1,451 ± 0,037*↓	1,448 ± 0,051*↓
Lipit/ protein	0,982 ± 0,114	1,131±0,011**↑	1,014 ± 0,038	1,007 ± 0,017*↑	1,013 ± 0,045*↑
Dalga Sayısı					
CH₂ antisim. gerilme	2927,064±0,26	2927,531±0,17*↑	2927,435±0,30*↑	2927,753±0,205**↑	2927,435±0,24*↑
CH₂ sim. gerilme	2854,604±0,26	2854,948±0,14*↑	2855,033±0,17*↑	2854,9±0,06*↑	2854,87±0,064*↑
Amid I	1639,894±0,21	1640,393±0,13**↑	1640,327±0,22*↑	1640,432±0,19**↑	1640,255±0,14*↑
Bant Genişliği					
CH₂ antisim. gerilme	11,06±0,104	11,280±0,08**↑	11,29±0,238*↑	11,310±0,145*↑	11,343±0,161**↑
Amid I	41,753±0,868	39,016±0,084**↓	40,07±0,421*↓	38,865±0,542**↓	39,83±0,535*↓

Kızılötesi spektrumundaki CH₂ antisimetrik ve simetrik bantlarının pozisyonu hücre zarındaki lipidlerin açıl zincirlerinin düzen ve düzensizlik durumunu incelemek için kullanılır. Bu bantların dalga sayısı değerlerinde meydana gelen herhangi bir artış daha esnek açıl zincirlerinin varlığını yani hücre zarının daha düzensiz hale geçtiğini göstermektedir (16). Tablo 3'ten görüldüğü üzere bu bantların dalga sayıları DB ve GTX'in hem 24 hem de 48 saatlik uygulama gruplarında yüksek değerlere doğru kaymıştır. CH₂ antisimetrik gerilme bantının bant genişliğindeki değişimler membran dinamiği hakkında bilgi vermektedir (37). Tablo 3'ten görüldüğü üzere bu bantın genişliği, DB ve GTX'in 24 ve 48 saatlik uygulama gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır.

Çalışmamızda proteinlerde meydana gelen konformasyonel değişimler hakkında bilgi sahibi olabilmek için Amid I bantının dalga sayısı ve bant genişlik değerleri analiz edilmiştir (31). Bu bantın dalga sayısı ve bant genişliği değerlerindeki değişimler Tablo 3'te verilmiştir. Bu tablodan görüldüğü üzere Amid I bantının dalga sayısı değeri DB ve GTX'in 24 ve 48 saatlik uygulama gruplarında anlamlı derecede artarken, bant

genişliği tüm gruplarda anlamlı derecede azalmıştır.

1700-1600 cm⁻¹ aralığında bulunan Amid I bantı proteinlerden kaynaklı ayrışmamış bantlar içermektedir. Amid I bantına ikincil türev vektör normalizasyonu uygulanmasıyla karakteristik bileşenlerin tepe frekansları ayrıntılı bir şekilde tanımlanmaktadır. Böylece protein ikincil yapısında meydana gelen değişimler detaylı bir şekilde tespit edilmektedir (19). Şekil 5A ve B, 1700-1600 cm⁻¹'deki kontrol, 24 ve 48 saat DB ve GTX uygulanmış fare karaciğerinin ikincil türev kızıllötesi spektrumlarını göstermektedir. İkincil türev spektrumunda proteinlerdeki beta dönüş (turn) yapıları 1684 cm⁻¹'de, düzensiz alfa-heliks yapıları 1659 cm⁻¹'de, alfa-heliks yapıları 1651 cm⁻¹'de, tesadüfi kıvrılma yapıları 1640 cm⁻¹'de, beta-tabaka yapıları 1633 cm⁻¹'de negatif bantlar olarak temsil edilmektedir (19,38). Tablo 4'te bu protein ikincil yapılarının sayısal karşılaştırması verilmiştir. Şekil 5A, B ve Tablo 4'ten görüldüğü üzere; beta dönüş ve düzensiz alfa-heliks yapıları, DB ve GTX'in 24 ve 48 saatlik uygulama gruplarında anlamlı derecede azalmıştır. Alfa-heliks, tesadüfi kıvrılma ve beta tabaka yapıları ise tüm uygulama gruplarında anlamlı derecede artmıştır.



Şekil 5. Kontrol, DB (A) ve GTX (B) uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş fare karaciğer spektrumlarının 1700-1600 cm⁻¹ dalga sayısı aralığındaki ikincil türev spektrumları.

Tablo 4. Kontrol, DB ve GTX uygulamasından 24 ve 48 saat sonra incelenmiş fare karaciğer dokusunun başlıca protein ikincil yapı değerlerindeki değişiklikler (İstatistiksel olarak anlamlılık kontrol grubuna göre hesaplanmış olup, derecesi $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$ şeklinde gösterilmiştir).

Dalga Sayısı	Kontrol	24 Saat DB	48 Saat DB	24 Saat GTX	48 Saat GTX
Beta Dönüş	-0,082 ± 0,011	-0,060±0,002**↓	-0,065 ± 0,010*↓	-0,058± 0,005*↓	-0,049 ±0,010**↓
Düzensiz Alfa Heliks	-0,158 ± 0,009	-0,131±0,002**↓	-0,134±0,008**↓	-0,130±0,001**↓	-0,124 ±0,011**↓
Alfa Heliks	-0,321 ± 0,009	-0,332± 0,008*↑	-0,339 ± 0,006*↑	-0,327± 0,006*↑	-0,348 ±0,025**↑
Tesadüfi Kıvrılma	-0,083± 0,005	-0,173± 0,01**↑	-0,112±0,019**↑	-0,138 ± 0,021**↑	-0,122± 0,037*↑
Beta Tabaka	-0,160 ± 0,005	-0,178±0,006**↑	-0,166 ± 0,003*↑	-0,172±0,004**↑	-0,168 ± 0,004

TARTIŞMA

Doymamış yağ asitlerinden kaynaklanan olefinik=CH bantının sinyal şiddeti ve/veya altında kalan alan ve olefinik=CH/lipit oranı sistemdeki lipit peroksidasyonunu belirlemek için bir indeks olarak kullanılabilir (18). Çalışmamızda, DB ve GTX'in 24 saatlik uygulama süresi sonunda olefinik=CH bantının sinyal şiddetinin ve olefinik=CH/lipit oranının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (Tablo 2 ve 3). Daha önceki çalışmalarda DB ve GTX'in oksidatif stres indükleyerek dokuda serbest radikallerin oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir (27,39). Bu serbest radikaller dokudaki lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle tepkimeye girerek onların yapısını bozmaktadır. Eğer bunlar lipitlerle tepkimeye girerse sistemde bir lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonu başlar ve bu reaksiyonlar lipitlerin parçalanmasına sebep olur. Doymamış yağ asidi zincirlerindeki çift bağların lipit peroksidasyonu oluşturan maddelere karşı son derece duyarlı olduğu ve lipit peroksidasyonunun doymamış yağ asitlerinin yani olefinik bağların azalmasına sebep olduğu bilinmektedir (40,41). Dolayısıyla, 24 saat DB ve GTX uygulaması tarafından indüklenen olefinik=CH bantının sinyal şiddeti ve olefinik=CH/lipit oranındaki azalma sistemdeki lipit peroksidasyonunun bir sonucu olabilir. DB ve GTX uygulamasından sonra sistemdeki doymamış yağ asidi miktarındaki azalmaya ek olarak CH_2 /lipit ve karbonil/lipit oranlarında anlamlı azalmalar, CH_3 /lipit oranında anlamlı artış meydana gelmiştir (Tablo 3). Bu sonuçlar lipitlerin parçalanarak daha kısa zincirli lipitler oluşturmasından ve sonuçta lipit yapısında meydana gelen önemli değişikliklerden kaynaklanmış olabilir (33). Sonuç olarak, 24 saatlik DB ve GTX uygulamasından sonra dokuda oluşan serbest radikallerin, lipitlerin yağ asidi zincirlerinde oluşturduğu hasar sonucunda lipitlerin parçalanmasına sebep olduğu ileri sürülebilir. DB ve GTX'in 48 saatlik uygulama sonuçlarına bakıldığında genel olarak 24 saatlik uygulama sonuçları ile paralel ve istatistiksel olarak anlamlı olarak değiştiği görülmüştür. Bu sonuç, karaciğer

dokusunda 24 saat içinde ortaya çıkmış olan lipit peroksidasyonunun etkilerinin 48 saat sonra da devam ettiğini göstermektedir.

DB'nin 24 saatlik uygulama süresi sonunda, sistemdeki doymuş lipitlerin miktarında artış gözlenmiştir. DB'nin 48 saatlik uygulama gruplarına bakıldığında ise doymuş lipitlerin miktarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğin olmadığı görülmüştür. Bu sonuç DB'nin lipit metabolizmasında 24 saat içinde meydana getirdiği değişikliğin 48 saatlik süre sonunda normale döndüğünü göstermektedir. GTX uygulamasından sonra ise 24 saatlik uygulama grubunda doymuş lipit miktarında önemli derecede bir artış olduğu ve bu artışın 48 saatlik uygulama grubunda normale dönmediği yani GTX'in toksik etkisinin 48 saat boyunca devam ettiği ortaya çıkmıştır. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, Kükner vd. 2016, DB ve GTX uygulamasından sonra farelerde karaciğer yağlanması meydana geldiğini ışık mikroskopu ile belirlemiştir (15). Önceki çalışmalarda karaciğer yağlanmasının dokuda sadece lipit miktarında artışa değil aynı zamanda glikojen miktarında önemli oranda azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (42,43). Bu sonuç, Amid A bantının analizinden elde ettiğimiz sonuç ile desteklenmektedir (Şekil 2A, B). Daha önce de belirtildiği gibi 3283 cm^{-1} 'deki Amid A bantı proteinlerden, polisakkaritlerden ve sudan sinyaller almaktadır. Biz çalışmamızda, suyu ortamdaki azot gazı yardımıyla uzaklaştırdığımız ve başlıca protein bantları olan Amid I ve II bantlarının sinyal şiddetlerinde anlamlı artışlar gözlediğimiz için bu banttaki azalma glikojendeki azalmaya atfedilebilir (26,31,34,44). Dolayısıyla, DB ve GTX'in 24 saatlik uygulama sonrasında sistemdeki glikojen konsantrasyonunda azalmaya sebep olduğu söylenebilir. Amid A bantı, DB ve GTX uygulamasından 48 saat sonra incelendiğinde, bantın sinyal şiddetinin kontrol değerlerine yaklaştığı ve kontrolle arasında anlamlı bir fark olmadığı ortaya çıkmıştır (Şekil 2B). Bu sonuç 48

saatlik süre içinde glikojen metabolizmasının normale döndüğünü göstermektedir.

Proteinlerden kaynaklanan bantların (Amid I, II ve III) sinyal şiddetinin DB ve GTX uygulamasından 24 saat sonra incelenen karaciğer dokusunda anlamlı derecede arttığı ortaya çıkmıştır. Protein miktarındaki bu artış sistemdeki protein sentezindeki bir artıştan kaynaklanıyor olabilir. Literatürde DB zehirlenmesinden sonra aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz gibi karaciğer enzimlerinde artış gözlemlendiği rapor eden çalışmalar mevcuttur (4,12,27). Dolayısıyla karaciğerdeki protein miktarında gözlediğimiz bu artış DB ve GTX'e bağlı zehirlenme sonrası ortaya çıkan enzimlerin sentezindeki artıştan kaynaklanmış olabilir. Protein bantlarına ilave olarak hem aminoasitlerden hem de yağ asitlerinden sinyaller alan bir bant olan COO⁻ simetrik gerilme bantında da artış gözlenmiştir. Bu banttaki artış hem proteinler hem lipitlerde artış meydana geldiği sonucunu desteklemektedir. DB ve GTX uygulamasından 48 saat sonra incelenen dokuların analiz sonuçlarına bakıldığında, söz konusu bantların sinyal şiddeti değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artışlar olduğu görülmüştür. Bu sonuç, uygulamadan 48 saat sonra da DB ve GTX'in protein sentezi üzerindeki toksik etkisinin devam ettiğini göstermektedir.

Sonuçlarımız, DB ve GTX'in hem 24 hem de 48 saatlik uygulama süresinin sonunda Amid I/Amid II oranında anlamlı bir azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır. Dokuda meydana gelen herhangi bir patolojik durumun, Amid I/Amid II oranında düşmeye ve dolayısıyla protein yapısında değişikliğe sebep olduğu önceki FTIR çalışmalarında gösterilmiştir (16,45). Bundan başka DB ve GTX'in hem 24 hem de 48 saatlik uygulamasından sonra Amid I bantının dalga sayısında yüksek değerlere doğru bir kayma, bant genişliğinde ise bir daralma gözlenmiştir. Bu kayma ve daralma proteinlerde konformasyonel bir değişim olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak Amid I bantının dalga sayısı ve bant genişliği değerlerinde gözlenen değişiklikler ve Amid I/II oranındaki azalma DB ve GTX uygulamasının proteinlerde konformasyonel ve yapısal değişimler meydana getirdiğini ve bu değişimlerin etkisinin 48 saat boyunca devam ettiğini göstermektedir.

DB ve GTX uygulamasının proteinlerin ikincil yapısı üzerinde meydana getirdiği etkiler ile ilgili daha detaylı bilgi sahibi olabilmek için gerçekleştirilen ikincil türev vektör normalizasyonu, DB ve GTX'in hem 24 hem de 48 saatlik uygulamasından sonra beta dönüş ve düzensiz alfa heliks yapılarında azalma, alfa-heliks, beta tabaka ve tesadüfi kıvrılma yapılarında ise artış olduğunu ortaya çıkmıştır. Bütün gruplarda gözlenen tesadüfi kıvrılma yapısındaki artış karaciğerde DB ve GTX'in protein denaturasyonuna sebep olduğunu ve bu etkinin 48 saat boyunca devam ettiğini göstermektedir (19).

Karaciğerde ortaya çıkmış olan protein denaturasyonu sistemdeki serbest radikallerin miktarındaki artıştan kaynaklanmış olabilir (46).

Lipit/protein oranı sistemdeki lipit ve protein metabolizmasında meydana gelen değişimler ve hücresel fonksiyonlarda çok önemli olan lipit ve/veya protein asimetrisi hakkında bilgi vermektedir (18). DB'nin 24 saatlik uygulaması sonrasında lipit/protein oranı anlamlı derecede artmıştır. Çalışmamızda hem lipit hem protein miktarında artış gözlemlendiğinden lipit/protein oranındaki bu artış sistemdeki lipit miktarındaki artışın protein miktarındaki artıştan daha fazla olduğunu göstermektedir (37). Ayrıca bu artış DB uygulamasından 24 saat sonra karaciğer hücre zarlarının lipit asimetrisinde değişiklik olduğunu göstermektedir (47). DB uygulamasından 48 saat sonra incelenen karaciğer dokusunda lipit/protein oranında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum 48 saatlik süre içinde lipit metabolizmasının normale dönmüş olmasından kaynaklanmış olabilir. GTX uygulanan gruplara bakıldığında hem 24 hem de 48 saatlik süre sonunda lipit/protein oranında anlamlı artışlar olduğu görülmüştür. Yani lipit/protein oranında gözlenen değişiklik DB uygulamasından 48 saat sonra normale dönmüş olmasına rağmen GTX uygulamasının etkileri 48 saat boyunca devam etmiştir.

Lipitler hücre membranının ana bileşenleri olduğundan onların düzeni ile ilgili parametreler ve akışkanlıkları, membran fonksiyonlarının normal bir şekilde sürdürebilmesi için önemlidir. Çalışmamızın sonuçları, DB ve GTX'in karaciğer dokusundaki membran düzeninde bir azalmaya sebep olduğunu ve bu değişikliğin 48 saatlik süre sonunda hala devam ettiğini göstermektedir (18). Membran düzeninde ortaya çıkan bu azalma, DB ve GTX tarafından oluşturulan oksidatif strese bağlı olabilir. Benzer şekilde, membran akışkanlığı tüm gruplarda anlamlı derecede artmıştır. Bu durum, membranda meydana gelen akışkanlık artışının 48 saatlik süre boyunca devam ettiğini göstermektedir (16). Bu artışın sebebi lipit kompozisyonunda meydana gelen değişimler olabilir.

Nükleik asitlerden kaynaklanan başlıca bantlar olan PO₂⁻ antisimetrik, PO₂⁻ simetrik ve C-N-C gerilme bantları analiz edildiğinde bütün bu bantların sinyal şiddetlerinde artış olduğu yani sistemdeki nükleik asit miktarında DB ve GTX uygulamasından sonra anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür. DB ve GTX'in sistemdeki nükleik asit miktarı üzerinde meydana getirdiği artış, 48 saatlik uygulama süresi boyunca devam etmiştir. Bu sonuç DB ve GTX uygulamasının gen ekspresyonu seviyesinde bir değişiklik meydana getirdiğini göstermektedir ve protein konsantrasyonu ve yapısında tespit ettiğimiz bulgular ile uyum içindedir.

Bütün sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, DB'nin karaciğer dokusunda meydana getirdiği

lipit peroksidasyonu, protein ve nükleik asitlerin miktar, yapı ve konformasyonundaki, lipit düzen ve akışkanlığındaki değişiklikler, 48 saatlik süre içinde normale dönmezken, doymuş lipitler ve glikojen metabolizmasının normale dönmesi için bu süre yeterli olmuştur. DB'nin içindeki toksik madde olan GTX saf halde verildiğinde ise sonuçların tümü etken doz DB uygulamaları ile paralel çıkmış ancak 48 saatlik süre de normale dönme oranı DB verilmiş gruba göre daha az gözlenmiştir. Bu durum, DB'nin içindeki GTX miktarının saf olarak verilen konsantrasyona tam denk gelmemiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, DB'nin içinde GTX'ten başka antioksidan, antiradikal ve antimikrobiyal özellik gösteren birçok fenolik madde olduğu bilinmektedir (48). Bu fenolik maddeler, DB'nin içindeki GTX'in dokuda yarattığı toksik etkinin iyileşmesine katkı sağlamış olabilir.

Dolayısıyla, tüm bu faktörler GTX'in saf halinin etki süresinin daha uzun olmasına sebep olmuş olabilir.

Zehirlenmelere neden olan DB, bazı hastalıkların tedavisinde halk tarafından yaygın olarak kullanıldığı için, alternatif tıpta çok önemlidir. Sonuç olarak, 24 saatlik DB ve GTX uygulaması karaciğer dokusu üzerinde önemli toksik etkiler oluşturmaktadır ve bu toksik etkilerin hepsinin normale dönmesi için 48 saatlik süre yeterli değildir. Bu çalışmanın sonuçları, DB'nin etki süresini öğrenmek ve DB zehirlenmesi vakalarında hastaların tedavi ve taburcu sürelerini belirlemek için faydalı olabilir. Bu çalışma, DB'nin fare karaciğer dokusu üzerindeki zamana bağlı yapısal, kompozisyonel ve fonksiyonel etkilerini moleküler düzeyde ortaya koyan ilk çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Koca I, Koca AF. Poisoning by mad honey: A brief review. *Food Chem Toxicol.* 2007;45:1315-1318.
2. Yilmaz O, Eser M, Sahiner A et al. Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning & Resuscitation. 2006;405-8.
3. Ullah S, Ullah Khan S, A.Saleh T, et al. Mad honey: uses, intoxicating/poisoning effects, diagnosis, and treatment. *RSC Adv* [Internet]. 2018;8(33):18635-46. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C8RA01924J>
4. Çetin N, Marçıl E, Kıldırın M, ve ark. Deli Bal ile Hepatotoksisite. *Türkiye Acil Tıp Derg.* 2009;(June 2009):84-6.
5. Gunduz A, Turedı S, M.Russel R, et al. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. *Clin Toxicol.* 2008;46(5):437-42.
6. Pişkin Ö, Arslan Y.D, Aydın B.G, ve ark. Clinical features and laboratory findings in mad honey intoxication: a retrospective study. *SiSli Etfal Hastan Tıp Bul / Med Bull Sisli Hosp.* 2017;(2):125-32
7. Gunduz A, Turedı S, Uzun H, et al. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med.* 2006;24(5):595-8.
8. Sahin H, Yıldız O, Kolaylı S. Effects of Mad Honey on Some Biochemical Parameters in Rats. *J Evidence-Based Complement Altern Med.* 2016;21(4):255-9.
9. Yuki T, Yamaoka K, Yakehiro M, et al. State-dependent action of grayanotoxin I on Na⁺ channels in frog ventricular myocytes. *J Physiol.* 2001;534(3):777-90.
10. Maejima H, Kinoshita E, Seyema I, et al. Distinct sites regulating grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Na V 1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9464-71.
11. Kafa B, Kırıl F. Streptozotocin ile Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Karaciğer Enzimleri ve Serum Proteinlerindeki Elektroforetik Değişiklikler. 2006; 001.
12. Sari Dogan F, Ozaydin V, Incealtın O, et al. A case of acute hepatitis following mad honey ingestion. *Turkish J Emerg Med* [Internet]. 2015;15(4):185-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjem.2014.09.003>
13. Aşçıoğlu M, Özesmi Ç, Dogan P, et al. Effects of acute Grayanotoxin-I administration on hepatic and renal functions in rats. *Turkish J Med Sci.* 2000;30(1):23-7.
14. Silici S, Yonar M.E, Sahin H, et al. Analysis of grayanotoxin in Rhododendron honey and effect on antioxidant parameters in rats. *J Ethnopharmacol.* 2014;156:155-61.
15. Kukner A, Ilter G, Rasgele P, et al. The Effect of Rhododendron Honey on Mice Liver Tissue. *Int J Morphol.* 2016;34(3):842-7.
16. Cakmak G, Zorlu F, Severcan M, et al. Structural and Functional Variations in Rat Liver Microsomal. *Anal Chem.* 2011;2438-44.
17. Garip S, Gozen A.C, Severcan F. Use of Fourier transform infrared spectroscopy for rapid comparative analysis of Bacillus and Micrococcus isolates. *Food Chem* [Internet]. 2009;113(4):1301-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.08.063>
18. Cakmak G, Severcan M, Zorlu F, et al. Structural and functional damages of whole body ionizing radiation on rat brain homogenate membranes and protective effect of amifostine. *Int J Radiat Biol.* 2016;92(12):837-48.

19. Garip S, Yapici E, Ozek N, et al. Evaluation and discrimination of simvastatin-induced structural alterations in proteins of different rat tissues by FTIR spectroscopy and neural network analysis. *Analyst*. 2010;135(12):3233–41.
20. P. Viccellio. Systemic poisonous plant intoxication. In: *Handbook of Medical Toxicology* Washington. 1993. p. 718.
21. Ozhan H, Akdemir R, Yazıcı M, et al. Cardiac emergencies caused by honey ingestion: A single centre experience. *Emerg Med J*. 2004;21(6):742–4.
22. Jansen S, Kleerekooper I, Hofman Z, et al. Grayanotoxin poisoning: “Mad honey disease” and beyond. *Cardiovasc Toxicol*. 2012;12(3):208–15.
23. Yaylaci S, Ayyıldız O, Aydın E, et al. Is there a difference in mad honey poisoning between geriatric and non-geriatric patient groups? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(23):4647–53.
24. Binnetoglu E, Dindar S, Şengül E, ve ark. Mad honey poisoning; how much observe? *Abant Med J*. 2012;1(1):32–4.
25. Cakmak-Arslan G, Emir S, Goc-Rasgele P, et al. Investigation of the Toxic Effects of Rhododendron Honey on Mouse Cardiac Muscle Tissue Lipids at Molecular Level. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2020; 26(2): 287-294.
26. Cakmak-Arslan G, Haksoy H, Goc-Rasgele P, et al. Determination of the dose-dependent toxic effects of mad honey on mouse liver using ATR-FTIR spectroscopy. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2020; 228: 1-9.
27. Silici S, Doğan Z, Sahin H, et al. Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats. *Environ Sci Pollut Res*. 2016;23(4):3300–9.
28. Yonar D, Ocek L, Tiftikcioglu BI, Zorlu Y, Severcan F. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis diagnosis from cerebrospinal fluids via Fourier transform infrared spectroscopy coupled with multivariate analysis. *Sci Rep [Internet]*. 2018;(April 2017):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-19303-3>
29. Kardas M, Gozen A.G, Severcan F. FTIR spectroscopy offers hints towards widespread molecular changes in cobalt-acclimated freshwater bacteria. *Aquat Toxicol [Internet]*. 2014;155:15–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.05.027>
30. Diem M, Boydston-White S. Infrared spectroscopy of cells and tissues: shining light onto a novel subject. *Appl Spectrosc*. 1999;53(4).
31. Cakmak G, Togan I, Uğuz C, et al. FT-IR spectroscopic analysis of rainbow trout liver exposed to nonylphenol. *Appl Spectrosc*. 2003;57(7):835–41.
32. Elibol-Can B, J.Dogru E, Severcan M, et al. The effects of short-term chronic ethanol intoxication and ethanol withdrawal on the molecular composition of the rat hippocampus by FT-IR spectroscopy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(11):2050–62.
33. Severcan F, Sahin I, Kazancı N. Melatonin strongly interacts with zwitterionic model membranes-evidence from Fourier transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2005;1668(2):215–22.
34. Cakmak G, Togan I, Severcan F. 17β-Estradiol induced compositional, structural and functional changes in rainbow trout liver, revealed by FT-IR spectroscopy: A comparative study with nonylphenol. *Aquat Toxicol*. 2006; 77:53-63.
35. Demir P, B.Akkas S, Severcan M, et al. Ionizing radiation induces structural and functional damage on the molecules of rat brain homogenate membranes: a Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopic study. *Appl Spectrosc*. 2015;69(1):154–64.
36. Cakmak G, M.Miller L, Zorlu F, et al. Amifostine, a radioprotectant agent, protects rat brain tissue lipids against ionizing radiation induced damage: An FTIR microspectroscopic imaging study. *Arch Biochem Biophys [Internet]*. 2012;520(2):67–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.012>
37. Turker S, Severcan M, Ilbay G, et al. Epileptic seizures induce structural and functional alterations on brain tissue membranes. *Biochim Biophys Acta - Biomembr [Internet]*. 2014;1838(12):3088–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.08.025>
38. Toyran N, Zorlu F, Severcan F. Effect of stereotactic radiosurgery on lipids and proteins of normal and hypoperfused rat brain homogenates : A Fourier transform infrared spectroscopy study. *Int J Radiat Biol*. 2005; 81:12, 911-918. Available from: <https://doi.org/10.1080/09553000600571022>
39. Eraslan G, Kanbur M, Karabacak M, et al. Effect on oxidative stress, hepatic chemical metabolizing parameters, and genotoxic damage of mad honey intake in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2018;37(9):991–1004.
40. De Zwart L.L, N.Meerman J.H, M.Commandeur J, et al. Biomarkers of free radical damage - markers for atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(1–2):202–26.
41. Moore D.J, Sills H.R, Mendelsohn R. Peroxidation of erythrocytes: FTIR spectroscopy studies of extracted lipids, isolated membranes, and intact cells. *Biospectroscopy*. 1995;1(2):133–40.
42. Gu J, Zhang Y, Xu D, et al. Ethanol-induced hepatic steatosis is modulated by glycogen level in the liver. *J Lipid Res*. 2015;56(7):1329–39.

43. Peng C, Chiappini F, Kascakova S, et al. Vibrational signatures to discriminate liver steatosis grades. *Analyst*. 2015;140:1107–18.
44. Melin A, Perromat A, Deleris G. Pharmacologic Application of Fourier Transform IR Spectroscopy : In Vivo Toxicity of Carbon Tetrachloride on Rat Liver. *Biopolymers*. 2000;57:160–168.
45. Gurbanov R, Bilgin M, Severcan F. Restoring effect of selenium on the molecular content, structure and fluidity of diabetic rat kidney brush border cell membrane. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2016;1858(4):845–54.
46. Davies K.J Protein Damage and Degradation by Oxygen Radicals. *J Biol Chem* [Internet]. 1987;262(20):9895–901. Available from: <http://www.jbc.org/content/262/20/9895.full.pdf>
47. Ozek S, Tuna S, Erson-Benson A, et al. Characterization of microRNA-125b expression in MCF7 breast cancer cells by ATR-FTIR spectroscopy. *Analyst*. 2010;135(12):3094–102.
48. Silici S, Sagdic O, Ekici L. Total phenolic content, antiradical, antioxidant and antimicrobial activities of *Rhododendron* honeys. *Food Chem* [Internet]. 2010;121(1):238–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.078>.

RESEARCH ARTICLE

- Pinar Yıldız Gulhan¹**
Ozlem Ataoglu¹
Ege Gulec Balbay¹
Nevra Ezgi Yasli¹
Ali Nihat Annakkaya¹

¹Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Duzce, Turkey

Corresponding Author:

Pinar Yıldız Gülhan
 Düzce University, Konuralp Campus.
 Faculty of Medicine, Department of Pulmonology. 81620 Düzce/Turkey
 E-mail: pinaryildiz691@hotmail.com
 Tel: +90 5059269128

Received: 06.09.2019
 Acceptance: 15-01-2020
 DOI: 10.18521/ktd.629782

Konuralp Medical Journal
 e-ISSN1309-3878
 konuralptipdergi@duzce.edu.tr
 konuralptipdergisi@gmail.com
 www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

The Evaluation of Eating Attitudes in Patients with Sarcoidosis

ABSTRACT

Objective: The aim of this present study was to investigate the eating attitudes of sarcoidosis patients.

Methods: 50 patients with sarcoidosis and 45 healthy individuals without chronic disease were included to study. All participants evaluated for metabolic syndrome (MetS) according to National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria. Eating Attitude Test (EAT) and Beck Depression Inventory (BDI) were applied to all participants. All participants evaluated for metabolic syndrome (MetS). The cut-off scores of the tests were 30 for BDI and 17 for BDI.

Results: When sarcoidosis cases and control group were evaluated according to EAT and BDI cut-off scores; it was found that the prevalence of deterioration in eating behavior was higher in patients with sarcoidosis than healthy controls but the prevalence of depression was not higher ($p=0.018$, $p=0.874$ respectively). We found that total EAT scores were significantly higher in sarcoidosis patients who has MetS. MetS(-); EAT: 15 ± 7 , MetS(+); EAT: 27 ± 10 $p<0.001$.

Conclusions: This study is important to show connection between the sarcoidosis and disordered eating attitudes. It is not adequate to establish the presence of comorbidities alone. Defining risk factors leading to comorbidities is also important in patients with sarcoidosis. If causative factors are detected, controlling them by a multidisciplinary approach will prevent the onset of comorbidities and also provide satisfactory management of sarcoidosis.

Keywords: Depression, Eating Behavior, Sarcoidosis

Sarkoidoz Hastalarında Yeme Tutumunun Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı sarkoidoz hastalarının yeme tutumlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 50 sarkoidoz tanılı hasta ve kronik hastalığı olmayan 45 sağlıklı birey dahil edildi. Tüm hastalar National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) kriterlerine göre metabolik sendrom (MetS) açısından değerlendirildi. Tüm katılımcılara Yeme Tutumu Testi (YTT), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulandı. Testlerin kesme puanları YTT için 30, BDÖ için 17 olarak belirlendi. Hastalar kesme puanlarına göre gruplara ayrıldı.

Bulgular: Sarkoidoz olguları ve kontrol grubunun YTT ve BDÖ kesme puanına göre karşılaştırmasında; sarkoidoz hastalarında yeme davranışı bozulma sıklığının arttığını ancak depresyon sıklığının artmadığı görüldü (sırasıyla; $p=0,018$ - $p=0,874$). Sarkoidoz hastalarında YTT skorlarını anlamlı düzeyde yüksek bulundu; MetS(-); EAT: 15 ± 7 , MetS(+); EAT: 27 ± 10 ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamız sarkoidoz ile düzensiz yeme tutumları arasındaki bağlantıyı göstermek açısından önemlidir. Yalnızca komorbidite varlığını tespit etmek yeterli değildir. Komorbiditelere yol açan risk faktörlerini tanımlamak sarkoidoz hastalarında da önemlidir. Eğer etken faktörler tespit edilirse, onları multidisipliner bir yaklaşımla kontrol etmek, eşlik eden hastalıkların ortaya çıkmasını önler ve ayrıca sarkoidozun daha etkili bir şekilde yönetilmesini sağlar.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Sarkoidoz, Yeme Davranışı

INTRODUCTION

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder that can affect all organs. Lung is affected in more than 90% of patients (1,2).

Different ethnic and racial groups show different prevalence, presentation and severity. The sarcoidosis is diagnosed by exclusion of other diseases. A noncaseating granuloma seen in histological examination and compatible clinical picture helps to diagnose (3).

Obesity affects over 300 million people, according to World Health Organization (WHO) data. The prevalence of obesity in various studies was determined as 35.7% in America, 10-30% between the European Union countries and 26.4% in Turkey (4).

A study made in African-American women it was found that obesity is associated with a higher risk of sarcoidosis prospectively. A subsequent study involving data from The Black Women's Health Study, a 16-year follow-up (1995–2011) study of 59000 African-American women, also assessed the association between obesity and incident sarcoidosis during which 454 cases were reported. It was found that obesity was associated with a 42% increased incidence of sarcoidosis (5).

Eating disorders (ED) are eating behavior disorders that cause medical, social and psychological problems and affect quality of life negatively. Although a specific cause and pathogenesis for eating disorder is not known, it is accepted that risk factors include social, familial, developmental, psychological, behavioral and biological factors and life events (6,7).

Some studies investigated the obesity as a risk factor for sarcoidosis. Determining the risk factors and eliminating them by changing the lifestyle is an important approach for diseases. The aim of the present study was to investigate the eating attitudes in sarcoidosis patients.

MATERIAL AND METHODS

Sample of the Study Population: In our study, 50 patients with sarcoidosis who applied to our outpatient clinic and 45 healthy individuals without chronic disease were included. Participants with psychiatric illness, malignancy, chronic liver diseases, were excluded.

Ethical Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Duzce University (2019/145). Written informed consent was obtained from all patients who participated in this study.

Assessments: Body mass index (BMI) was calculated by measuring the height and weight of the participants. (The body mass index was calculated according to the weight (kg) / height (m) = kg / m² = BMI. All patients were evaluated for metabolic syndrome (MetS) according to the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria (2).

The presence of three of the five factors defined by ATP III for MetS was accepted as a diagnosis of MetS. Waist circumference was measured at the end of several consecutive natural breaths, at the level parallel to the floor, midpoint between the top of the iliac crest and the lower margin of the last palpable rib in midaxillary line.

Eating Attitude Test (EAT) and Beck Depression Inventory (BDI) were applied to all participants. EAT and BDI results were analyzed according to total score and cut-off values. Participants divided into groups according to cut-off scores; EAT score EAT < 30 and EAT ≥ 30 and to BDI score, BDI < 17 and BDI ≥ 17.

Lung Function Measurements: The tests were performed by using a standard spirometer (Vitalograph Alpha, Vitalograph Ltd., Ireland) according to American Thoracic Society criteria, while the patients were at rest and seated in the upright position. A minimum of 3 satisfactory forced expiratory manoeuvres was required for each subject. Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), FEV1/FVC (%) and maximal mid-expiratory flow rate (MMFR), peak expiratory flow (PEF) were measured. Results were expressed as absolute values and as percentages of predictive values.

Eating Attitudes Test: It is a self-report scale used in individuals older than eleven years to measure possible disturbances in eating behaviors in both patients with eating disorders and in individuals without eating disorders (8).

EAT is a scale that can determine the impaired eating behavior and attitude in clinical level. The test consisted of forty items and the cut-off score of the six-point Likert scale was 30. This test was developed to evaluate eating behaviors and attitudes in patients with anorexia nervosa. However, it is used in the determination of eating disorders in normal individuals. The level of total score is directly related to the level of psychopathology. The Turkish validity and reliability of the test was performed (9).

Beck Depression Inventory: It measures physical, emotional, cognitive and motivational symptoms of depression. The aim of the scale is not to diagnose depression, but to determine the level and the change in the severity of depression symptoms. BDI is a scale that includes 21 self-assessment sentences and each symptom category has four options. Each item is scored between 0-3 and the total score ranges from 0 to 63 (10). A validity and reliability study was performed in our country. The cut-off point of the Turkish form was determined as 17 (11).

Statistical Analysis: Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (Windows version 20.0; SPSS Inc, Chicago [IL], USA). Descriptive statistics (mean, standard deviation, median) of all variables were calculated.

The relationships between quantitative variables were determined by Student T test and One-Way Anova. The relationships between categorical variables were examined by Pearson Chi-Square test. P value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age of the 50 patients with sarcoidosis was 50±12 years and the mean age of

the 45 control groups was 52±8 years. Thirty-seven sarcoidosis patients were female (74%), 13 patients (26%) were male. In the control group; There were 31 (68.9%) female and 14 (31.1%) male.

There was no difference between sarcoidosis cases and controls in terms of age, gender, BMI, EAT total values and BDI total values (Table 1). The stage, treatment status and comorbidities of sarcoidosis cases are given in Table 2.

Table 1. Comparison of age, sex, BMI, eating attitude test and beck depression total values between sarcoidosis and control groups

	Sarcoidosis (n=50)	Control (n=45)	p
Age (year, mean±SD)	50±12	52±8	0.446*
BMI (kg/m ² , ort±SD)	31.3±4.9	31.6±6.5	0.808*
Beck Depression Inventory (mean±SD)	14.1±8	14.3±9	0.888*
Eating Attitudes Test (mean±SD)	22.8±10.7	20±8	0.151*
Gender			
Female (n (%))	37 (74)	31 (68.9)	0.373#
Male (n (%))	13 (26)	14 (31.1)	

*: Student T test #: Pearson Chi-Square

Table 2. General features of sarcoidosis cases

Characteristics of Sarcoidosis Cases	N (%)
Stage	
Stage 1	6 (12)
Stage 2	40 (80)
Stage 3	4 (8)
Steroid Treatment	
Never use	28 (56)
Previously used	16 (32)
Currently using	6 (12)
Hypertension	26 (52)
Diabetes mellitus	14 (28)
Coronary Artery Disease	15 (30)

Table 3. Comparison of gender, diabetes mellitus MetS and sarcoidosis with EAT in sarcoidosis patients

Sarcoidosis Patients	Eating Attitudes Test (mean±SD)	p
Sex		
Female (n=37)	26±11	0.002*
Male (n=13)	15±7	
Diabetes mellitus		
No (n=36)	26±7	0.100*
Yes (n=14)	22±12	
Metabolic Syndrome		
No (n=17)	15±7	<0.001*
Yes (n=33)	27±10	
Stage		
Stage 1 (n=6)	20±16	
Stage 2 (n=40)	23±10	0.797\$
Stage 3 (n=4)	21±12	

*: Student T test \$: One-Way Anova

MetS was present in 64% of sarcoidosis cases (33/50). We found that total EAT scores were significantly higher in sarcoidosis patients who has MetS ($p < 0.001$) (Table 3).

When sarcoidosis cases and control group were evaluated according to EAT and BDI cut-off scores; it was found that the prevalence of

deterioration in eating behavior was higher in patients with sarcoidosis than healthy controls ($p = 0.018$), but the prevalence of depression was not higher ($p = 0.874$). Comparison of sarcoidosis and control groups according to cut-off scores of eating attitude and depression levels is presented in Table 4.

Table 4. Comparison of sarcoidosis and control groups according to cut-off scores of eating attitude and depression levels (chi square test)

	Sarcoidosis (n=50)	Control (n=45)	p
Eating Attitudes Test			
<30	36 (%72.2)	41 (%91.1)	0,018
≥30	14 (%27.8)	4 (%8.9)	
Beck Depression Inventory			
<17	33 (%66.0)	29(%64.4)	0.874
≥17	17 (%34.0)	16 (%35.6)	

There was no correlation between pulmonary function test parameters (FVC, FEV1, FEV1 / FVC, PEF, FEF25-75) and EAT in sarcoidosis cases.

In sarcoidosis cases, there was a positive correlation between EAT, BMI ($p = 0.024$, $r = 0.231$) and waist circumference ($p = 0.007$, $r = 0.383$) (pearson correlation analysis) (Figure1).

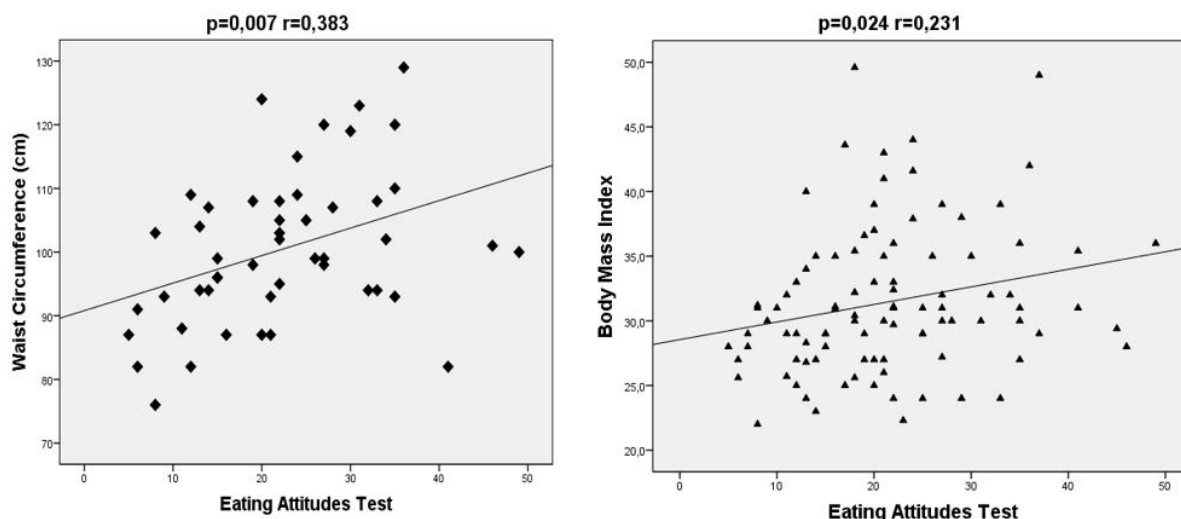


Figure 1. The pearson correlation analysis between EAT and BMI waist circumference

DISCUSSION

In this study, between sarcoidosis cases and control group were evaluated according to EAT and BDI cut-off scores; it was found that the prevalence of deterioration in eating behavior was higher in patients with sarcoidosis than healthy controls. In sarcoidosis cases, a positive correlation was found between EAT, BMI and waist circumference. MetS was present in 64% of sarcoidosis cases. We found that total EAT scores were significantly higher in sarcoidosis patients who has MetS. This is the first study that evaluates the eating attitudes and eating behavior disorders in sarcoidosis patients.

The etiology of sarcoidosis is unknown, but the disease includes immunological changes

similar to obesity including TNF- α production. The changing immunology caused by obesity may have a role in the development of sarcoidosis (12). It is well known that adipose tissue, especially white adipose tissue, is not only a storage organ, but also plays an active role in producing and releasing various mediators that may play a role in physiological processes (13).

In some studies examining the relationship between obesity and psychopathology, it has been reported that depressive disorder, anxiety disorders, especially posttraumatic stress disorder, smoking addiction and eating disorders are common in obese individuals (14,15). In our study; We found

positive correlation between EAT, BMI ($p=0.024$, $r=0.231$) and waist circumference ($p=0.007$, $r=0.383$) in sarcoidosis cases.

Immunological mechanisms involved in the pathogenesis of sarcoidosis and MetS; suggested that these two diseases may be the cause or triggers of each other (2,5,16). There are studies linking MetS with eating disorder (17-19). In our study, we found a high rate of eating disorder behavior in sarcoidosis patients with MetS.

In cases where the inflammatory response become chronic or can't balanced, inflammation and cytokines can lead to behavioral symptoms and neuropsychiatric diseases such as major depression and anxiety disorders (20). In a large sample population study (2861 individuals), a positive correlation was found between depression symptoms, anxiety symptoms and IL-6, TNF- α and CRP. In this study, depression and anxiety symptoms were evaluated with scales. It has been suggested that somatic symptoms of depression and anxiety may be associated with inflammation (21). Sarcoidosis is associated with psychological events and psychiatric disorders. This relationship may be due to the fact that sarcoidosis, like most chronic diseases, is associated with long-term symptoms and disabilities.

It is also possible that specific inflammatory mediators directly or indirectly

induce psychological or psychiatric effects in the brain (22). Willemien et al. (23) conducted a study in 274 patients and found a high rate of depression in sarcoidosis patients. But; in our study, we didn't detected depression in sarcoidosis patients and control group. This can be attributed with limited patient count.

The limitation of this study are insufficient number of patients and the tests used in this study are not diagnostic. Despite these limitations, we think that our study contributes to the literature in terms of revealing the relationship between sarcoidosis and impaired eating behavior. There are a lot of preparatory factors that contributes the leading to the emergence of the disease and all of this factors must be capt on mind. In sarcoidosis patients when considering the treating of obesity eating behavior disorders should not be missed.

CONCLUSION

According to our study, it can be thought that the interaction between sarcoidosis and eating disorders may lead to obesity and similarly, chronic inflammation caused by obesity may lead to activation of sarcoidosis and eating disorder behavior. All preparatory factors that are detected, must be control by a multidisciplinary approach for satisfactory management of sarcoidosis.

REFERENCES

1. Hunninghake G.W, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999;16(2):149-73.
2. Yıldız Gülhan P, Güleç Balbay E, Erçelik M et al. Is sarcoidosis related to metabolic syndrome and insulin resistance? *Aging male* 2020; 23(1): 53-8. [Epub ahead of print]
3. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999;14(4):735-7.
4. Sucaklı MH, Çelik M. The Etiology and Epidemiology of Obesit. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2015;6(3):1-6.
5. Cozier YC, Coogan PF, Govender P et al. Obesity and weight gain in relation to incidence of sarcoidosis in US blackwomen:data from the Black Women's Health Study. *Chest* 2015;147(4):1086-93.
6. Ulaş B, Uncu F, Üner S. Prevalence and Affecting Factors of Potential Eating Disorders Among Students of Health Higher Education. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;2(2):15-22.
7. Kaya A, Yılmaz A, Demirhan Bİ. The Evaluation of Relationship Between Eating Attitudes and Body Mass Index in Obese Patient. *Euras J Fam Med* 2016;5(3):117-9.
8. Garner DM, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test:An index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979;9(2):273-79.
9. Savaşır I, Erol N. Yeme Tutum Testi:Anoreksi Nervoza Belirtileri İndeksi. *Psikoloji Dergisi* 1989;7(23):19-25.
10. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561-71.
11. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7(23):3-13.
12. Harpoe MC, Basit S, Andersson M, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol* 2014;43(3):843-55.
13. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115(5):911-20.

14. Black DW, Goldstein RB, Mason EE. Prevalence of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. *Am J Psychiatry* 1992;149(2):227-34.
15. Scott KM, McGee MA, Wells JE et al. Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res* 2008;64(1):97-105.
16. Cozier CY, Praveen G, Jeffry SB. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2018;24(5):487-94.
17. Vaag A, Brons C, Apel JS et al. Metabolic consequences of overeating. *Ugeskr Laeger* 2006;168(2):183–7.
18. Hudson JI, Lalonde JK, Coit CE, et al. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(6):1568–73.
19. Herpetz S, Albus C, Wagener R, et al. Comorbidity of diabetes and eating disorders. Does diabetes control reflect disturbed eating behavior? *Diabetes Care* 1998;21(7):1110-6.
20. Gülfizar Sözeri Varma. Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder. *Current Approaches in Psychiatry* 2014;6(1):1-9
21. Duijvis HE, Vogelzangs N, Kupper N et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(9):1573-85.
22. Gerke AK, Judson MA, Cozier YC et al. Disease Burden and Variability in Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(6):421–28.
23. Willemien P. E. de Kleijn, Marjolein Drent, Jolanda De Vries. Nature of fatigue moderates depressive symptoms and anxiety in sarcoidosis. *British Journal of Health Psychology* 2013;18(2):439–52.

ORIGINAL
ARTICLE

Aybala Neslihan Alagoz¹
Bilgehan Atılgan Acar²
Belma Dogan Gungen³
Yesim Guzey Aras²
Turkan Acar³

¹The Department of Neurology,
Kocaeli University Medical
School, Kocaeli, Turkey.

²The Department of Neurology,
Sakarya University Medical
School, Sakarya, Turkey.

³The Department of Neurology,
İstinye University Istanbul,
Turkey.

Corresponding Author:

Aybala Neslihan Alagoz
The Department of Neurology, Kocaeli
University Medical School,
Kocaeli, Turkey
E-mail: aybalaalagoz@hotmail.com
Tel: +90 5336174804

Received: 13.09.2019

Acceptance: 13.02.2020

DOI: 10.18521/kt.632555

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

**A New Marker in Acute Ischemic Stroke Patients:
Monocyte / HDL Ratio****ABSTRACT**

Objective: Stroke is a major cause of global morbidity and mortality. Ischemic stroke is usually marked by cell death associated with inflammation and oxidative stress, and the role of inflammation in neurological diseases has become increasingly obvious. In our study, we studied the monocyte / HDL ratio (MHR) which can support the theory of inflammation in stroke and can be used in clinical practice. MHR can be used a prognostic marker in stroke patients base on this theory.

Methods: Our study registered 91 acute ischemic stroke patients (47 females and 44 males) and 50 healthy controls.

Results: MHR was elevated in the patient group and correlated with high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). MHR was higher in patients with high a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) than those with a low NIHSS ($p=0.050$) as well as in patients with a larger infarct area and in than those with a smaller area ($p=0.050$). The MHR correlated with both the clinical condition and infarct area in acute ischemic stroke patients, which underscores the value of MHR as a new marker.

Conclusions: This cross-sectional study of 91 acute ischemic stroke patients indicates that inflammation markers and MHR are correlated with clinical status and even radiological parameters.

Keywords: Acute Ischemic Stroke, Monocyte/HDL Ratio, İnflammation, New Marker

**Akut İskemik İnme Hastalarında Yeni Bir Markır:
Monosit / HDL Oranı****ÖZET**

Amaç: İnme, dünyada major bir morbidite ve mortalite sebebidir. İskemik inmede genellikle inflamasyon ve oksidatif strese bağlı hücre ölümü görülür. Nörolojik hastalıklarda inflamasyonun rolü giderek daha da belirginleşmektedir. Çalışmamızda inmede inflamasyon teorisini destekleyebilen ve klinik uygulamada kullanılabilecek monosit / HDL oranını (MHO) inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 91 akut iskemik inme hastası (47 kadın ve 44 erkek) ve 50 sağlıklı kontrol kaydedildi.

Bulgular: Hasta grubunda MHO yüksek idi ve yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (hsCRP) ile korele idi. MHO, Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS) skoru yüksek olan hastalarda, düşük NIHSS'li ($p = 0.050$) olanların yanı sıra, ve de daha büyük bir infarkt alanı olanlarda daha küçük infarkt alanına sahip olanlara ($p = 0.050$) göre daha yüksekti. MHO, yeni bir belirteç olarak, akut iskemik inme hastalarında, hem klinik durum hem de infarkt alanı ile koreledir.

Sonuç: 91 akut iskemik inme hastasının, bu cross-sectional çalışması, inflamasyon belirteçlerinin ve MHO'nin; klinik durum ve hatta radyolojik parametrelerle korele olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut İskemik İnme, Monosit/HDL Oranı, İnflamasyon, Yeni Markır

INTRODUCTION

Stroke is defined by an abrupt onset of neurological deficits attributable to a focal vascular cause. Stroke is a major cause of morbidity and mortality worldwide. This may result from brain infarction or hemorrhage. The development of ischemic stroke is most commonly attributed to atherosclerosis and particularly carotid atherosclerosis (1).

Ischemic stroke usually initiates inflammation and oxidative stress leading to neuronal death (2). The role of inflammation in neurological disorders is increasingly recognized, and inflammatory processes are associated with the etiology and clinical progression of migraine, psychiatric conditions, epilepsy, cerebrovascular diseases, dementia, and neurodegeneration including that in Alzheimer's and Parkinson's diseases (3).

Atherosclerosis is an inflammatory disease within the arterial wall that is responsible for several important adverse vascular events including coronary artery disease, myocardial infarction, stroke, and peripheral artery disease. Both innate and adaptive immunity plays an important role in the development of atherosclerosis. In particular, monocytes and macrophages, which are the surrogate cells of innate immunity, have important pro-atherogenic effects (4).

Macrophages and monocytes are the most important cell types for the secretion of pro-inflammatory and pro-oxidant cytokines at the site of inflammation. In addition, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) can defend endothelial cells against the unfavorable effects of low-density lipoprotein (LDL) and can inhibit oxidation of LDL molecules. Thus, HDL-C is thought to exhibit both anti-inflammatory and antioxidant actions. Therefore, monocytes exert pro-inflammatory and pro-oxidant effects, but HDL-C can reverse these processes (5,6).

In recent studies; monocyte count to HDL ratio (MHR) as a new marker may be a prognostic marker for cardiovascular disease and mortality is associated with MHR in patients with acute ischemic stroke (7). With this marker "MHR"; the criteria which were not studied in the literature before were included in our study. This study aimed to evaluate the usefulness of MHR as a marker in determining the clinical status and infarct area in acute ischemic stroke patients.

MATERIALS AND METHODS

The cross-sectional study was approved by the Institutional Ethics Committee at Sakarya University, Medical School; protocol number is: 16214662/050.01.04/46. It was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent form was completed for all participants.

The study registered 91 acute ischemic stroke patients: 47 women (51.6%) and 44 men (48.4%) as well as 50 healthy control individuals (31 women

(62%) and 19 men (38%)). Patients were not recommended in another vascular event in the last 1 year (cardiovascular, cerebrovascular or peripheral vascular, etc.). Exclusion criteria included recent infection, hematologic disease, blood dyscrasias, malignancies, autoimmune or inflammatory diseases, renal and hepatic failure, severe valvular disease/heart failure, and the use of corticosteroid and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the past 3 months.

Routine blood and urine analyses, echocardiography, carotis-vertebral Doppler ultrasonography, and cranial diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) were performed in the first 24 hours of the acute cerebral event. Measurements of the infarct area in cerebral DW MRI were conducted by a neurologist blinded to the clinical conditions of the patients. In the DWI sequence, the hyperintense area with restricted DWI was measured manually. The lesion area was found by multiplying it by the slice thickness (+interslice gap).

Based on the etiological Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification, the patients were classified as follows: 1) large vessel atherosclerosis, 2) cardioembolic, 3) small vessel occlusion, 4) stroke associated with other causes, and 5) uncertain cause (9). The clinical status of the patients was determined according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (10). Patient's infarct volumes were calculated using the DW MRIs performed up to the 24th hour of the event. Grouping by infarct area was as follows: Group 1: 0-1.5 cm²; Group 2: 1.5-5 cm²; Group 3: 5-10 cm²; and Group 4: over 10 cm².

Statistical Analysis: Descriptive values were presented as the mean, standard deviation, percent, and count. The relations between categorical variables were analyzed using Fisher-Freeman-Halton test and those between numerical features with correlation analysis. Additionally, one-way variance analysis employed in-group comparisons. ROC analysis was used for diagnostic success of MHR between patients and controls. P values were accepted as statistically significant if less than 0.05.

RESULTS

Sociodemographic data of the patient and control groups are presented in Table 1. Gender distribution and alcohol consumption of patients and control individuals were similar; however, the presence of hypertension (HT), presence of diabetes mellitus (DM), smoking, and mean body mass index (BMI) were significantly higher in the patient group. The mean age was also similar in the patient and control groups, but BMI was significantly higher in the patient group (Table 2).

The MHR, white blood cell (WBC) count, and C-reactive protein (CRP) levels were higher and HDL level was lower in the patient group although the difference in the monocyte count was not statistically significant (Table 3).

Table 1. Sociodemographic data about the patient and control groups

		Control		Ischemic Stroke		P
		n	%	n	%	
Sex	M	19	38,0	44	48,4%	0.289
	F	31	62,0	47	51,6%	
HT	No	46	92,0	20	22,0	<0.0001
	Yes	4	8,0	71	78,0	
DM	No	50	100,0	56	61,5	<0.0001
	Yes	0	0,0	35	38,5	
Smoking	No	50	100,0	70	76,9	<0.0001
	Yes	0	0,0	21	23,1	
Alcohol consumption	No	50	100,0	88	96,7	0.552
	Yes	0	0,0	3	3,3	

Table 2. Age and BMI values of the patient and control groups

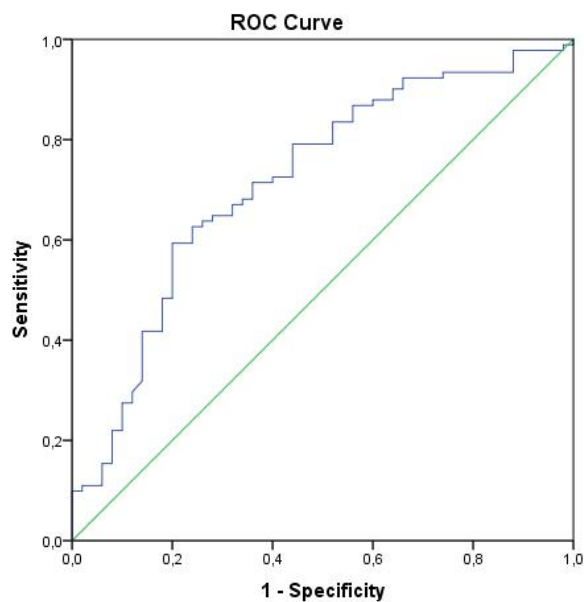
	n	Control			Ischemic Stroke			P
		Mean	SD	n	Mean	SD		
Age	50	69,32	7,776	91	68,70	12,793	0.757	
BMI	50	26,826	2,3215	91	28,092	4,1329	0.021	

Table 3. Comparison between MHR, WBC count, CRP levels and HDL levels of patient and control groups

	Group						P
	Control			Ischemic Stroke			
	n	mean	SD	n	mean	SD	
MHR	50	10,97	5,08	91	15,32	6,86	<0.0001
WBC	50	6,83	1,84	91	7,78	2,32	0.014
Monocyte	50	517,44	172,76	91	554,14	207,74	0.290
CRP	50	3,49	,80	90	12,30	16,96	0.004
HDL	50	50,95	14,47	91	38,23	8,29	0.001

ROC analysis assessed the MHR in differentiating between patients and control individuals. The sensitivity and specificity were 71.4% and 64% with a cut off value of 11.3 (Graph

1). Thus, the MHR could differentiate between patients and controls at a statistically significant rate.



Diagonal segments are produced by ties.

Graph 1. ROC analysis of MHR in patient and control groups

Acute ischemic stroke patients were allocated to four groups based on the infarct areas calculated from the cerebral DW-MRI images taken in the first 24 hours after the event: Group 1: 0-1.5 cm²; Group 2: 1.5-5 cm²; Group 3: 5-10 cm²; and Group 4: over 10 cm². The clinical status of the patients was evaluated according to the NIHSS

values. Group 1 had a significantly lower mean NIHSS (n=33, 36.3%) than the other three groups (Table 4). This indicates that patients with a smaller infarct area have a better clinical status. Also, a significant positive correlation was established between NIHSS values and MHR (p=0.050) (Table 5).

Table 4. Comparison between the Infarct areas-Groups and NIHSS

Infarct areas Groups	NIHSS					
	n	mean	SD	minimum	maximum	P
1	33	4,94	2,499	2	15	0.011
2	40	7,45	5,188	2	20	
3	16	7,50	4,033	2	15	
4	2	13,50	13,435	4	23	

Table 5. Comparison between the MHR and NIHSS

MHR	NIHSS n=91	
	r	0,201
	p	0,050

Group 4 had significantly higher values for WBC count, monocyte count, and MHR in relation to infarct areas for all four groups (p values of 0.049, 0.007, and 0.050, respectively) (Table 6). This confirms that patients with larger infarct areas have higher monocyte counts and MHR's.

Table 6. Comparison between the WBC count, monocyte count, MHR and Infarct areas-Groups

	INFARCT AREAS-GROUPS										P		
	1			2			3			4			
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD	n		mean	SD
WBC	33	7,98	2,32	40	7,18	1,51	16	8,47	3,47	2	10,81	1,27	0.049
Monocyte	33	578,8	180,07	40	534,9	170,31	16	494,7	223,20	2	1006,0	684,48	0.007
MHR	33	15,30	5,93	40	15,57	6,98	16	13,42	6,69	2	25,49	16,37	0.050

DISCUSSION

Atherosclerosis and carotis atherosclerosis in particular plays a major role in the development of ischemic stroke (1). Increasing evidence points to the inflammatory character of atherosclerosis, and several parameters of inflammation have been proposed as cerebrovascular risk markers (11). Numerous studies have evaluated the erythrocyte sedimentation rate, high-sensitivity CRP (hsCRP), leukocyte count, fibrinogen, etc. as serum inflammatory parameters. Although plasma hsCRP is elevated in response to inflammation caused by brain infarction, the association of CRP with clinical outcomes after acute ischemic stroke remains uncertain. In a study of 3653 acute ischemic stroke patients, Matsuo et al. found that high plasma hsCRP was independently associated with unfavorable clinical outcomes after acute ischemic stroke (12). MHR studies showed significant correlations between this ratio and levels of hsCRP as an inflammation marker (5, 13). In our study, CRP was found to be statistically significantly higher in stroke patients compared to the control group (p<0.004). Similarly, MHR levels in patients with ischemic stroke were as high as CRP levels to support inflammation (p<0.0001). Markers that can demonstrate the relationship between atherosclerosis and disease are important for monitoring clinical progression and treatment.

Inflammation and oxidative stress are well-

known mechanisms underlying the development and progression of atherosclerosis. Monocytes are the key player of this process. Activated monocytes interact with damaged or activated endothelium leading to overexpression of pro-inflammatory cytokines/adhesion molecules. Thereafter, monocytes differentiate into the macrophages that ingest oxidized LDL cholesterol and form dangerous foam cells (14). In contrast, HDL molecules counteract the migration of macrophages and promote efflux of oxidized cholesterol from these cells. Recent studies also indicate a role for HDL in controlling monocyte activation, adhesiveness, and inflammation (15,16) and in controlling the proliferation of progenitor cells that give rise to monocytes (5,17).

Monocytes exercise pro-inflammatory and pro-oxidant actions in the atherosclerotic process, and HDL-C reverses these actions (5). HDL-C has other effects on monocyte activation. HDL-C interrupts monocyte to macrophage differentiation, suppresses the inflammatory response, and withholds the inflammatory process. Ongoing studies focus on a new aspect of the anti-inflammatory properties of HDL particles that act within the hematopoietic system by suppressing hematopoietic stem cells and multi-potential progenitor cell proliferation, mobilization, and monocyte production. This decreases inflammation.

Elevated HDL levels or reconstituted HDL infusion can suppress the production of IL-23 and granulocyte-CSF. This interrupts monocyte production and differentiation in the extra-medullary hematopoiesis ultimately preventing exuberant monocytopenia (12,18,19,20).

Qiao et al. investigated atherosclerosis in macrophage colony-stimulating factor deficient mice and reported a gene dosage-related reduction in atherosclerosis to be correlated with a decrease in blood monocyte counts. Previous animal studies also show a significant relation between blood monocyte counts and the extent of atherosclerosis (21).

Monocytes play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis inside the arterial wall and in circulation. Circulating monocytes are a source of numerous factors and receptors that interact primarily with platelets and endothelial cells leading to inflammation, thrombosis, and atherosclerosis (22,23). Palmerini et al. examined monocyte-derived tissue factor in vitro using stent thrombosis samples. They reported that there was a significant increase in monocyte-tissue factor expression with stent implantation. Extracting monocytes from the milieu led to diminished fibrin deposition by 45% and decreased the tissue factor level of the thrombus by 83% versus the control group (24). Cetin and colleagues evaluated MHR in another study of patients who developed stent thrombosis. MHR was found to be a novel marker of inflammation and seemed to be an independent predictor of definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (13).

In the study conducted by Kanbay et al. with 340 patients with chronic renal failure followed up in terms of cardiovascular terms; MHR was increased with decreasing eGFR in predialytic patients. MHR was associated with poor cardiovascular profile and arose as independent predictors of major cardiovascular events during follow up (7). In another study conducted by Cicek et al. with of 760 patients, MHR is associated independently and significantly with short term and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients who undergo primary percutaneous coronary intervention (25).

In a retrospective study conducted by Bolayır et al. with 466 acute ischemic stroke patients and 408 controls, monocyte count was higher, HDL levels were lower and MHR was higher in the patient group compared to the control group. MHR value above 17.52 seem to be an independent risk factor or predicting the 30-day mortality of patient with acute ischemic stroke (8). In another study conducted with 75 stroke patients; Glasgow Coma Score, NIHSS score, infarct volume (cm³), neutrophil count, platelet count, WBC count,

albumin, MHR and Ca⁺ were significant for the prediction of one-month mortality. MHR were significantly associated with short term mortality (26). In our study, levels of MHR, WBC, CRP and HDL were statistically and significantly supported inflammation in ischemic stroke patients compared to the control group (p<0.0001; 0.014; 0.004; 0.001).

There are publications indicating stroke volume in ischemic stroke patients is in correlation with NIHSS score (27). In another study, ischemic neural tissue volume showed significant results at 90% sensitivity and 60% specificity for one-month mortality (26). In our study, stroke volume was calculated as area (m²). As the infarct area increased, the NIHSS scores of the patients increased in a statistically significant way (p=0.011). NIHSS was significantly higher in Group 4 patients with an infarct area greater than 10 cm², but it could not be fully evaluated due to the small number of patients in this group. In addition, WBC, monocyte count and MHR were significantly higher as inflammation indicator with groups created in accordance with the size of infarct area (p=0.049; 0.007; 0.050).

To summarize; we found that blood monocyte count and HDL-C levels were independently and significantly correlated with the clinical status and infarct area of acute ischemic stroke patients. In addition, MHR was found to significantly correlate with hsCRP and was elevated in acute ischemic stroke patients with a high NIHSS and larger infarct area. This suggests inflammation and poor prognosis.

CONCLUSION

This study is limited in that it is a single center study. The control group was selected from individuals with high BMI; this is another limitation of the study because it is a factor that increases the risk of stroke. More patients with longer follow-up could increase the validation of MHR as a new marker. Still, this cross-sectional study of 91 acute ischemic stroke patients indicates that inflammation markers and MHR are correlated with clinical status and even radiological parameters.








Acknowledgements: Author contributions: Concept; A.N.A., design; A.N.A., B.A. supervision; A.N.A., resource; A.N.A and B.D.G, materials; A.N.A. and Y.G.A., data collection &/or processing; B.D.G., Y.G.A. and T.A., analysis &/or interpretation; A.N.A. and B.A., literature search; A.N.A., writing; A.N.A., critical review; A.N.A., B.A. The authors have no financial or personal conflict of interests related to this work.

Conflict of Interests: The authors declared, they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.

REFERENCES

1. Sengupta D, Bardhan J, Baran A, et al. Correlation between lipid profile and carotid intima media thickness in cerebral ischemia. *Indian J PhysiolPharmacol*. 2014 Oct-Dec;58(4):354-64.
2. Chehaibi K, Trabelsi I, Mahdouani K, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Nov;25(11):2585-2593.
3. Lénárt N, Brough D, Dénes Á. Inflammasomes link vascular disease with neuroinflammation and brain disorders. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Oct;36(10):1668-1685.
4. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Aug 29. pii: S1875-2136(16)30112-7.
5. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *ClinApplThrombHemost*. 2016 Jul;22(5):476-82.
6. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol*. 2006; 80(5):1156-1164.
7. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL-C ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *IntUrolNephrol*. 2014;46(8): 1619-1625.
8. Bolayır A, Gokce SF, Cigdem B, et al. Monocyte/high density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2018 Mar;52(2):150-155. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.08.011. Epub 2017 Aug 24.
9. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24:35-41.
10. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
11. Minić GA. Leucocyte count indicates carotid plaque instability in stroke patients. *Vojnosanit Pregl*. 2016 Jun;73(6):515-25.
12. Matsuo R, Ago T, Hata J, et al. Plasma C-reactive protein and clinical outcomes after acute ischemic stroke: A prospective observational study. *PLoS One*. 2016 Jun 3;11(6):e0156790.
13. Leuschner F, Rauch PJ, Ueno T et al. Rapid monocyte kinetics in acute myocardial infarction are sustained by extramedullary monocytopoiesis. *J Exp Med*. 2012 Jan 16;209(1):123-37.
14. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: Where are we now? *J Am CollCardiol*. 2013;62(17):1541-1551.
15. Murphy AJ, Chin-Dusting JP, Sviridov D, et al. The anti-inflammatory effects of high density lipoproteins. *Curr Med Chem*. 2009;16(6):667-675.
16. Murphy AJ, Woollard KJ. High-density lipoprotein: A potent inhibitor of inflammation. *ClinExpPharmacol Physiol*. 2010;37(7): 710-718.
17. Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science*. 2010;328(5986):1689-1693.
18. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Nov; 28(11): 2071-7.
19. Wang N, Lan D, Chen W, et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Jun 29;101(26):9774-9.
20. Westerterp M, Gourion-Arsiquaud S, Murphy AJ, et al. Regulation of hematopoietic stem and progenitor cell mobilization by cholesterol efflux pathways. *Cell Stem Cell*. 2012 Aug 3;11(2):195-206.
21. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol*. 1997 May;150(5):1687-99.
22. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2008 Aug;18(6):228-32.
23. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: Subsets and functions. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Feb;7(2):77-86. Rev.
24. Palmerini T, Coller BS, Cervi V, et al. Monocyte-derived tissue factor contributes to stent thrombosis in an in vitro system. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1570-7.
25. Cicek G, Kundi H, Bozbay M, et al. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI. *Coron Artery Dis*. 2016 May;27(3):176-84.
26. Algin A, Inan I. The role of radiologic, clinical and biochemical parameters in prediction of stroke mortality. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019 Apr;24(2):110-114.
27. Yaghi S, Herber C, Boehme AK, et al. The Association between Diffusion MRI-Defined Infarct Volume and NIHSS Score in Patients with Minor Acute Stroke. *J Neuroimaging* 2017; 27: 388-391.

RESEARCH ARTICLE

-  Hilal Ozkaya¹
 Yesim Karakaya²
 Humeyra Aslaner³
 Nurefsan Yaman Altuntas¹
 Meltem Gul¹
 Seyda Gul Alagoz⁴
 Osman Ekinci⁴

¹University of Health Sciences, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Family Medicine Department, Istanbul, Turkey

²Basakşehir District Health Directorate, Basakşehir, Istanbul, Turkey

³Kayseri Provincial Health Directorate, Kayseri, Turkey

⁴ University of Health Sciences, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Palliative Care Center, Istanbul, Turkey

Corresponding Author:
Hilal Özkaya
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Aile
Hekimliği Kliniği
E-mail: ozkaya2012@gmail.com
Tel: +90 533 9348730

Received: 29.11.2019
Acceptance: 17.01.2020
DOI: 10.18521/kt.652625

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309–3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Investigation of the Status of Using Traditional and Complementary Medicine Practices in Patients Hospitalized in a Palliative Care Center

ABSTRACT

Objective: In parallel with the increase in the prevalence of chronic diseases in the world, there is an increase in cancer cases. When the patients admitted to the oncology polyclinics were examined; these patients were found to be receiving support from traditional and alternative medicine methods. In this study, we aimed to analyse the factors, results, cost, and especially the status of informing physicians before using traditional and complementary medicine (TCM) in the palliative care clinic in cancer patients hospitalized in our clinic and using TCM practices.

Methods: The study was cross-sectional and monocenter. The questionnaire was applied to the cancer patients who were between the ages of 18-80, hospitalized in the Palliative Care Center of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, who gave verbal and written consent to participate in the study, hospitalized for more than three days, and who were conscious and not currently receiving curative treatment.

Results: Of the patients, 29.7% stated that they applied TCM (n: 22). There was no correlation between the status of using TCM practice and age, gender, educational status and cancer stage. The most common method of TCM is phytotherapy. Of the patients, 50% used TCM method for the treatment of fatigue. Of the patients, 63.6% consulted their doctors before applying TCM method.

Conclusions: The fact that patients have prejudices that they will be evaluated negatively when they inform the health personnel about the TCM method they use makes it difficult to reach the real prevalence of TCM method use. In our study, the rate of patients telling TCM use to their doctors was found to be higher than the literature. We think that the biopsychosocial patient approach in palliative care increases the incidence of patients and their complaints in the treatment process.

Keywords: Palliative Care, Cancer, Traditional and Complementary Medicine

Bir Palyatif Bakım Merkezinde Yatan Kanser Hastalarında Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarını Kullanma Durumunu Araştırma

ÖZET

Amaç: Dünyada kronik hastalıkların prevalansındaki artışa paralel olarak, kanser vakalarında da artış görülmektedir. Onkoloji polikliniklerine başvuran hastalar incelendiğinde; bu hastaların geleneksel ve alternatif tıp yöntemlerinden destek aldığı ya da destek almayı düşündükleri bulunmuştur. Çalışmamızda palyatif bakım kliniğimizde yatmakta olan kanser hastalarının geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamalarını kullanma etkenlerini, sonuçlarını, maliyetini ve özellikle GETAT uygulaması kullanmadan önce hekimlerini haberdar etme durumunun analizini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kesitsel ve tek merkezli nitelikte olup; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Palyatif Bakım Merkezi'nde yatmakta olan 18-80 yaş arası, çalışmaya katılmaya sözlü ve yazılı onam veren, üç günden fazla yatışı bulunan, bilinci açık, şu an küratif tedavi almayan kanser hastalarına anket uygulanarak yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların %29.7 oranı GETAT uyguladıklarını (n:22) ifade etmiştir. Hastaların GETAT uygulama durumu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve kanser evresi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların en fazla uyguladıkları GETAT metodu fitoterapidir. Hastalar %50 oranında halsizlik tedavisi için GETAT metodu kullanmıştır. Hastaların %63.6 oranında GETAT yöntemi uygulamadan önce doktorlarına danıştığı saptanmıştır.

Sonuç: Hastaların kullandıkları GETAT yöntemini sağlık personeline bildirdiklerinde kendilerinin olumsuz biçimde değerlendirilecekleri ile ilgili ön yargılarının bulunması GETAT yöntemi kullanımının gerçek prevalansına ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda hastaların GETAT kullanımını doktorlarına söyleme oranı literatürden fazla bulunmuştur. Palyatif bakımdaki biyopsikososyal hasta yaklaşımının, tedavi sürecine hastanın ve yakınmalarının dahil edilmesinin bu oranı yükselttiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Palyatif Bakım, Kanser, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp

INTRODUCTION

Palliative care (PC) foresees the biopsychosocial treatment and support of the patient and patient's relatives in increasing chronic diseases and cancer cases and was defined by World Health Organization (WHO) in 2002 as "an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness through prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other physical, psychosocial and spiritual problems" (1).

In parallel with the increase in the prevalence of chronic diseases in the world, there is an increase in cancer cases. Only nineteen years ago, annual cancer incidence that was 10 million in 2000 was predicted to be 15 million/year in 2020 (2). American Society of Clinic Oncology (ASCO) recommended in the clinical practice guideline updated in January 2017 that each patient with advanced cancer should get the special services at the beginning of the disease and together with active cancer treatment (3). When the patients admitted to the oncology outpatient clinics were evaluated, these patients were found to be receiving support or intending to receive support from traditional and alternative medicine methods (4).

According to the World Health Organization (WHO), traditional medicine is defined as "a set of theories and practices that play role in health care as well as in the diagnosis, treatment, cure and prevention of physical and mental diseases and that are based on from local cultural features to different cultural experiences". The concepts of complementary or alternative medicine instead of traditional medicine may be used in different countries (5). In recent discussions, it has been concluded that no alternative to medicine, but alternative methods to treatment are possible and the concept of "traditional and complementary medicine (TCM)" has come out (6). When the side effects during the treatment and pessimism and difficulties that cancer patients experience in that process are considered, it is always possible for these patients to apply to the methods of traditional and complementary medicine (7).

The first regulation on TCM practices was promulgated in the official gazette on 27th of October, 2014 and 14 TCM practices were approved. These practices are acupuncture, apitherapy, phytotherapy, hypnosis, hirudotherapy, homeopathy, cupping therapy, maggot therapy, mesotherapy, prolotherapy, osteopathy, ozone treatment, reflexology and music therapy (8).

Although there are studies on TCM practices used in cancer patients, studies on the approaches of PC patients to these practices are very rare. We aimed to evaluate the correlation between "PC" and "TCM practices" that are both conceptually new although they are available as practices in our

country. Therefore, this study aimed to analyse the factors, results and cost of TCM use and especially the status of informing physicians before using TCM practice in the palliative care clinic in cancer patients hospitalized in our clinic and using TCM practices.

MATERIAL AND METHODS

This study is cross-sectional and monocenter and target population of the study is from the Palliative Care Center of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital. Female or male cancer patients who were between the ages of 18 and 90, who gave verbal and written consent to participate in the study, who were hospitalized for more than three days at the Palliative Care Center between 09.11.2017-09.02.2018, and who were conscious and not currently receiving curative treatment were included in the study. The questionnaire form prepared for the volunteer patients consisted of two parts. The first part included the questions about the personal characteristics of the patients and the features of their diseases while the other part included questions about their status of using TCM practice after they were diagnosed with cancer.

Statistical Analysis: Patients' demographic characteristics, prevalence of using traditional and complementary medicine practices and status of informing their physicians about TCM were statistically analysed. Descriptive statistics (mean, standard deviation, minimum, median and maximum) were used to express continuous variables while categorical variables were expressed by using frequency (n) and percentile (%) values. Chi-square test (or Fisher's exact test where appropriate) was used to analyse the correlation between categorical variables. The statistically significance level was determined as 0.05.

Ethical committee approval for the study was obtained from Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital in 09.10.2018 with the decision number of HNEAH-KAEK 2017/129. The study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki.

RESULTS

This study aimed to analyse the prevalence of TCM practice use, factors affecting the practice, cost and results, complication rates, and the rates of informing physicians in the patients who were hospitalized with the diagnosis of cancer and who received palliative treatment at the Palliative Care Center of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital. Out of 98 patients who were hospitalized with the diagnosis of cancer between 09.12.2017-09.02.2018 and appropriate for our study, 74 approved to participate and were included in the study. Forty patients (54.1%) were female and 34 (45.9%) were male. Educational background and other personal characteristics of the patients whose median age was 65 (min: 19 and max: 79) were given in Table 1.

Table 1. Demographic characteristics of the study population

Descriptive Characteristics	n	%	Descriptive Characteristics	n	%
Age groups			Disease		
18-40	7	9.5	Lung cancer	12	16.2
40-60	21	28.4	Liver cancer	4	5.4
60+	46	62.2	Pancreas cancer	10	13.5
Med. Age (Min-Max)	65 (19-79)		Breast cancer	7	9.5
Gender			Gastrointestinal cancer	22	29.7
Female	40	54.1	Head and neck cancer	4	5.4
Male	34	45.9	Prostate cancer	2	2.7
Educational Background			Brain cancer	2	2.7
Illiterate	12	16.2	Cervical cancer	2	2.7
Literate	8	10.8	Other	9	12.2
Primary School graduate	29	39.2	Stage of Cancer		
Secondary-High School graduate	21	28.4	Mild	6	8.1
University graduate	4	5.4	Moderate	28	37.8
Job			Severe	40	54.1
Unemployed	7	9.5	Chemo-Radiotherapy		
Housewife	29	39.2	Yes	14	18.9
Employee	23	31.1	No	60	81.1
Self-employed	8	10.8	Those who prefer TCM		
Officer	7	9.5	Yes	22	29.7
			No	52	70.3

Med.: Median; Min: Minimum; Max: Maximum

When the patients were asked about their status of using any TCM practice, 29.7% (n:22) stated that they applied TCM while 70.3% (n:52) stated that they did not apply. When the difference

between TCM method use and genders was investigated, no statistically significant difference was found ($p>0.05$) (Table 2).

Table 2. Distribution of the status of using any TCM method according to the gender

		TCM use		Total (n/%)
		Yes (n/%)	No (n/%)	
GENDER	FEMALE	13 (59.1)	27 (51.9)	40 (54.1)
	MALE	9 (40.9)	25 (48.1)	34 (45.9)
	Total	22 (29.7)	52 (70.3)	74 (100.0)

$\chi^2:0.32$, df:1, $p=0.57$

When the effect of age variable on the status of TCM use was evaluated, no statistically significant difference was found between the age and the status of TCM use ($p>0.05$). When the correlation between educational level and the status

of TCM use was evaluated, no statistically significant difference was found ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between patients' cancer stages and status of TCM use, either ($p>0.05$) (Table 3).

Table 3. Distribution of patients' status of TCM use according to the stages of the disease

		Use of TCM		Total (n/%)
		Yes (n/%)	No (n/%)	
Stage	Mild	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (100.0)
	Moderate	5 (17.9)	23 (82.1)	28 (100.0)
	Severe	15 (37.5)	25 (62.5)	40 (100.0)
	Total	22 (29.7)	52 (70.3)	74 (100.0)

$\chi^2:3.08$, df:2, $p=0.21$

When the patients who used TCM method were asked which method they used, it was found that 59.1% (n: 13) received phytotherapy, 31.8% (n: 7) used vitamins out of their physician's advice, 4.5% (n: 1) received enema treatment and 4.5% (n: 1) received apitherapy. When they are asked about their monthly expenditure for TCM method they

used, 10 patients (45.5%) stated their monthly expenditure as more than 100 Turkish Liras, 5 patients (22.7%) stated as 0-50 TL, 3 patients (13.6%) stated as 50-100 TL, and 4 patients (18.2%) stated that they did not know the cost (Table 4).

Table 4. Demographic characteristics of the group who used TCM and their characteristics related to TCM method

Descriptive Characteristics	n	%	Descriptive Characteristics	n	%
Age groups			Reason of TCM use		
18-40	2	9.1	Recovery	8	36.4
40-60	8	36.4	Fatigue	11	50
60+	12	54.5	Pain	3	13.6
Median Age (Min-Max)	65 (27-79)		Benefit from TCM		
Gender			Beneficial	4	18.2
Female	13	59.1	Partially beneficial	10	45.5
Male	9	40.9	Non-beneficial	8	36.4
Educational Background			Side effect of TCM		
Illiterate	2	9.1	Yes	3	13.6
Literate	3	13.6	No	19	86.4
Primary School Graduate	11	50	Type of Side Effects		
Secondary-High School Graduate	6	27.3	Gastrointestinal	3	100
Job			Quitting treatment		
Unemployed	1	4.5	Yes	2	9.1
Housewife	9	40.9	No	2	9.1
Employee	6	27.3	Unknown	18	81.8
Self-employed	3	13.6	Consulting doctor		
Officer	3	13.6	Yes	14	63.6
Disease			No	8	36.4
Lung cancer	5	22.7	Consulting doctor		
Liver cancer	1	4.5	Yes	14	63.6
Pancreas cancer	5	22.7	No	8	36.4
Breast cancer	1	4.5	Approval of Doctor for TCM use		
Gastrointestinal cancer	6	27.3	Yes	9	64.2
Prostate cancer	1	4.5	No	3	21.4
Other	3	13.6	Unknown	2	14.2
Stage of cancer			Cost of the treatment		
Mild	2	9.1	0-50 TL	5	22.7
Moderate	5	22.7	50-100 TL	3	13.6
Severe	15	68.2	More than 100 TL	10	45.5
Chemo-Radiotherapy			Unknown	4	18.2
Yes	4	18.2	Source of information		
No	18	81.8	Other patients	4	18.2
TCM method			People around them	8	36.4
Herbal medicine	13	59.1	Media	3	13.6
Vitamin supplement	7	31.8	With doctor's advice	3	13.6
Enema treatment	1	4.5	Unknown	4	18.2
Apitherapy	1	4.5			

When cancer patients were asked why they applied TCM method, it was found that 50% (n:11) used it for fatigue treatment, 36.4% (n:8) for cancer treatment, and 13.6% (n:3) for pain treatment. When they were asked whether they benefited from the use of TCM method in accordance with their purpose, 18.2% (n:4) stated that they benefited, 45.5% (n:10) partially benefited and 36.4% (n:8) did not benefit at all. When they were asked whether they experienced any side effects due to TCM method, 3 patients (13.6) stated that they had gastrointestinal complaints.

When the patients were asked where they heard TCM method from, 8 patients (36.4%) stated that they heard it from people around them and tried, 4 patients (18.2%) from people with the same disease, 3 patients (13.6%) from their doctors and 3 patients (13.6%) from media. When the patients were asked whether they consulted their doctors before they applied TCM method, 14 patients (63.6%) stated that they consulted while 8 patients (36.4%) stated that they did not consult. Out of 14 patients who consulted their doctors, 9 patients (64.2%) stated that their doctors approved, 3 patients (21.4%) stated that their doctors did not approve and 2 patients (14.2%) did not want to answer that question.

DISCUSSION

Cancer patients are exposed to several problems caused by both the disease and the treatment. Patients may use TCM method to fight against the symptoms. Therefore, it is crucial to evaluate patients' status of using TCM methods (9).

When the rate of TCM use in our country was evaluated, it was found to be ranging from 22.1% to 84.1%. When the cases in literature were evaluated, it was found that patients had prejudices that they would be judged negatively when they informed the health personnel about the TCM method they used (10). Gras et al. found in their studies in which they evaluated TCM practice in cancer patients that 83% of the patients had applied TCM method at least once since the beginning of anti-cancer treatment (11). The fact that one of the countries with the highest rates of TCM method use was China increased the rate. In our study, results were similar to other studies performed in our country and revealed that 27.7% of the patients used a TCM method.

Islamoglu et al. found in the study in which they evaluated the status of using TCM methods in patients with psoriasis that there was no correlation between gender and educational background and TCM use, however, the mean age of the ones who used TCM was lower than that of the ones who did not use (12). Akcay et al. found in the study in which the use of complementary and alternative treatment in children and parental information were evaluated that there was no correlation between TCM use and the age and educational background

of the parent (13). Sait et al. found in the study in which the perception of cancer patients who used TCM was evaluated that patients who used TCM were older and had higher educational level and that the number of female patients was higher when compared to the ones who did not use, however, no correlation between the use of TCM and the gender, age and educational background of the patients was found (14). Similar to literature, no correlation between the use of TCM and the gender, age and educational background of the patients was found in our study. Age and the status of using TCM methods can be evaluated more clearly in studies including more patients.

Zulkipli et al. found in the study in which they evaluated the use of TCM in newly diagnosed breast cancer patients diagnosed in Malesia that there was no correlation between TCM practice and the stage of cancer (15). Erku found in the study in which he evaluated the use of TCM and its effect on the quality of life in cancer patients receiving chemotherapy that patients using TCM were in the severe stage of cancer. As these patients were also educationally and economically more advanced, it was considered that it was more possible for them to find out TCM practices (16). In our study, there was no correlation between the use of TCM and the stage of cancer. More than half of the patients who were included in the study were in the severe stage of cancer and the educational background did not affect the use of TCM, which may result in that there was no significant correlation between the stage of cancer and TCM practice.

Ugurluer et al. found in the study in which TCM use of the patients who received treatment in an outpatient chemotherapy unit was evaluated that 90.6% of the patients who applied TCM methods used herbal products and that the most common one among these herbal products was *urtica dioica* (stinging nettle). The fact that it was easy to reach herbal treatments and that patients could find herbs such as *urtica dioica* easily and for free increased this rate (17). Similar to literature, the most preferred TCM method by patients was phytotherapy with a rate of 59.1% in our study.

Sonmez et al. found in the study in which the status of using TCM in medical students was evaluated that there was no correlation between the income level and the use of TCM methods (18). Duzen et al. found in the study in which they evaluated TCM use in cancer patients that 49.7% of the patients spent less than 100 TL within a month (19). In our study, 45.5% of the patients spent more than 100 TL within a month. Most of the patients used phytotherapy and the cost of phytotherapy was low, which is consistent with the results. The fact that patients do not share their status of using TCM with their doctors and the low number of patients who tell that they use TCM prevent precise results.

Kessel et al. found in the study in which they investigated the use of TCM in oncology patients

that 42.1% of the patients applied TCM methods in order to boost their immune system, 33.3% to be sure that they used every opportunity against cancer, 25.7% to decrease the side effects of the treatment, 25.7% to get better, and 23.4% to increase the efficiency of oncologic treatment (20). In our study, 50% of the patients used TCM for fatigue, 36.4% for cancer treatment, and 13.6% for pain treatment. We think that our patients used TCM more to struggle against the symptoms as 54.1% of them were in the severe stage of cancer and received palliative care.

Dogu et al. found in the study in which they evaluated TCM use in cancer patients that 39.8% of the patients believed that they benefited from TCM when they used it together with the treatment they received (21). It was stated in the study of Yesil et al. on the patients with breast cancer that 32.9% of the patients highly benefited and 30% benefited while 18.6% slightly benefited from TCM practice. Leg pain and nausea were the stated side effects (22). In our study, 18.2% of the patients benefited from TCM practice while 45.5% partially benefited, and it was stated that 13.6% of the patients had gastrointestinal complaints.

Berretta et al. found in the study in which they investigated TCM methods in cancer patients that patients' source of information was media with a rate of 47.7%, friends with a rate of 19.2%, other patients with a rate of 11.9%, and doctors with a rate of 5.9% (23). In the study of Sonmez et al., 58.2% of the students who applied TCM did not inform their physicians about that (18). In our study, 13.6% (the lowest rate) of the patients got the information about TCM methods from their doctors, which is similar to literature. According to the results, 21.4% of the patients who consulted their doctors stated that the doctor did not approve their use of TCM. We think that when the physicians increase their level of information and decrease their negative reactions to TCM, patients will give more information about their status of

using TCM to their doctors and possible positive or negative effects of TCM practice and interactions between the drugs and the practice will be able to be controlled. In our study, 63.6% of the patients who used TCM consulted their doctors before they started. We consider that including patients and their relatives into the process of treatment in biopsychosocial patient approach in palliative care increases this rate.

Although there is an improvement in treatment opportunities in medicine every day, it impossible to say that these treatment opportunities provide 100% cure. At the center of the treatment, there is a patient who is in need of help. Palliative medicine is a medical discipline that targets a qualified life for patients who are spending their last days (24). In palliative medicine, non-pharmacologic treatments as well as pharmacotherapies are known.

The first limitation of our study was that clinical conditions of the patients in the wards were severe and that we had a limited number of consents due to the patients' psychosocial conditions and could not receive sufficient answers from the patients who gave consent. Second limitation was that our study was monocenter.

It is inevitable that cancer patients in need of palliative care will increase in the upcoming period. When the fact that the possibility of these patients to apply TCM methods is always a possibility is considered, it is crucial to know patients' status of TCM use within the process when they are receiving treatment. We think that when the physicians are equipped with the sufficient information about the possible positive and negative results and contraindications of TCM methods and strengthen their communication with patients, the patients will be able give more information about their status of using TCM to their physicians and therefore, the side effects of TCM will decrease and patients' quality of life will increase.

REFERENCES

1. WHO. Definition of palliative care [Internet]. <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> (accessed 22.12.2018)
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2(9):533-43.
3. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(1):96-112.
4. Ögütte VS, Sarımuratoğlu D. Modern onkolog hekimin geleneksel tıp uygulamaları karşısındaki stratejileri. *SAD* 2018;21(2):180-209.
5. WHO. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine [Internet] <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip42e/whozip42e.pdf>. (accessed 29.08.2019)
6. Ünal M, Dağdeviren HN. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri. *Euras J Fam Med* 2019;8(1):1-9.
7. Şahin S. Geleneksel, tamamlayıcı, alternatif tıp uygulamalarına genel bir bakış. *Türk Aile Hek Derg* 2017; 21(4): 159-62
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları ve İlgili Mevzuat. [Internet] <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/27552,mevzuat-trpdf.pdf?0>. (accessed 14.09.2019)
9. Teskereci G, Kulakaç Ö. Kanserde aromaterapi masajı: Sistematik literatür incelemesi. *FNJN* 2018;26(2):115-30.

10. Öztürk R, Şatır DG, Sevil Ü. Jinekolojik kanserli hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım durumları ve tutumlarının incelenmesi. *Gaziantep Med J* 2016;22(3):141-7.
11. Gras M, Vallard A, Brosse C, et al. Use of complementary and alternative medicines among cancer patients: A single-center study. *Oncology* (2019):1-8.
12. Kaya İslamoğlu ZG, Demirbaş A, et al. Psöriaziste tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri kullanımı ve beslenmeyle olan ilişki: Bir anket çalışması. *Genel Tıp Derg* 2019; 29(1):7-13.
13. Akçay D, Yıldırım A. Çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı ve ebeveyn bilgilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2017;17(4):174-81.
14. Sait KH, Anfinan NM, Eldeek B, et al. Perception of patients with cancer towards support management services and use of complementary alternative medicine – A single institution hospital-based study in Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(6): 2547-54.
15. Zulkipli AF, Islam T, Taib NAM, et al. Use of complementary and alternative medicine among newly diagnosed breast cancer patients in Malaysia: An early report from the MyBCC Study. *Integr. Cancer Ther* 2018;17(2) 312-21.
16. Erku DA. Complementary and alternative medicine use and its association with quality of life among cancer patients receiving chemotherapy in Ethiopia: A cross-sectional study. *eCAM* 2016, Article ID 2809875.
17. Uğurluer G, Karahan A, Edirne T, et al. Ayaktan kemoterapi ünitesinde tedavi alan hastaların tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına başvurma sıklığı ve nedenleri. *Van Med J* 2007;14(3):68-73.
18. Sönmez CI, Başer DA, Küçükdağ HN, et al. Tıp fakültesi öğrencilerinin geleneksel ve tamamlayıcı tıp ile ilgili bilgi durumlarının ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Konuralp Med J* 2018;10(3):276-81.
19. Düzen KÖ, Korkmaz M. Kanser hastalarında semptom kontrolü ve tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı. *DEUHFED* 2015; 8(2),67-76.
20. Kessel KA, Lettner S , Kessel C, et al. Use of complementary and alternative medicine (CAM) as part of the oncological treatment: Survey about patients' attitude towards CAM in a university-based oncology center in Germany. *PLoS One*. 2016;11:e0165801.
21. Doğu GG, Kargı A, Tanrıverdi O, et al. Complementary/alternative medicine experience in cancer patients: A Questionnaire-based survey. *UHOD* 2014;24(1):45-53.
22. Yeşil H, Kıran B, Alkan H, et al. Afyon Kocatepe Üniversitesi'nde meme kanseri tanısı ile takip edilmekte olan hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı. *Kocatepe Med J* 2018; 19(2): 42-7.
23. Berretta M, Pepa CD, Tralongo P, et al. Use of complementary and alternative medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. *Oncotarget* 2017;8(15):24401-14.
24. Özkaya H, İlkılıç İ. Tıbbi, hukuki, manevi ve etik boyutlarıyla palyatif tıp. In: İlkılıç İ, Özkaya H, Uçar A. *Palyatif tıp uygulamalarında etik sorunlar*. 1st ed. İstanbul: İsar Yayınları, 2019; 77.

RESEARCH ARTICLE

Sami Dogan¹
Mehmet Fuat Cetin¹
Omer Gunal²
Havva Erdem³

¹Duzce University, Medical Faculty, General Surgery Department, Duzce, Turkey
²Marmara University, Medical Faculty, General Surgery Department, Istanbul, Turkey
³Ordu University, Medical Faculty, Pathology Department, Ordu, Turkey

Corresponding Author:
 Mehmet Fuat Cetin
 Düzce University Medical Faculty
 General Surgery Department,
 Duzce, Turkey
 Tel: +90 5056706845
 E-mail: mefuce@gmail.com

Received: 11.02.2020
 Acceptance: 17.02.2020
 DOI: 10.18521/kt.687794

Konuralp Medical Journal
 e-ISSN1309-3878
 konuralptipdergi@duzce.edu.tr
 konuralptipdergisi@gmail.com
 www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Comparing the Effects of Antiadhesive Materials after Abdominal Surgery

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate and compare the effects of anti-adhesion materials, Seprafilm, Suprofilm, olive oil, and olive oil containing Vitamin E by measuring tension forces.

Methods: 60 male Wistar-Albino rats were divided into six groups. The front side of the cecum and right abdominal parietal peritoneal wall were abraded. The rats were euthanized on the 14th postoperative day. Adhesions between intestines, omentum, other abdominal organs, cecum, incisionsites, and abdominal anterior wall peritoneum were all evaluated. Adhesion strength was measured with dynamometer. Histopathological evaluations of the adhesion area was performed.

Results: Stage-I (0.43Newton) in Group-I, stage-IV (1.0540N) in Group-II, stage-II (0.6370N) in Group-III, stage-II in Group-IV (0, 5230N), stage-III (0.7620N) in Group-V, stage-IV (1.3560N) in Group-VI, were detected. A significant difference was found between these findings. P = 0.001, (p <0.05). Histopathological examination: It was found that GroupV-VI reduced inflammation, increased collagen production, fibroblastic activity and vascular proliferation.

Conclusions: More objective evaluation can be made by measuring the tension force of the adhesions. Suprafilm can also be effectively used as an antiadhesive, such as Seprafilm. Olive oil and vitamin E require more studies to be used as antiadhesives.

Keywords: Antiadhesive, Tension force, Adhesion, Abdominal surgery, olive oil

Abdominal Cerrahi Sonrası Antiadeziv Maddelerin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Gerilme kuvvetlerini ölçerek yapışma önleyici malzemelerin, Seprafilm, Suprofilm, zeytinyağı ve E vitamini içeren zeytinyağının etkilerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 60 adet Wistar-Albino erkek ratları altı gruba ayrıldı. Çekumun ön yüzü tarafı ve sağ alt kadran parietal peritoneal duvarı aşındırıldı. Ratları postoperatif 14. günde ötenazi uygulandı. Bağırsaklar, omentum, diğer abdominal organlar, çekum, insizyonlar ve abdominal ön duvar peritonu arasındaki adezyonlar değerlendirildi. Yapışma mukavemeti dinamometre ile ölçüldü. Adezyon alanının histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Grup-I'te evre-I (0,43Newton), Grup-II'de evre-IV (1,0540N), Grup-III'te evre-II (0,6370N), Grup-IV'te evre-II (0, 5230N), Grup-V'te evre-III (0,7620N), Grup-VI'da evre-IV (1,3560N), tespit edildi. Bu bulgular arasında anlamlı fark bulundu. P = 0,001, (p <0,05). Histopatolojik inceleme: GrupV-VI'da inflamasyon azalttığı, kollejen yapımı, fibroblastik aktivite ve damar proliferasyonunu artırdığı bulundu.

Sonuç: Yapışmaların gerilme kuvveti ölçülerek daha objektif bir değerlendirme yapılabilir. Suprafilm; Seprafilm gibi bir yapışma önleyici olarak etkili bir şekilde kullanılabilir. Zeytinyağı ve E vitamini, yapışma önleyici olarak kullanılması için daha fazla çalışmayı gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Antiadhesive, Gerilme kuvveti, Adhesion, Abdominal cerrahi, zeytinyağı

INTRODUCTION

Peritoneal adhesions formed between organs or tissues in the abdominal cavity can be defined as abnormal fibrous bands. Postoperative adhesions affect millions of people around the world by leading to serious problems, such as bowel obstruction, difficult reoperative surgery, chronic abdominal and pelvic pain, and female infertility (1). Approximately 19% of patients with previous abdominal surgery are at risk of further unintentional enterotomy. Peritoneal ischemia, aggressive manipulation of the tissues, infection, and inadequate hemostasis were the most common reasons for intraperitoneal adhesion formation (2).

13.86% of rectosigmoid operations, 12.19% of colonic operations, 3.94% of non-colonic intestinal operations, 2.25% of other abdominal regions operations and 1.5% of appendectomized patients need second operations due to mechanical intestinal obstructions (3).

There have been numerous studies performed for the prevention of adhesions. Seprafilm (Genzyme, Cambridge, MA, USA), used in this study, reduces the frequency, extent, and severity of the adhesion after laparotomy as also determined at prospective, randomized, multicenter, and controlled studies (4).

Seprafilm was designed to provide a mechanical barrier to prevent the formation of adhesions after operations. These are components which act as a physical barrier to help prevent adhesion formation (5).

In recent years, another mechanical barrier, Suprafilm (chitin) has also been used in the same way. Chitin is converted to chitosan by deacetylation. The structure of Chitosan is a polymer composed of glucosamine and N-acetylglucosamine monomers connecting with β -1,4 position (6). Chitin decreased the frequency and phase of postoperative peritoneal adhesions in rats (7). It is reported that less intraperitoneal adhesions are occurred and a significant reduction in the incidence and severity of postoperative adhesions is observed in rats exposed to high doses of vitamin E (8).

According to this information, this study was designed to compare the effectiveness of olive oil, which has vitamin E, and two different antiadhesive barriers (Seprafilm and Suprofilm).

MATERIAL AND METHODS

In this experimental study, a total of 60 male Wistar albino rats weighing 250-360 grams were used. The approval was obtained from the Animal Research Ethics Committee at Abant İzzet Baysal University and the experiments were carried at the Laboratory of Animal Experiments which is partnered with the Faculty of Medicine at Düzce University. The principles from the Declaration of Helsinki Rules regarding laboratory animals were

strictly applied during the whole study. Rats were fed with standard rat chow and were drinking water normally—creating a life style of a 12-hour light-dark cycle.

The rats were divided into 6 groups as follows:

Group 1: Sham group; did nothing.

Group 2: Control group; adhesion induction with abrasive sandpaper to the anterior wall of abdominal parietal peritoneum and right face of the cecum.

Group 3: Seprafilm placement of 3x3cm in diameter.

Group 4: Suprofilm placement of 3x3cm in diameter.

Group 5: 3cc olive oil administration intraperitoneally.

Group 6: 3cc olive oil with 20mg Vitamin E administration intraperitoneally.

Anesthesia and Surgery: After 12 hours of fasting, the rats were anesthetized with 25 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar, Pfizer Pharmaceuticals Lmt. Corporation, Istanbul, Turkey) and injected intraperitoneally. After anesthesia, the abdomen was shaved and the skin was washed with povidone-iodine. A 4cm midline laparotomy incision was made, and the adhesion-abrasion model of Günel et al was performed between the cecum and anterior abdominal Wall (9).

The aim of this operation was to create a broad spectrum of adhesion. After making the midline incision, 40 mm of layers were passed; through the abdomen and skin—then the musculo-peritoneal was entered. The cecum segment of the colon was taken out of the abdomen. The cecum and small intestine carefully lie on a wet gas and application of abrasion was performed to the anterior side of the cecum and the right anterior wall of the abdomen. Then, the skin was closed after the replacement of the cecum into the abdomen. Seprafilm in group 3, and Suprofilm in group 4, were put over the abrasion area in 3x3cm diameters. Olive oil in group 5, and olive oil containing vitamin E in group 6, were administered into the abdominal cavity.

All the animals were allowed to resume their diets until the 14th day after the first surgery. The animals were euthanized with an inhalation overdose and ketamine hydrochloride. Then the abdominal wall has opened with an "inverted U" incision and the adhesions were classified according to the staging systems of the Evans model and the adhesion force was measured by the dynamometer (Table 1).

For this purpose, according to the model of Evans, the adhesions were graded by severity scores 0, 1, 2, and 3. In addition, five different regions (surgical wound, a traumatized area of the

anterior wall of the lower right abdomen, omentum, cecum, and omentum-in other organs from the intestines) were examined one by one to see

whether adhesions occurred and the complete localization of adhesion of these regions.

Table 1. Staging of adhesions by tension forces

Stage 0: No adhesions
Stage 1: leaving of adhesion with low tension force between 0-0.44 N
Stage 2: leaving of adhesion with tension force between 0.45-0.74 N
Stage 3: leaving of adhesion with high tension force between 0.74-1.04 N (needed partial dissection)
Stage 4: leaving of adhesion with tension force higher than 1.05 N (needed dissection)

Evaluation of Adhesions: A model of intra-abdominal adhesions after surgery was divided into five types:

- a- adhesion of intestines and omentum to the abdominal incision.
- b- adhesion of intestines and omentum to the traumatized anterior abdominal wall.
- c-omentum adhesions to the cecum.
- d-omentum adhesions to other organs.
- e-adhesions between the intestines.

The distribution of types of adhesions was examined in all groups. The evaluation was based on average breaking strength. We created a staging of adhesions by measuring the tensile forces. This measurement was made with the help of the device from Sundoo instruments; a model SH-100 digital force gauge. Once I installed stand dynamometer, the measurements were performed digitally. For these measurements, a complete block of adhered tissue was removed. The tissue hung out with 2/0 vicry to the end of the apparatus of the dynamometer. After fixation of adhesion, tissue formed on both sides the digital indicator and was followed by turning the dynamometer force arm. The largest tensile strength was noted. This way, the force was measured.

Our evaluation as a method that was not performed previously at the literature, the tensile strength, was done qualitatively like below:

Histopathological Evaluation: For the histopathological examination, 2-3 cm² surface of the front wall of the cecum and adhesions on it were excised and the specimens were fixed in 10% buffered formalin containers. After dehydration, the classic laboratory method, the specimens were embedded into paraffin block, five micrometer thick sections were stained with hematoxylin-eosin and they were examined by light microscopy. The specimens were investigated by the pathologists who did not know what each group received. The histopathological evaluation was graded with the criteria shown in table 6 below:

Statistical Analysis: For statistical analysis, the SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) statistical software package was used. To test the forces of attraction between the two groups, the One-way ANOVA test was used for comparison. To find out which group is different between the two groups, the LSD test of post hoc tests was used

and significant differences were interpreted. Between the groups, Pearson's Chi-Square test was used to compare all parameters. The data mean (μ) and the standard deviation (mean \pm SD) were carried out. The statistical significance at $P < 0.05$ was adopted.

RESULTS

Evaluation According To the Adhesion

Frequency: The adhesion at the incision site was different between the groups.

All other groups had fewer adhesions than the control group. This was not statistically significant. Group 5 and 6 had the same number of adhesions n:3 (30%). Group 4 had a fewer number of adhesions than the control group n:2 (20%). Adhesion to the incision site was not seen in group 3 and the sham group.

In the area of the traumatized anterior abdominal wall, adhesions in all groups were lower than the control group—except group 6. The control group adhesion ratio was 50%. 80% of group 3 and group 4 had no investigated adhesions. The adhesion ratio for group 5 was significantly lower than the control group (40%), and group 6 had more adhesions than the control group (70%).

The omentum adhesion ratio in all groups to the cecum was also close, or the same, and at times even more than the control group (90%). So, it was detected that none of the antiadhesive materials prevent adhesions. The Suprofilm group had the lowest adhesion ratio (60%).

Adhesion between the intestines was significantly less in all groups than the control group. In the olive oil + vitamin E group and in the Suprofilm group, adhesions never happened. In group 5, one adhesion (10%) and in group 3, two adhesions (20%) were observed. That was also found to be statistically significant.

Evaluation of Adhesions According To the Staging Frequency of the Rupture Forces:

Group 1 was excluded from the study because only one rat, including all subgroups, had adhesions.

This evaluation method has never been done before. The incidence of the adhesion stage according to breaking strength was measured. All groups compared to the adhesion tensile strength, easy to leave (stage I) and less strongly allocated (stage II). The incision site adhesions were allocated under a force of 0.74 N. The traumatized

area of the anterior abdominal wall adhesions and breaking tensile strength in group 5 and 6 were higher than the control group. Adhesions in these groups strongly needed dissection, over 1.05N (stage 4). It means that group 5 and 6 did not prevent the adhesion formation and the increasing tensile strength. Groups 3 and 4 were close to each other.

The omentum adhesion force to the cecum was less than the control group in all groups (stage II: 0.45-0.74 N) and that has been found to be statistically significant.

Likewise, similar results were found in the tensile adhesion strength of the omentum to the other organs.

In the staging of breaking strength of adhesions between the omentum to other organs, half of those adhesions were at stage I (0-0.44 N easily separated). The tensile strength of adhesion did not occur in the control group so it was decided that it was an inappropriate evolution. It wasn't found to be statistically significant.

The staging of adhesions breaking strength between the intestines was statistically significantly lower than the control group. More than 60% of adhesion was between stage I-II (under 0.74). It means that antiadhesive substances decreased the tensile strength of adhesions between the intestines.

Statistical Evaluation of Average Adhesion Tensile Forces: Including all types, in

group 1 only one rat had adhesion. In the sham group, the adhesion tensile strength, according to the average variation within groups, was high and it was expected to close the gap between the groups so the sham group was statistically excluded from the study. The other five groups were evaluated. In group 2 stage 4 (1.0540 N) adhesion, in group 3 stage 2 (0.6370 N) adhesion, in group 4 stage 2 (0.5230 N) adhesion, group 5 stage 3 (0.7620 N) adhesion, and group 6 stage 3 (1.3560 N) adhesion were determined. That was statistically significant between the average forces. (P = 0.001)

As seen in Table 2, with the evaluation of the adhesion breaking strength mean and standard deviation, there was a statistically significant difference between the control group, group 3, and group 4. (P = 0.001)

In group 6, the higher tensile strength was determined in comparison to groups 2, 3, 4, and 5.

Accordingly, compared to the control group in terms of tensile strength, there was a statistically significant decrease in groups 3 and 4. In groups 5 and 6, there was an increase in tensile strength but it was not statistically significant. The last group had no antiadhesion effect. Furthermore, the tensile strength was found to have increased.

In general, there was a statistically significant difference between the groups in terms of the tensile strength of adhesions (P = 0.001, Table 2).

Table 2. Adhesion tensile strength comparison in groups

Groups	ADHESION TENSILE STRENGTH COMPARISON				P/Sig.
	Mean (Newton)	Std. Deviation	Minimum (Newton)	Maximum (Newton)	
Group 2 (Control)	1.0540 ^{ac}	.58308	.38	2.20	.001
Group 3 (Septra)	.6370 ^b	.27793	.35	1.25	
Group 4 (Supro)	.5230 ^b	.19362	.30	.90	
Group 5 (O. Oil)	.7620 ^{ab}	.28894	.46	1.29	
Group 6 (O. Oil + Vit-E)	1.3560 ^c	.64371	.55	2.45	

Evaluation of Adhesions by Evans scoring: According to the evaluation of adhesions by Evans, adhesion to incision site was 50% in the control group, and all of them were at stage I. Other than the control group, all groups except for group 3 were at the same stage. According to Evans, 10% of group 5 and 6 were at stage II. This was not statistically significant. Group 3 was found to be at the same stage as the sham group.

In regards to the adhesions to the traumatized area of the anterior abdominal wall, groups 3 and 4 were compared to the control group and were found to be low (20%, only two rats). Groups 5 and 6 were found to be high according to Evans (grade III), and the tensile strength was at grade 4 (1.05 N). It was found to be statistically significant. P = 0.027

Adhesions of the traumatized area of the cecum and the omentum in all groups were close to the control group. Even compared to other parameters, the maximum adhesion was seen in the control group. Group 4 was lower than the other groups. It was found to be statistically significant. P = 0.001

The omentum adhesion to other organs was not seen in the control group. The Evans score of 2 and 3 was mostly in group 5. Most of the adhesion was observed in order, as groups 4 and 6. It was found to be statistically significant. P = 0.038

Adhesions between the intestine were significantly less in all other groups when compared to the control group. In groups 4 and 6 there was no adhesion. Twenty percent of group 3 and ten percent of group 5 had adhesions. It was found to be statistically significant. (P = 0.01)

Histopathological Evaluation: The 2-3cm² front wall of the cecum was excised and fixed in 10% of buffered formalin. Afterwards, the dehydration samples were embedded in paraffin blocks. Following which, five micrometer thick sections were mounted on slides, stained with hematoxylin-eosin and examined by light microscopy. The pathologist did not know which samples were obtained from which group. A histopathological evaluation was performed according to the criteria in Table 3.

The sham group was close to the control group in terms of inflammation. Ninety percent of

group 4 had grade 2 inflammation. Groups 5 and 6 had less inflammation compared to the control group. Fibroblastic activity was found to be higher in groups 5 and 6. Foreign body reaction was also found to be higher in groups 5 and 6 than the other groups. Collagen production was higher in group 5 than in the other groups. The proliferation of blood vessels was also found to be higher in groups 5 and 6 but it was not statistically significant. Inflammation and foreign body reaction were statistically significant compared to the other groups. (Table 3).

Table 3. Percentage of the affected area in groups of microscopic adhesion rating criteria

	Inflammation, percentage of the affected area	fibroblastic activity	foreign body reaction	collagen production	vascular proliferation
Grade 0	None	None	None	None	None
Grade 1	0-25%	Mild	Rare	Mild	Mild
Grade 2	26-50%	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Grade 3	51%- ↑	Prominent	Prominent	Prominent	Prominent

Although it was not statistically significant, a decrease in inflammation and an increase in collagen production, fibroblastic activity, and vascular proliferation were determined via histopathological evaluation in groups 5 and 6. The reason for this should be clarified with more detailed studies.

DISCUSSION

Postoperative intra-abdominal adhesions are an undesirable result. The incidence of peritoneal adhesions is 67-93% of abdominal surgery patients and 97% of gynecological pelvic surgery patients. In 70% of small bowel obstructions, adhesion was identified. Intestinal obstruction was found after 10% of appendectomy, 6.4% of cholecystectomy, 10-25% of intestinal surgery, 17-25% of proctocolectomy (10,20). 15-20% of secondary infertility rates in women are due to adhesions (11). Mortality in small bowel obstruction due to adhesions ranged from 3% to 30%. In a study conducted in the US, it was found that annual health spending due to adhesion is over one million dollars (12). In this experimental study, we found adhesions in 100% of the control group in different anatomical locations over the incidence mentioned above. Seprafilm was widely used in several studies (10-15) as an adhesion barrier and so it became a comparison element in our study. Seprafilm completely prevented adhesion to the incision site in our study. All other groups had adhesions. The adhesion between the intestine declined by 60% than in the control group. Suprofilm is a product that's been studied recently and it's known that the adhesions are markedly decreased (16-17). In a study, Seprafilm is compared with Suprafilm, and it has been found that Suprofilm makes less adhesion (18). In our study, adhesion to the traumatized

cecum was the same as the Seprafilm group. Seprafilm was more effective than Suprofilm in adhesion to the incision site. Suprofilm made little or no adhesion between the intestine. There was nonabsorbed Suprofilm in the abdominal cavity on the 14th postoperative day. We have determined that Suprofilm is absorbed in three weeks. Groups 5 and 6 were found to be effective in adhesion between intestine alone, unlike the others, antiadhesion activity in other regions could not be shown. Unlike our study, the studies emphasized that olive oil and oliveoil + vitamin E significantly reduced the adhesion (15,19,20). In a comparative study with 10% fat emulsion, it reduced adhesion but it was not statistically significant. These results are correlated in our study. Olive oil tensile strength of adhesion was not significantly different from the control group. Olive oil + vitmin E tensile strength of adhesion was more than the control group.

CONCLUSION

Abdominal adhesion is one of the most important side effects of intra-abdominal surgical operations and despite advances in the prevention, it was still seen as incompetent. Use and investigation of many substances to prevent adhesion continues. In our study, we saw that it is not easy to create intra-abdominal adhesions in rats. Although it was not statistically significant, Suprofilm was superior to Seprafilm, in terms of adhesions between the intestine, cecum omentum adhesion, and the tensile strength of adhesion between them. Fourteen days after operation, Seprafilm was totally absorbed but Suprofilm remained, particularly in the abdominal cavity. Suprofilm completely disappeared three weeks after the first operation. This result showed us that Suprofilm could be used to prevent adhesion.

As a liquid barrier and antioxidant, olive oil was found to be ineffective in the prevention of adhesion at the incision site and in the field of trauma. However, it was evident that olive oil prevented adhesion between the intestines.

Olive oil + vitamin E had no effect on adhesion in the study. Inflammation was reduced compared to the others, but collagen production and fibroblastic activity were increased. As a result,

much more rupture force was detected than the others. The foreign body reaction was markedly more than the others. As a result, more objective evaluation can be made by measuring the tension force of the adhesions. Suprafilm can also be effectively used as an antiadhesive, such as Seprafilm. Olive oil and vitamin E require more studies to be used as antiadhesives.

REFERENCES

1. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg.* 2007;50:291–300.
2. Wilson MS, Hawkswell J, McCloy RF. Natural history of adhesional small bowel obstruction: counting the cost. *Br J Surg* 1998; 85: 1294–1298.
3. K. Erol, Adhesiv İnce Bağırsak Obstrüksiyonlarının Görülme Sıklığı *Van Tıp Dergisi*: 2004,11 (1):13–16
4. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1310-9.
5. Gago LA, Saed GM, Chauhan S, Elhammady EF, Diamond MP: Seprafilm (modified hyaluronic acid and carboxymethylcellulose) acts as a physical barrier. *Fertil Steril* 2003, 80:612-616.
6. Bahar Uslu, Serap Arbak, Doku Mühendisliğinde Kitozanın Kullanım Alanları *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Temmuz 2010 Cilt: 1 Sayı: 3 Sayfa: 129*
7. Sahin M, Çakır M, Avsar FM, Tekin A, Küçükkartallar T, Aköz M. Comparison of anti-adhesion materials in preventing postsurgical adhesion in abdominal cavity *Selçuk Tıp Dergisi* 2007;23:4:189–195
8. Tokmak H, Tibet HB, Balkanlı M, Oner K, Aydın R. The synergistic effects of vitamin e on the prevention of postoperative adhesions. *Turk J Surg* 1995,11:3 162–167
9. Gunal O, Ghandour s, Deniz M, Aslaner A. Intestinal blood flow alterations in postoperative intraabdominal adhesion formation and the role of Endothelin-1 blockade. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2006; 12(2): 101-106.
10. Cheung Et Al. Adjuvant Therapy For The Reduction Of Postoperative Intra-Abdominal Adhesion Formation. *Asian J Surg* 2009;32(3):180–6
11. Dörthe Brüggmann Et Al. Intra-Abdominal Adhesi *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(44): 769–75
12. Cheng-Chung Fang Et Al. Peritoneal Infusion With Cold Saline Decreased Postoperative IntraAbdominal Adhesion Formation. *World J Surg* (2010) 34. 721–727
13. B. W. J. Hellebrekers Et Al. Effects Of Five Different Barrier Materials On Postsurgical Adhesion Formation *Çn The Rat. European Society Of Human Reproduction And Embryology.* Vol. 15 No. 6 Pp. 1358–1363, 2007
14. Oktay I E Tal. Reduction Of Surgical Adhesions *Çn A Rat Model: A Comparative Study. Clinics* 2009; 64 (2);143–8
15. Corrales F Et Al. Preventing İntraperitoneal Adhesions With Vitamin E And Sodium Hyaluronate/ Carboxymethylcellulose. A Comparative Study *Çn Rats. Acta Cirúrgica Brasileira - 2008: Vol 23 (1);36-41*
16. Chris I. Use Of A Modified Chitosanedextran Gel To Prevent Peritoneal Adhesions *Çn A Rat Model. Journal Of Surgical Research,* 1e6 (2010) Doi:10. 1016/J. Jss. 2010. 06. 28
17. Zhou XL Et Al. Preventive Effect Of Gelatinizedly-Modified Chitosan Film On Peritoneal Adhesion Of Different Types. *World J Gastroenterol* 2007 February 28; 13(8): 1262–1267
18. Şahin M, Çakır M. Ameliyat Sonrası Karın İci Yapışıklıkların Onlenmesinde Chitin'in Etkinliğinin Diğer Adezyon Bariyerleri İle Karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg* 2007; 24: Cilt: 23 Sayı: 4 Sayfa: 189–195
19. De La Portilla Et Al. Prevention Of Peritoneal Adhesions By Intraperitoneal Administration Of Vitamin E: An Experimental Study *Çn Rats. Dis Colon Rectum,* 2004; December Vol. 47, No. 12;2157– 2161
20. Prevention of İntraabdominal Adhesions by Local and Systemic Administration of İmmunosuppressive Drugs. K Peker, A Inal, I Sayar, M Sahin, H Gullu, DG Inal, *Iranian Red Crescent Medical Journal,* 2013 Dec; 15(12): e14148.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Lütfiye Nur Uzun¹
Atilla Senih Mayda²

¹Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Bolu, Türkiye
²Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Yazışma Adresi:
Lütfiye Nur Uzun
Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Bolu, Türkiye
E-mail: nuruzun53@gmail.com

Geliş Tarihi: 07.12.2018
Kabul Tarihi: 11.12.2019
DOI: 10.18521/ktid.493186

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Hemşirelerde Tükenmişlik Düzeyinin Çeşitli Değişkenlere Göre İncelenmesi: Bir Üniversite Hastanesi Örneği

ÖZET

Amaç: Bu araştırma bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde tükenmişlik düzeyini belirlemek ve tükenmişliğin sosyo-demografik değişkenlerle ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, araştırmaya katılmayı kabul eden 192 hemşire ile yapılmıştır. Veriler 31 sorudan oluşan sosyodemografik veri formu ve 22 sorudan oluşan Maslach Tükenmişlik Ölçeği (MTÖ) ile toplanmıştır.

Bulgular: Hemşirelerin MTÖ duygusal tükenme alt boyutu puan ortalamaları 20.3±7.0, duyarsızlaşma alt boyutu puan ortalamaları 6.0±3.2 ve kişisel başarı alt boyutu puan ortalamaları 19.3±4.1 olarak belirlenmiştir. Hemşirelerde cinsiyet, algılanan gelir düzeyi, kronik hastalık varlığı, psikiyatrik yardım alma öyküsü, klinikteki toplam hizmet süresi, yıllık izin alırken problem yaşama durumu, mesleki uygunluk, mesleğe bağlılık, mesleğini sevme ve kurumun mesleki gelişim imkanı sağlamanın tükenmişliği etkilediği saptanmıştır (p<0.05).

Sonuç: Hemşirelerin duygusal tükenme düzeyi yüksek, duyarsızlaşma düzeyi orta ve kişisel başarı düzeyi ters orantılı olacak şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Tükenmişlik sendromu hemşirelerin kişisel özellikleri ile iş yeri ve mesleki özelliklerinin etkileşimleri sonucunda yaşanabilmektedir. Tüm bu değişkenler tükenme düzeylerini etkilemektedir. Hemşirelerdeki tükenmişlik hem bireysel hem de örgütsel açıdan değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tükenmişlik, Profesyonel, Hemşireler, Risk Faktörleri

Investigation of Burnout Levels in Nurses According to Different Variables: Example of A University Hospital

ABSTRACT

Objective: This cross section study has been conducted to determine the burnout level of the nurses working in a university hospital and to analyze the relationship between burnout and socio-demographic variables.

Methods: The study has been done on 192 nurses who agreed to participate. Data has been collected by a sociodemographic data form consisting of 31 questions and consisting of 22 questions Maslach Burnout Inventory (MBI).

Results: The nurses' MBI emotional exhaustion average subscale points were determined as 20.3±7.0, depersonalization subscale average points were determined as 6.0±3.2 and personal accomplishment average subscale points were determined as 19.3±4.1. Gender, perceived income level, presence of chronic disease, history of receiving psychiatric help, total length of service in clinic, problem life while taking annual leave, occupational compliance, adherence to the profession, love of the profession and the possibility of professional development of the institution were found to affect burnout. (p<0.05).

Conclusions: The level of emotional exhaustion of nurses is determined to be high, their depersonalization level is medium and personal accomplishment level is in inverse proportion and low. Burnout syndrome can be experienced as a result of the interaction between the personal qualities, workplace and professional qualities of the nurses. All these variables affect the burnout level. The burnout of nurses must be evaluated in both personal and organizational perspective.

Keywords: Burnout, Professional, Nurses, Risk Factors.

GİRİŞ

Tükenmişlik, insanlar ile yüz yüze çalışıp, onlara hizmet sunan, duygularını yoğun bir şekilde kullandığı, iyi ve kaliteli hizmet vermek için yoğun isteğe sahip kişilerde görülür. Fiziksel, zihinsel ve duygusal bitkinlik durumlarını içeren ve zamanla sinsice oluşan bir süreçtir. İş stresinin uzun ve sürekli hale gelmesinin tükenmişliğe yol açtığını söyleyen Maslach tükenmişliği; kişinin işin amacından uzaklaşması ve hizmet sunduğu insanlarla gerçekten ilgilenmemesi olarak tanımlamıştır (1,2).

Tükenme iş gereği karşılaştıkları insanlara karşı duyarsızlaşma, duygusal olarak tükenmiş hissetme, kişisel başarıda azalma ve kendini yetersiz hissetme şeklinde bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (1,3).

Tükenmişlik durumu, hem bireysel hem de örgütsel olarak büyük sorunlara yol açması nedeniyle araştırmacıların üzerinde önemle çalıştığı konulardan birisidir. Tükenmişlik yaşanması nedeniyle ortaya çıkan ve çıkabilecek olan sorunları belirlemek ve bunlara çözüm önerileri sunmak günümüzde oldukça önemli hale gelmiştir (4).

Son zamanlarda tükenmişlik üzerine çalışmalar uluslararası alanda genişlemiştir. Dünyada ve ülkemizde tükenmişlik sendromu ile ilgili farklı iş alanlarında, sağlık çalışanlarında ve de hemşireler arasında birçok çalışma yapılmıştır. Tüm meslek guruplarında tükenmişlik yaşanabilse de hemşirelik gibi yoğun iş temposunda çalışan kişilerin daha fazla tükenme durumuyla karşılaştıkları görülmüştür (5). Hemşirelik sağlık gönüllüleri arasında yer alan zor ve zahmetli bir meslek grubudur. Hizmet sunulan kişilerin beklentileri ve hemşirelerin idealist yaklaşımları bazen istenilen sonuçlarda gerçekleşmez. Guillermo hemşirelerin işlerinin doğası gereği tükenmişlik yaşama açısından risk altında olduğunu vurgulamıştır (6).

Yoğun iş temposu içerisinde olan hemşireler bireysel ve örgütsel faktörlerinde etkisiyle beklentilerin karşılanmadığı durumlarda uyum çabası içerisine girer. Motivasyonun ve işten alınan hazzın azalmasıyla beraber hayal kırıklıkları şeklinde devam eden süreçler yerini duygusal kopmalar, umutsuzluk, mekanik tutum sergileme ile tükenme boyutuna taşır (7,8).

Bu araştırma; Bolu'da bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin tükenmişlik düzeylerini belirlemek ve tükenmişliğin sosyo-demografik değişkenlerle ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Araştırmanın evrenini üniversite hastanesinde çalışan 222 hemşire oluşturmaktadır. Örneklem seçimine gidilmemiş, evrenin tamamına ulaşılmaya çalışılmıştır. Fakat 3 anket formunun eksik doldurulması ve 27 hemşire araştırmaya katılmayı reddetmesi sebebiyle hemşirelerin % 86,4'ü (n=192) araştırmaya dahil edilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Verileri elde etmek amacıyla, literatür taranarak hazırlanan anket formu ve Maslach Tükenmişlik Ölçeği kullanılmıştır. Mayıs 2015 tarihinde ilgili klinikler ziyaret edilerek formlar dağıtılmıştır. Çalışma yapabilmek için hastane yöneticiliğinden yazılı kurum izni ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 12.05.2015 tarih ve 2015/27 nolu kararı ile etik kurul izni alınmıştır. Gönüllülük ilkesi ile yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılarak onamları alınan katılımcılar tarafından formlar doldurularak veriler toplanmıştır.

Anket Formu: Hazırlanan anket formu cinsiyet, yaş, medeni durum, öğrenim durumu, algılanan gelir düzeyi, tanı konmuş kronik hastalık varlığı, sürekli ilaç kullanma durumu, psikiyatrik yardım alma öyküsü, sigara ve alkol kullanma gibi sosyodemografik özellikleri ve mesleki çalışma yılı, halen çalıştıkları klinikteki hizmet yılı, çalışılan klinik, çalışma şekli, aylık tutulan nöbet sayısı, yıllık ortalama izin süreleri, yıllık izin alırken problem yaşama durumu, mesleğini sevmeye, mesleki uygunluk, mesleki bağlılık durumları ve mesleki gelişim için kurumun imkan sağlaması gibi mesleki çalışma esaslarını içeren sorulardan oluşmaktadır.

Maslach Tükenmişlik Ölçeği: Araştırmaya katılan hemşirelerin tükenmişlik düzeylerini belirlemek amacıyla Maslach ve Jackson tarafından geliştirilen ve Türkçeye uyarlanması ile geçerlilik, güvenilirlik çalışmaları Ergin (1992) tarafından yapılan Maslach Tükenmişlik Ölçeği (MTÖ) kullanılmıştır. Bu ölçek, duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı hissi olarak adlandırılan üç alt boyutu değerlendiren toplam 22 ifadeden oluşan bir ölçektir. Ölçekte cevap seçenekleri "hiçbir zaman, çok nadir, bazen, çoğu zaman ve her zaman" olup bu ifadeleri karşılayan ve 0-4 arasında puanlandırılan 5'li likert tipi cevap seçenekleri vardır. Ölçek ile genel tükenmişlik seviyesi belirleneceği gibi üç alt boyut olan duygusal tükenme (DT), duyarsızlaşma (D) ve kişisel başarı (KB) puan ortalamaları da ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir (9).

İstatistiksel Analiz: Bu araştırmada elde edilen veriler SPSS Versiyon 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis Test ile T-test ve One-way ANOVA testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan hemşirelerin sosyodemografik özellikleri incelendiğinde, katılımcıların %10,9'u (n=21) erkek, %89,1'i (n=171) kadındı. Katılımcıların %48,4'ü (n=93) 19-29 yaş grubundaydı. Katılımcıların %59,9'u (n=115) evliydi. Katılımcıların %62'si (n=119) lisans mezunuydu. Katılımcıların %55,2'sine (n=106) göre gelirleri

yeterliydi. Hemşirelerin %17.2'sinin (n=33) tanı konmuş kronik hastalığı varken % 14.6'sinin (n=28) sürekli kullandığı bir ilaç vardı. Katılımcıların % 17.7'si (n=34) daha önce psikiyatrik yardım aldı. Katılımcılar arasında sigara kullanım oranı %32.8 (n=63) iken alkol kullanım oranı %11.5'ti (n=22). Hemşirelerin %42.2'si (n=81) 1-5 yıllık çalışma yılına sahipti ve %45.8'i (n=88) son 1 yıldır aynı klinikte çalışmaktaydı. Katılımcıların % 21.9'u (n=42) yoğun bakımda çalışmaktaydı. Katılımcıların %64.6'sı

(n=124) nöbet tutarken, %30.2'si (n=58) 10 ve üzeri nöbet tutmaktaydı. Hemşirelerin %55.2'si (n=106) 20-25 gün yıllık izin kullanabilirken, %46.6'sı (n=89) izne ayrılırken problem yaşıyordu. Araştırmaya katılan hemşirelerin % 69.3'ünün (n=133) mesleğini sevdiği, % 41.7'sinin (n=80) mesleğin kendisine uygun olduğu, %43.2'sinin (n=83) ise mesleğine bağlı olduğu belirlendi. Mesleki gelişim için kurumun kendilerini desteklemediğini düşünenler %39.1'di (n=75) (Tablo 1).

Tablo 1. Hemşirelerin sosyo-demografik ve mesleki özellikleri dağılımları ve Maslach tükenmişlik ölçeğinin bu değişkenlerle karşılaştırılması

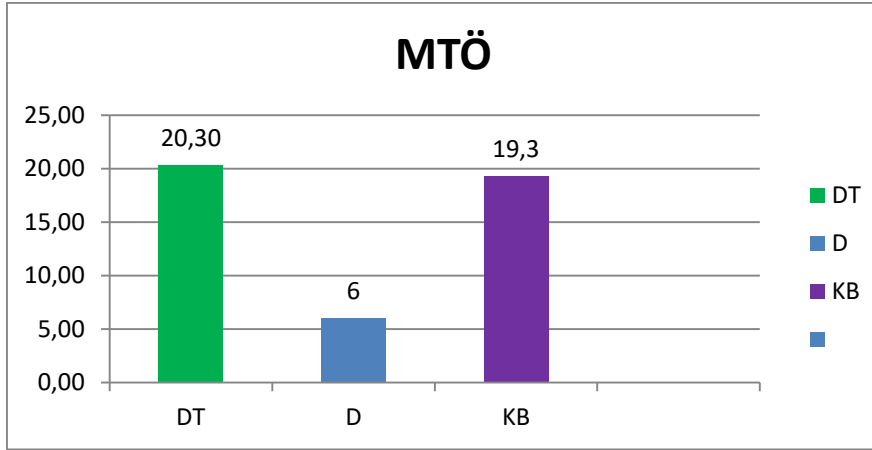
Özellikler	DT			D			KB				
	n	%	\bar{x}	sd	p	\bar{x}	sd	p	\bar{x}	sd	p
Cinsiyet											
Erkek	21	10.9	19.1	7.0	>0.05	5.4	3.2	>0.05	21,4	4,5	0.031
Kadın	171	89.1	20.5	7.0		6.1	3.3		19.1	4.0	
Yaş											
19-29	93	48.4	20.5	7.2	>0.05	6.5	3.1	>0.05	18.8	4.0	>0.05
30-39	87	45.3	19.7	6.8		5.4	3.3		19.8	4.2	
40 ve üzeri	12	6.3	24.2	5.4		5.4	3.4		20.0	3.4	
Medeni Durum											
Evli	115	59.9	20.6	7.4	>0.05	5.6	3.2	>0.05	19.2	4.0	>0.05
Bekar	71	37.0	20.0	6.4		6.6	3.1		19.3	4.2	
Boşanmış	6	3.1	19.5	5.5		5.1	4.8		22.0	3.4	
Öğrenim Durumu											
Lise	26	13.5	17.5	6.7	>0.05	5.8	2.8	>0.05	18.2	4.3	>0.05
Ön Lisans	23	12.0	19.7	6.1		5.7	3.2		19.9	4.6	
Lisans	119	62.0	21.2	7.2		6.0	3.2		19.2	4.0	
Lisans Üstü	24	12.5	19.5	6.5		6.2	3.7		20.5	3.2	
Algılanan Gelir Düzeyi											
Yetersiz	58	30.2	21.9	7.0	>0.05	5.9	3.4	>0.05	19.5	3.9	0.043
Yeterli	106	55.2	19.9	6.9		6.1	3.1		18.8	4.1	
Fazla	28	14.6	18.9	6.9		5.5	3.2		20.9	3.9	
Tanı konulmuş kronik hastalık varlığı											
Var	33	17.2	24.5	6.3	0.000	5.7	3.1	>0.05	19.0	4.2	>0.05
Yok	159	82.8	19.4	6.8		6.0	3.2		19.4	4.0	
Sürekli ilaç kullanma durumu											
Evet	28	14.6	22.0	8.0	>0.05	4.9	3.6	>0.05	19.9	4.0	>0.05
Hayır	164	85.4	20.0	6.8		6.2	3.1		19.4	4.1	
Psikiyatrik yardım alma öyküsü											
Evet	34	17.7	23.7	6.3	0.003	6.4	3.5	p>0.05	18.0	3.7	0.032
Hayır	158	82.3	19.6	6.9		5.9	3.2		19.6	4.1	
Sigara Kullanma											
Kullanan	63	32.8	18.9	6.9	>0.05	5.7	3.1	>0.05	19.7	3.1	>0.05
Kullanmayan	129	67.2	21.0	7.0		6.1	3.2		19.1	3.2	
Alkol Kullanma											
Kullanan	22	11.5	20.3	7.3	>0.05	6.4	2.8	>0.05	20.1	4.4	>0.05
Kullanmayan	170	88.5	20.3	7.0		5.9	3.3		19.2	4.0	
Mesleki çalışma yılı											
1-5 yıl	81	42.2	20.0	7.4	p>0.05	6.7	3.1	p>0.05	18.8	3.8	p>0.05
6-10 yıl	60	31.3	20.1	6.9		5.7	3.3		19.3	4.3	
11-15 yıl	24	12.5	19.5	6.5		5.6	3.2		19.7	4.7	
16 ve üzeri yıl	27	14.1	22.5	6.4		5.0	3.0		20.6	3.4	

Halen çalışılan klinikteki hizmet yılı											
0-1 yıl	88	45.8	19.8	7.4	p>0.05	5.5	3.0	0.007	19.5	4.0	0.049
2-4 yıl	53	27.6	21.7	6.0		7.3	3.2		18.0	3.9	
5-7 yıl	40	20.8	19.7	7.5		5.5	3.4		20.4	4.0	
8 yıl ve üzeri	11	5.7	19.7	6.7		5.2	2.8		20.4	4.2	
Çalışılan klinik											
Ameliyathane	24	12.5	18.5	6.2	p>0.05	5.2	3.2	p>0.05	19.0	4.7	p>0.05
Yoğun bakım	42	21.9	20.8	6.4		5.9	3.3		19.6	4.0	
Acil servis	13	6.8	18.1	8.3		5.1	4.4		21.5	4.0	
Cerrahi klinikler	39	20.3	19.9	7.2		5.7	3.1		19.5	4.3	
Dahili klinikler	28	15.1	22.5	7.0		6.6	2.7		17.5	2.8	
Diğer	46	23.4	20.5	7.3		5.6	3.0		19.6	3.9	
Çalışma şekli											
Sürekli gündüz	53	27.6	19.9	7.6	p>0.05	5.7	3.4	p>0.05	19.1	4.2	p>0.05
Nöbet	124	64.6	20.5	6.7		6.1	3.2		19.5	4.1	
Vardiya	15	7.8	20.6	7.2		6.3	2.7		18.6	3.5	
Aylık tutulan nöbet sayısı											
0-4 nöbet	100	52.1	20.1	7.2	p>0.05	5.7	3.2	p>0.05	19.4	4.1	p>0.05
5-9 nöbet	34	17.7	20.7	6.1		6.6	2.4		19.4	3.9	
10 ve üzeri nöbet	58	30.2	20.5	7.2		6.1	3.6		19.1	4.1	
Yıllık ortalama izin süreleri											
0 (sıfır) gün	11	5.7	15.0	9.0	p>0.05	5.9	3.3	p>0.05	19.4	3.6	p>0.05
5-15 gün	48	25.0	21.1	6.3		6.0	2.7		19.1	3.9	
20-25 gün	106	55.2	20.0	7.0		6.1	3.2		19.0	4.2	
30 gün	27	14.1	21.1	6.7		5.4	3.2		21.1	3.8	
Yıllık izin alınırken problem yaşama durumu											
Evet	89	46.6	18.9	6.9	0.001	5.6	3.3	p>0.05	19.2	4.1	p>0.05
Hayır	103	53.6	22.0	6.7		6.4	3.1		19.4	4.0	
Mesleği sevme durumu											
Evet	133	69.3	18.4	6.6	0.000	5.8	3.2	p>0.05	20.0	3.9	0.001
Hayır	59	30.7	24.7	5.8		6.3	3.2		17.8	4.0	
Mesleki uygunluk durumu											
Uygun değil	16	8.3	27.6	5.5	0.000	6.5	3.5	0.000	18.1	3.6	0.006
Kısmen uygun	80	41.7	22.4	5.9		7.1	3.0		18.6	4.1	
Uygun	72	37.5	17.9	5.5		5.2	2.9		20.0	4.1	
Çok uygun	24	12.5	12.1	6.9		4.2	3.2		21.3	2.8	
Mesleki bağlılık durumu											
Bağlıyım	83	43.2	17.4	6.3	0.000	5.1	3.1	0.004	20.4	4.2	0.004
Kısmen Bağlıyım	60	31.3	20.4	6.4		6.7	2.8		18.8	3.5	
Bağlılığım yok	49	25.5	25.2	6.1		6.5	3.5		18.1	4.1	
Mesleki gelişim için kurumun imkan sağlaması											
Evet	49	25.5	16.9	7.0	0.000	5.3	3.2	p>0.05	20.3	4.4	0.045
Hayır	75	39.1	22.5	5.8		6.6	3.3		18.5	4.0	
Kısmen	68	35.4	20.3	7.2		5.8	3.0		19.5	3.7	

MTÖ Puanları: Çalışmaya katılan Hemşirelerin Maslach tükenmişlik ölçeği puanları Grafik 1'de detaylandırılmıştır. Buna göre MTÖ duygusal tükenme (DT) alt boyutu puan ortalamaları 20.3±7.0, duyarsızlaşma (D) alt boyutu puan ortalamaları 6.0±3.2 ve kişisel başarı (KB) alt boyutu puan ortalamaları 19.3±4.1 olarak saptandı.

Tükenmişliği Etkileyen Faktörler: Katılımcıların sosyodemografik ve mesleki özellikleri dağılımları ile MTÖ DT, D ve KB alt boyutları arasındaki ilişkiler Tablo 1'de detaylandırıldı.

Araştırmada tanı konmuş kronik hastalığa sahip ve psikiyatrik yardım alma öyküsü olan hemşirelerin DT puanları daha yüksekti (p<0.05). Hemşireler arasında yıllık izne ayrılırken problem yaşama, mesleğini sevme, mesleğin uygunluğu, mesleki bağlılık ve mesleki gelişim için kurumun kendilerini desteklemediğini düşünenlerin DT puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p<0.05). Çalıştıkları klinikte yeni olan hemşirelerin, hemşireliğin kendileri için uygun olmadığını düşünen ve mesleğine karşı bağlılık hissetmeyen hemşirelerin



Grafik 1. Hemşirelerin Maslach tükenmişlik ölçeği puanları

duyarsızlaşma puan ortalamalarının düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). MTÖ kişisel başarı alt boyutunda, erkek hemşirelerin, gelirlerinin fazla olduğunu düşünen katılımcıların, mesleğini sevenlerin, hemşireliğin kendileri için çok uygun olduğunu düşünenlerin, mesleğine bağlı olduklarını dile getirenlerin ve mesleki gelişim için kurumun kendilerini desteklediğini düşünen katılımcıların kişisel başarı puan ortalamaları yüksek olarak belirlendi ($p<0.05$). Katılımcılardan psikiyatrik yardım alma öyküsü olanların, 2-4 yıldır aynı klinikte hemşire olarak çalışanların kişisel başarı puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0.05$). Hemşirelerin yaş, medeni hal, öğrenim durumu, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanmaları, mesleki çalışma yılı, çalıştıkları klinik, çalışma şekilleri ve kullandıkları yıllık izin süreleri MTÖ DT, D, KB alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)

TARTIŞMA

Bu çalışmada hemşirelerin duygusal tükenme düzeyi yüksek, duyarsızlaşma düzeyi orta ve kişisel başarı düzeyi ters orantılı olacak şekilde düşük çıkmıştır. Çalışmanın yapıldığı üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri yüksektir. Stresörlerin oldukça yoğun olduğu hemşirelik mesleğinde demografik özellikler, mesleki tatmin, kabullenilme, bireysel ve örgütsel faktörler gibi bağımlı ve bağımsız değişenler çeşitli düzeylerde tükenmişlik tetikleyicisi olmaktadır. Guillermo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da hemşireler arasında tükenmişlik seviyesinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (6). Güven çalışmasında hemşirelerin kişisel başarıda azalma ve duygusal tükenmeyi en fazla yaşadıklarını saptamıştır (10). Tükenmişlik sendromu farklı alt boyut ve düzeylerde hemşireler arasında yaygın yaşanan bir sendromdur (6).

Maslach tükenmişliği duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı hissi şeklinde üç boyutlu olarak tanımlanmaktadır (1).

Bu üç ifade tükenmişliğin alt boyutlarını oluşturmaktadır. Tartışma üç alt boyut üzerinden yapılmıştır.

Duygusal Tükenme: Çalışmada kronik hastalığa sahip olan ve psikolojik destek alan katılımcıların duygusal olarak daha çok tükendiği

görülmüştür. Taycan ve arkadaşları da tanı konulmuş ve tedavi görmekte olduğu bir fiziksel hastalığı olan hemşirelerde duygusal tükenme boyutunun daha fazla olduğunu belirtmiştir (11). Tam bir iyilik halinden bahsedebilmek için sosyal bir meslek gurubu olan hemşirelerin, psikolojik yönden de sağlıklı olması gerekmektedir. Strolie hemşirelerin tükenmişlik sendromuyla başa çıkabilmeleri için yeterli sağlık bakımı almalarını vurgulamıştır (12).

Yoğun çalışma temposu içinde olan ve duygusal olarak tükenme içerisine giren hemşirelerin ertesi gün bile işe gitmeyi istemedikleri aşamada yıllık izin kullanmalarında sorun yaşamaları onları duygusal olarak tüketmektedir. Bu durumda temel haklardan olan izin, dinlenme ihtiyaçlarında sorun yaşandığında tükenmişlik sendromu yaşanması muhtemel sonuçlardır.

Katılımcılar arasında hemşirelik mesleğini sevmeyenlerin, mesleğin kendilerine uygun olmadığını düşünenlerin ve mesleğe karşı bağlılık duygusu hissetmeyenlerin duygusal olarak daha fazla tükendikleri görülmüştür. Kaçan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da işinden memnun olmayan hemşirelerin daha fazla duygusal tükenme içerisindedir görülmüştür (13). Polatçı işini değiştirmek isteyen hemşirelerin daha fazla tükendiğini ifade etmiştir (4). Oğuzberk mesleğinin geleceğini umutsuz olarak değerlendirenlerin, umutlu olarak değerlendirenlere göre duygusal tükenme puanlarını daha yüksek bulmuştur (14).

Çalıştıkları kurumun mesleki yönden gelişim için desteğini hissedemeyen katılımcıların duygusal tükenme boyutunda daha düşük puan aldıkları belirlenmiştir. Armutçuk araştırmasında mesleki eğitim ve etkinliklere katılmanın, duygusal tükenme boyutunu etkilemediği sonucuna varmıştır (9). Kaçan ve arkadaşları ise bu tür etkinliklere katılmayanların duygusal yönden daha çok tükendiklerini ifade etmiştir (13).

Duyarsızlaşma: Tükenmişliğin kişilerarası boyutudur (15). Hemşirelerin görev yaptıkları klinikteki hizmet yılları incelendiğinde 2-4 yıl arası aynı klinikte hizmet eden hemşirelerin yaptıkları işe karşı daha fazla duyarsızlaştıkları görülmüştür. 2-4 yıl kıdemde geçiş süresi olarak düşünülürken ve mesleğin ilk yıllarının vermiş olduğu heyecanın giderek

azaldığı, bağlılığın tam anlamıyla oluşmadığı, kendilerini profesyonellik anlamında yeterli hissetmedikleri döneme denk geldiği için daha fazla duyarsızlaşma yaşadıkları düşünülmüştür. Kaçan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, klinikteki hizmet süresinin tükenme boyutunu etkilediğini söyleyerek çalışmamızla benzer veriler elde etmişlerdir (13).

Mesleğin kendileri için uygun olduğunu düşünen ve işine bağlı olduğunu ifade eden hemşirelerin daha az duyarsızlaştıkları tespit edilmiştir. Polatçı da mesleğini değiştirmek isteyenler ile istemeyenler arasında tükenmişlik alt boyutları puanlarında çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmiştir (4). Demir ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada, gelecekte mesleğini bırakmak isteyenlerin tükenme durumlarında anlamlı bir fark bulmamıştır (16).

Kişisel Başarı Hissi: Bu çalışmada erkeklerde kişisel başarı hissini daha yüksek olduğu görülmüştür. Kırılmaz ve diğerleri ile Dolunay cinsiyetin tükenmişlik düzeyini etkilediğini ileri sürerken, Akbolat cinsiyetin tükenmişlik durumuna etki etmediğini belirtmiştir (17-19).

Algılanan gelir düzeyinin yüksek olduğunu ifade eden katılımcıların kişisel başarı puanları daha yüksektir. Maddi tatmin bireylerin başarı hissini arttıran unsurlardandır. Metin de yaptığı çalışmada maddi kazancını yetersiz bulan hemşirelerin daha fazla tükenmişlik yaşadıklarını saptamıştır (20). İlhan da çalışmasında maddi zorluk yaşayan hemşirelerin tükenmişliğini belirtmiştir (21).

Bireylerin işinde yeterli ve başarılı olmasının göstergesi olan kişisel başarı hissi hemşirelerin çalıştıkları klinikte ki hizmet süreleri ile orantılı olacak şekilde artmaktadır. Hemşirelerin kıdemleri

arttıkça daha profesyonel davrandıkları ve bu durumun başarı algılarını değiştirdiği düşünülmüştür.

Katılımcıların kişisel başarı hissini; hemşirelik mesleğinin kendileri için uygunluğu, bağlılık düzeylerinin yüksek oluşu ve işini sevme durumunun etkilediği görülmüştür. Güven de çalışmasında bu paralellikte sonuçlar bulmuş KB puanı yüksek olanların işini severek yaptığını belirtmiştir (10).

Hemşireler arasında kendilerini geliştirmek amacıyla kurumun destek olduğunu düşünenlerin kendilerini daha başarılı hissettikleri görülmüştür. Armutcuk da mesleki etkinliğe katılanların KB puanının yüksek olduğunu söylemiştir (9). Mesleki gelişim faaliyetleri hemşirelerin kendilerini mesleki anlamda yeterli hissetmelerini sağlamakta ve bu kişisel başarı düzeylerini artırmaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Hemşireler sağlık gönüllüleri arasında vazgeçilmez elemanlardır. Bu bakış açısıyla hemşirelerdeki tükenmişlik hem bireysel hem de örgütsel açıdan değerlendirilmelidir.

Sağlık hizmeti sunucusu olan hemşirelerin kendi sağlıklarını sürdürebilmeleri için periyodik sağlık taramaları yapılması, izin haklarının düzenlenmesi ve izne ayrılabilmelerinin kolaylaştırılması, eğitim seviyeleri arasındaki farklılıktan doğan bilgi düzeylerinin eşitlenmesi için kurumun teşviki ve kişisel bilgi ve beceri düzeylerini artırıcı faaliyetlerde bulunmaları, yaptıkları işin özünde maddi olarak paha biçilememesine karşın hemşirelerin maaş anlamında tatminkar ücretler alması, personel devir hızlarının azaltılması hemşireler arasında yaygın olarak görülen tükenmişliğin daha az yaşanmasına katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Maslach C, Schanfeld WB, Leiter MR. Job burnout. *Annu Rev Psychol* 2001;52:397-422.
2. Maslach C, Jackson SE. Patterns of burnout among a national sample of public contact workers. *JHSA* 1984;7(2):189-212.
3. Maslach C, Goldberg J. Prevention of burnout: New perspectives. *Applied & Preventive Psychology* 1998;7:63-74.
4. Polatçı S. Tükenmişlik sendromu ve tükenmişlik sendromuna etki eden faktörler (Gaziosmanpaşa Üniversitesi akademik personeli üzerinde bir analiz). *Gaziosmanpaşa Üniversitesi*, 2007.
5. Oruç S. Özel eğitim alanında çalışan öğretmenlerin tükenmişlik düzeylerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi (Adana ili örneği). *Çukurova Üniversitesi*, 2007.
6. Guillermo A, Fuente C, Vargas C et al. Risk factors and prevalence of burnout syndrome in the nursing profession. *Int J Nurs Stud* 2015;52:240-249.
7. Üst Ç. Turizm sektörü çalışanlarının mesleki tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesi: Erzurum konaklama işletmelerine yönelik bir uygulama. *Atatürk Üniversitesi*, 2012.
8. Beyhan S. Adana ve çevresinde anestezi ve reanimasyon hekimlerinde tükenmişlik sendromunun araştırılması. *Çukurova Üniversitesi*, 2011.
9. Armutcuk AK. Denizli devlet hastanesinde çalışmakta olan hekim dışı sağlık personelinde tükenmişlik sendromu ve ilişkili değişkenler. *Pamukkale Üniversitesi*, 2010.
10. Güven S. Cerrahi kliniklerde çalışan hemşirelerin mizah tarzları ile tükenmişlik düzeyleri arasındaki ilişkinin saptanması. *Başkent Üniversitesi*, 2013.
11. Taycan O, Kutlu L, Çimen S, Aydın N. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde depresyon ve tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006;7:100-108.
12. Storlie FJ. Burnout: The elaboration of a concept. *AJN* 1979;2108-2111.
13. Yüksel Kaçan C, Örsal Ö, Köşgeroğlu N. Hemşirelerde tükenmişlik düzeyinin incelenmesi. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi* 2016;5(2):65-74.
14. Oğuzberk M, Aydın A. Ruh sağlığı çalışanlarında tükenmişlik. *Klinik Psikiyatri* 2008;11:167-179.

15. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016; 15:103-111.
16. Demir R, Yıldırım Y, Esen A. Diyaliz hemşirelerinde tükenmişlik. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi* 2010;7(1-2):55-63.
17. Kırılmaz Y, Çelen Ü, Sarp N. İlköğretim’de çalışan öğretmen grubunda “tükenmişlik durumu” araştırması. *İlköğretim-Online* 2003;2(1):2-9.
18. Dolunay AB. Keçiören İlçesi “Genel liseler ve teknik-ticaret meslek liselerinde görevli öğretmenlerde tükenmişlik durumu” Araştırması. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002;55(2):51-62.
19. Akbolat M, Işık O. Sağlık çalışanlarının tükenmişlik düzeyleri: Bir kamu hastanesi örneği. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi* 2008;11(2):230-253.
20. Metin Ö, Gök Özer F. Hemşirelerin tükenmişlik düzeyinin belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2007;10(1):58-66.
21. İlhan MN, Durukan E, Taner E, ve ark. Burnout and its correlates among nursing staff: questionnaire survey. *J Adv Nurs* 2007;61(1):100-106.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Huri Güvey¹

¹ Sakarya Özel
Konak Hastanesi,
Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi:

Huri Güvey
Sakarya Özel Konak
Hastanesi, Kemalpaşa
Mahallesi Bağlar
Caddesi No:116
Serdivan, Sakarya,
Türkiye
Tel: +90 5335655358
Email:huriguvey@gmail.com

Geliş Tarihi: 13.08.2018
Kabul Tarihi: 30.08.2018
DOI:10.18521/kt.453015

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Jinekoloji Polikliniğine Başvuran Geriatrik Hastalardaki Problemlerin Premenapozal Dönemdeki Hastalarla Kıyaslanması

ÖZET

Amaç: Premenapozal ve postmenapozal geritrik hasta gruplarının jinekoloji polikliniğine başvuru nedenlerini inceleyip karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Sakarya Özel Konak Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran 25 premenapozal ve 25 postmenapozal geriatrik yaş grubunda hasta retrospektif olarak başvuru tanıları, gravida, parite durumları, cerrahi operasyon ve sistemik hastalık bulunma öyküsü, ultrasonografi ile endometrium kalınlığı ölçümü incelendi ve karşılaştırıldı. Araştırma verisi SPSS 23.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir

Bulgular: Katılımcıların en sık başvuru sebepleri; %20 ile vajinit, %16 düzensiz menstrüel kanama, %14 postmenapozal kanama şeklindedir. Hastaların %76'sında sistemik hastalık öyküsü yoktur. Hastaların %18'inde hipertansiyon, %6'sında diyabetes mellitus bulunmaktadır. Premenapozal grupta sistemik hastalık bulunma oranı %4 iken postmenapozal grupta bu oran %44 olarak bulunmuştur. Bulgularımıza göre postmenapozal grupta uterin prolapsus (%12), sistosel (%24), üriner inkontinans (20), vazomotor semptomlar(%4), vajinit (%12) ve postmenapozal kanama (28) görülürken, premenapozal grupta vajinit (%28), myoma uteri (%16), düzensiz menstruasyon (%32), dismenore (%8), over kisti (%12) ve cilt altı endometriozis (%4) tespit edilmiştir. Postmenapozal kanama şikayetiyle gelen hastalara yapılan endometrial örneklemede 2 hastada endometriod adenokanser saptanmıştır, hastalar jinekolojik onkoloji kliniğine yönlendirilmiştir.

Sonuç: Tüm jinekolojik problemlerin geriatrik yaş grubunda görülebilmesine karşın hipöstrojenemiye bağlı atrofik semptomlar, vazomotor semptomlar, pelvik organ prolapsusu, üriner inkontinas gibi hastalıklar bu yaş grubu kadınlarda daha sık görülmektedir. Hem kadın sağlığı hem de geriatrik yaş grubu bakımı açısından bunlar da göz önüne alınarak jinekolojik değerlendirme yapmak hastalıkların erken tanı ve tedavisi açısından yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Geriatrik Kadınlar, Jinekolojik Hastalıklar, Postmenapozal Kanama, Pelvik Organ Prolapsusu

Comparison of Geriatric Patient's Problems Who Applied to Gynecology Outpatient Clinic with Premenopausal Patients

ABSTRACT

Objective: To evaluate the complaints of premenopausal and postmenopausal geriatric patient who admitted to gynecology outpatient clinic.

Methods: 25 Premenopausal and 25postmenopausal geriatric patients who admitted to outpatient clinic of gynecology in Sakarya Private Konak Hospital were evaluated retrospectively regarding diagnosis, gravida and parity situations, surgical operations, systemic disorders and ultrasonographic measurement of endometrial thickness and compared to each other.

Results: Frequency of common complaints of admitted patients was 20% vaginitis, 16% irregular menstrual bleeding, 14% postmenopausal bleeding. 76% of patients had no systemic disorder. 6% of patients had diabetes mellitus and 18% had hypertension. Rate of having comorbidity in postmenopausal geriatric group was 44% and that of premenopausal group was 4%. According to our findings the frequency of diseases in postmenopausal geriatric group was 12% uterine prolapse, 24% cytotocel, 20% urinary incontinance 4% vasomotor symptoms 12% vaginitis and 28% postmenopausal bleeding and in premenopausal group 28% vaginitis, 16% uterine myoma, 32% irregular menstrual bleeding, 8% dysmenorrhea, 12% and 4% subcutaneous endometriosis. We stated endometrioid adenocarcinoma as the results of endometrial samplings of 2 patients who had postmenopausal bleeding and these patients were referred to gynecologic oncology clinic.

Conclusion: Despite all gynecologic problems could be seen in geriatric age group, diseases such as atrophic symptoms due to hypoestrogenemy, vasomotor symptoms, pelvic organ prolapse and urinary incontinance is frequently seen in these women. Both for women health and geriatric women care performing gynecologic evaluation regarding these, would be beneficial in terms of early diagnosis and treatment of the diseases.

Keywords: Geriatric Women, Gynecologic Diseases, Postmenopausal Bleeding, Pelvic Organ Prolapse

GİRİŞ

Giderek artan ortalama yaş süreleri günümüzde giderek daha yaşlı bir popülasyonla karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır. Yaşlı olarak niteleyebileceğimiz kişiler için çeşitli tarifler yapılabilmesine rağmen kabul gören sınır 65 yaştır. Batı toplumlarında nüfusun yaklaşık %15 lik kısmı yaşlı popülasyondan oluşmaktadır (1). Bu oranın yıllar içinde artması kaçınılmaz görünmektedir. Yaşlı popülasyon en çok hastalanan ve bakıma ihtiyaç duyan toplum kesimini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar ve kanserler başlıca ölüm sebeplerini oluşturur (2). Yaşlanmaya bağlı gelişen doku değişiklikleri genitouriner organların yapı ve fonksiyonlarını olumsuz şekilde etkiler. Genitouriner organlarda meydana gelen değişimler yalnızca yaşlanmaya değil özellikle doğum ve menopoz gibi faktörlere de bağlıdır. Jinekolojik problemlerin çoğu bu yaş grubunda görülebilmeye rağmen, özellikle jinekolojik kanserler, vulvar distrofiler ve ürogenital atrofi önde gelen morbidite nedenleridir (3).

Biz de çalışmamızda premenapozal ve postmenapozal geriatrik hasta gruplarının jinekoloji polikliniğine başvuru nedenlerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Mart 2018 ve Ağustos 2018 tarihleri arasında Sakarya Özel Konak Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne başvuran hastalar alındı. Retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Postmenapozal geriatrik hasta grubuna 65 yaş ve üzeri 25 hasta dahil edilirken kontrol premenapozal hasta gruba ise 20 ile 49 yaş arası 25 hasta dahil edildi. Gebe ve infertil hastalar gruba dahil edilmedi. Hastaların anamnez, jinekolojik

muayene ve ultrasonografileri değerlendirildi. Hastaların jinekolojik patolojileri, gravida, parite, geçirilmiş cerrahi öyküsü, sistemik hastalık öyküsü ve ultrasonografide endometrium kalınlık ölçümlerine bakıldı.

İstatistiksel Analiz: Araştırma verisi SPSS 23.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu varyasyon katsayısı, Shapiro-Wilkinson testi ve histogramlar ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (\pm) standart sapma, ortanca (min;maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. İstatistiksel yöntem olarak Yates Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve Sperman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 50 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $51,92\pm 18,82$ 'dir. Katılımcıların yaş ortanca değeri 56 (min:18; maks:78)'dir. Postmenapozal geriatrik yaş grubunun yaş ortalaması $69\pm 2,4$ iken premenapozal grubun yaş ortalaması $35\pm 5,9$ olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Araştırmaya Katılanların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

	Ort. \pm Std. Sapma	Ortanca (Min;Maks)
Gravida	2,54 \pm 1,47	2 (0;6)
Parite	2,42 \pm 1,43	2 (0;6)
Endometrium Kalınlığı	7,26 \pm 4,75	6,50 (1;20)

Tablo 2. Araştırmaya Katılanların Jinekolojik Öyküleri ve Sistemik Ek Hastalıklarının Dağılımı

	Sayı	(%)*
Geçirilmiş Jinekolojik Cerrahi		
Cerrahi öyküsü yok	33	66
Cerrahi öyküsü var	17	34
Jinekolojik hastalık		
Vajinit	10	20
Düzensiz menstrüal kanama	8	16
Postmenopozal kanama	7	14
Miyoma uteri	4	8
Sistosel	4	8
Urge İnkontinans	4	8
Over kisti	3	6
Total Prolapsus	3	6
Dismenore	2	4
Pelvik ağrı	2	4
Cilt altı endometriozis	1	2
Miks intonkinans	1	2
Vazomotor semptomlar	1	2
Sistemik Hastalık Öyküsü		
Sistemik hastalık yok	38	76
Hipertansiyon	9	18
Diyabet	3	6

*Kolon yüzdesi

Araştırmaya katılanların %34'ünde jinekolojik cerrahi öyküsü bulunmaktadır. Katılımcıların en sık başvuru sebepleri; %20 ile vajinit, %16 düzensiz menstrüel kanama, %14 postmenapozal kanama şeklindedir. Katılımcıların %76'sında sistemik hastalık öyküsü yoktur. Katılımcıların %18'inde hipertansiyon, %6'sında diyabetes mellitus bulunmaktadır. Premenapozal grupta sistemik hastalık bulunma oranı %4 iken postmenapozal grupta bu oran %44 olarak bulunmuştur. Postmenapozal grupta uterus prolapsus (%12), sistosel (%24), üriner inkontinans (%20), vazomotor semptomlar (%4), vajinit (%12) ve postmenapozal kanama (28) görülürken, premenapozal grupta vajinit (%28),

myoma uteri (%16), düzensiz menstruasyon (%32), dismenore (%8), over kisti (%12) ve cilt altı endometriozis (%4) tespit edilmiştir. Postmenapozal kanama şikayetiyle gelen hastalara yapılan endometrial örneklemede 2 hastada endometriod adenokanser saptanmıştır, hastalar jinekolojik onkoloji kliniğine yönlendirilmiştir.

Araştırmaya katılanların bazı jinekolojik özelliklerinin çalışma gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de sunulmuştur. Buna göre gravida ve parite sayıları çalışma grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p < 0,05$). Endometrium kalınlığı çalışma grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 3. Çalışma Gruplarına Göre Jinekolojik Operasyon Geçirme Öyküsü Durumlarının Dağılımı

Cerrahi operasyon durumu	Premenapozal grup		Postmenapozal geriatrik grup		$\chi^2 = 3,209$ *p=0,073
	Geçirmemiş	13 kişi %52	20 kişi %80	5 kişi %20	
	Geçirmiş	12 kişi %48			

*Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi uygulanmıştır.

Gruplar arasında jinekolojik operasyon geçirme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak premenapozal grupta geçirilen cerrahilerin %80,2'si sezeryan olup, %15'i over kistektomi %4,8'i ise miyomektomidir. Postmenapozal geriatrik grupta ise cerrahi operasyonların %62,5'i histerektomi, %18,5'i sistosel operasyonu %20'si ise miyomektomidir.

Jinekolojik operasyon öyküsüne göre endometrium kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4. Endometrium Kalınlığı İle Gravida Sayılarının Korelasyonu (Postmenapozal geriatrik grup)

Endometrium Kalınlığı	Korelasyon Katsayısı	P değeri
Gravida Sayısı	0,223	*0,284

*Sperman korelasyon testi uygulanmıştır.

Geriatrik hasta grubunda endometrium kalınlığı ile gravida sayıları arasında zayıf bir korelasyon vardır. Korelasyon ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 5. Endometrium Kalınlığı İle Gravida Sayılarının Korelasyonu (Premenapozal grup)

Endometrium Kalınlığı	Korelasyon Katsayısı	P değeri
Gravida Sayısı	0,084	*0,690

*Sperman korelasyon testi uygulanmıştır.

Premenapozal hasta grubunda endometrium kalınlığı ile gravida sayıları arasında zayıf bir korelasyon vardır. Korelasyon ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Geriatrik hasta grubunda endometrium kalınlığı ile parite sayıları arasında zayıf bir korelasyon vardır. Korelasyon ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Premenapozal hasta grubunda endometrium kalınlığı ile parite sayıları arasında ters yönde zayıf bir korelasyon vardır. Korelasyon ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Menopoz ovarian fonksiyonların yitilmesi sonucu menstrüasyonun kesilmesi olup aslında normal yaşlanma sürecinin doğal bir neticesidir. Postmenopozal periyod menopoz sonrası göreceli ovarian sessizlik dönemidir. Postmenopozal kanama, menopozdan bir veya birkaç yıl sonra ortaya çıkabilen önemli bir semptomdur. Bu semptom aslında genel popülasyonda %10 gibi bir oranla karşımıza çıkan yaygın bir sorundur (4). Bizim çalışmamızda da postmenapozal kanama insidansı her iki grupta toplamda %14 olarak bulunmuştur. Postmenapozal kanama karşımıza en sık endometriyal polip, leiomyom, hiperplazi ve atrofik endometrium nedeniyle çıkmasına karşılık, postmenapozal kadınların %10'unda endometrium karsinomunun ilk belirtisi olabilmektedir. Bu tablodan dolayı postmenopozal dönemde kanaması olan kadınların incelenmesinin esas amacı ciddi rahim içi patolojilerin, özellikle de endometrium karsinomunun dışlanmasıdır. Postmenopozal kanama araştırmasının rutin prosedürü serviks dilatasyonu ve küretajdır (5). Bizim de bu yöntemle yaklaştığımız 2 hastada endometriod adenokanser saptanmıştır. Postmenapozal kanama olmaksızın endometrium kalınlık artışı da patoloji açısından uyarıcı olmalıdır. Endometrium kalınlığı 7,5 mm eşik değer kabul edildiğinde malignite varlığı %82 sensitivite, %58 spesifisite ile tespit

edilebilmekteyken, 8,5 mm kabul edildiğinde %83 sensitivite %56 spesifisite ile tespit edilebilmektedir (6). Yapılan başka bir çalışmada endometrium kalınlığı eşik değeri 8,5 mm alındığında malignitenin %85 sensitivite ve %53 spesifisite ile tespit edilebileceği sonucuna varılmıştır (7).

Menopozdan sonra oluşan hipoöstrojenik ortama bağlı olarak, vajinal mukozada ve üriner sistem epitelinde atrofi görülür. Ürogenital atrofi sonucunda da vajinit, kaşıntı, dispareni, vajinal stenoz, inkontinans ve tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları gelişir. Tam olmayan ve inefektif idrar yapma da üriner yol infeksiyonuna neden olan üriner staza yol açar (8). Bunların etiyojisine vajinal pH değişimleri ve diğer medikal hastalıkların katkısı olduğu düşünülmektedir. (9). Bizim çalışmamızda da geriatrik hastalarda vajinit insidansı %10 olarak bulunmuştur.

Pelvik organ prolapsusu (POP), pelvik taban kas yetmezliği sonucu gelişen klinik patolojiler kompleksidir. Pelvik taban yetmezliği, önde üretra ve mesane, ortada uterus ve vajina, arkada ise rektumun buldukları yerden daha aşağıya inmesine sebep olmaktadır. Pelvik organ prolapsusu geriatrik kadınlarda hastaneye başvuru ve cerrahinin en sık sebebidir. Pelvik taban disfonksiyonu yaşlı kadınların önemli bir sağlık sorunudur ve bunların % 11.1'i yaşamları süresince en az bir kez bu sebeple operasyon geçirirler (10). Bizim yaptığımız çalışmada da yaşlı hastaların %36'sında pelvik organ prolapsusu saptanmıştır.

Bu insidans Dey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rapor edilen %51,1 değerinden daha azdır (11). Buna benzer olarak Swift ve arkadaşlarının rutin jinekolojik bakım alan yaşlı hastalarda pelvik organ prolapsusu insidansından da düşüktür (12). Sistemik hastalık eşlik etme insidansı da yaşlanmaya bağlı komorbidite görülme sıklığı arttığı için premenapozal gruba göre daha fazla bulunmuştur. Geriatrik yaş grubunda üriner inkontinans sıklığını n premenapozal yaş grubuna göre daha fazla olmasına nedeni pelvik taban kaslarının zayıflığının ve üriner sistem infeksiyonlarının yanı sıra eşlik eden diyabet gibi sistemik hastalıkların da katkıda bulunduğu çalışma sonuçlarımıza göre çıkarılabilir.

Sonuç

Günümüzde insan ömrünün uzaması nedeniyle geriatrik yaş grubuyla daha sık karşılaşmaktayız. Tüm jinekolojik problemlerin bu yaş grubunda görülebilmemesine karşın hipoöstrojenemiye bağlı atrofik semptomlar, sıcak basması, multiparitenin de katkıda bulunduğu pelvik organ prolapsusu, komorbid hastalıkların çoğu zaman eşlik ettiği üriner inkontinans gibi hastalıklar bu yaş grubu kadınlarda daha sık görülmektedir. Hem kadın sağlığı hem de geriatrik yaş grubu bakımı açısından bunlar da göz önüne alınarak jinekolojik değerlendirme yapmak hastalıkların erken tanı ve tedavisi açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. U.S. Bureau of the census. Current population reports. Projections of the population of the United States: 1977 to 2050. U.S. Government printing office. Report No. Series 1993: 25-704.
2. Abalı S, Şahin NH, yaşlılıkta jinekolojik sorunlar ve hemşirelik girişimleri. Hemşirelik Eğitim ve Araştırma Dergisi. HEAD.2010;7(2):10-9.
3. Gürkan T, Tuncer ZS. Yaşlanan kadın ve jinekolojik sorunlar. Geriatri. 2000; 3(3): 107-18.
4. Raz R, Stamm WE. A Controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med. 1993; 329(11): 753-56.
5. Magon N, Kalra B, Malik S, Chauhan M. Stress urinary incontinence: What, when, why, and then what? J Midlife Health, 2011; 2(2): 57-64.
6. Brejler MC, Mol BW. Transvaginal ultrasound measurement of endometrium remains the first line test for investigating postmenopausal bleeding but integration of patient characteristics into testing may further improve diagnostic algorithms. BJOG. 2016;123(3):447.
7. Erdem B, Şık BA, Tekin B. Postmenopozal Uterin Kanama Analizi. JAREM. 2016; 6: 78-83.
8. Başbuğ A, Başbuğ D, Erkan M, Çağlar M, Yavuzcan A. Postmenopozal vajinal kanamalı olgularda transvajinal ultrasonografi ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi. 2013;16(3):74-8.
9. Özbilgeç S, Kaya AE, Başbuğ A. Endometrial Örnekleme Yapılan Hastaların Sonografik Bulgularının ve Histopatolojik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Konuralp Tıp Dergisi.2018;10(1):81-7.
10. Olsen AL, Smith WJ, Bengstrom JO, Coling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Obstet Gynecol. 1997; 89(4): 501-6.
11. Dey R, Saha MM, Rakshit A, Biswas SC, Mukhopadhyay A. The epidemiology of Day gynaecological disorders in geriatric population: hospital based study. J Evol Med Dent Sci. 2013;Apr;14(2):23-9.
12. Swift SE. The distribution of pelvic organ support in a population of subjects seen for routine gynecologic health care. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(2):277-85.

DERLEME

 **Nuri Cenk Coşkun¹**
 **Ertuğrul Kaya¹**

¹Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Ana Bilim Dalı, Düzce,
Türkiye

Yazışma Adresi:
Nuri Cenk Coşkun
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,
Düzce, Türkiye
Email: cenkcoskun@duzce.edu.tr
Tel: 0380 542 14 16 (4173),

Geliş Tarihi: 08.08.2019
Kabul Tarihi: 27.11.2019
DOI: 10.18521/ktf.604023

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Zehirli Mantar Toksinlerinin Analiz Yöntemleri

ÖZET

Misetizm olarak da bilinen şapkalı mantarlar ile zehirlenme vakaları tıbbi imkanların çok geliştiği günümüzde bile ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Yaklaşık 100 çeşit zehirlenmeye yol açan mantar türünün arasında yaklaşık 10 tanesi ölümcül zehirlenmelere yol açabilmektedir. Zehirlenme durumunda bu mantar toksinlerinin erken tespiti hayati önem taşımaktadır. Bu derlememizde mantar toksinlerinin hangi yöntemler ile tespit edildikleri tek bir kaynaktan toplanmıştır. Başlıca toksinler olarak; Amatoksinler, Fallotoksinler, Virotoksinler, Koprin, Giromitrin, İbotenik asit ve Muskimol, Muskarin, Orellanin, Psilosin ve Psilosibin yer almıştır. Analiz yöntemleri içerisinde ise; İnce tabaka kromatografisi, Eliza yöntemi, LC-MS/MS, HPLC, Gaz Kromatografisi, LC-QTOF yer almaktadır. Bu derlememizde amaç; özellikle ölümcül zehirlenmeye sebep olan başlıca şapkalı mantar toksinlerinin analiz yöntemlerini tek bir kaynaktan toplayarak araştırmacılara güvenilir bir kaynak sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Mantar, Zehirlenme, Analiz, Toksin, Analitik

Analysis Methods of Poisonous Mushroom Toxins

ABSTRACT

Mushroom poisoning, also known as misetism, can lead to death, even in the present day, where medical facilities are highly developed. Of the 100 fungal species that cause poisoning, about 10 can cause fatal poisoning. Early detection of these fungal toxins is vital in case of poisoning. In this review, the methods by which fungal toxins are detected are collected in a single source. The main toxins; Amatoxins, Fallotoxins, Virotoxins, Coprin, Giromitrin, Ibotenic acid and Muscimol, Muscarin, Orellanin, Psilocin and Psilocybin. In the analysis methods; Thin layer chromatography, Eliza method, LC-MS/MS, HPLC, Gas Chromatography, LC-QTOF. The purpose of this review; The aim of this study is to provide a reliable source for researchers by combining the analysis methods of the main mushroom toxins which cause fatal poisoning.

Keywords: Mushroom, Poisoning, Analysis, Toxin, Analytical

1. GİRİŞ

Mantarlar, heterotrof, spor oluşturan, klorofil bulundurmeyen, parazit ve saprofit olarak yaşayan ökaryotik canlılardır. Üremeleri hem eşeyli hem de eşeysiz olarak sporlar oluşturarak meydana gelir. Bünyelerinde klorofil bulunmadığından, organik madde oluşturma kabiliyetine sahip değildirler. Beslenmeleri için diğer canlılar ve ölü artıkları gerekir. Yaşam gereksinimleri rutubet, ışık, sıcaklık ve toprak-odun asitliğidir. Mantarlar parazitik organizmalar olduklarından bitkiler ile simbiyotik veya çürümüş bir konakta saprofitik olarak yaşarlar(1).

Fungus kelimesinin kaynağının eski Yunancadaki öldürme manasında kullanılan "fungus ago"ya dayandığı düşünülmektedir(1).

Antik çağlardan beri pek çok uygarlıkta mantarların izlerine rastlanabilir. Tarihte mantarlar tedavi amacıyla kullanıldıkları gibi kötü amaçlar için de kullanılmışlardır. Eski Yunanlı hekimlerce tedavi amacıyla kullanıldıkları yazıtlarda karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde pek çok hastalığın tedavisinde öncü olmuş penisilinlerin "Penisillium" türü mantarlardan üretildiği bilinmektedir(2).

Yeryüzünde tanımlanmış 22.000 civarında şapkalı mantar türü olmasına rağmen dünyada yüzbinler ile ifade edilen şapkalı mantar türü olduğu konusunda çeşitli spekülasyonlar bulunmaktadır. Ülkemizde ise yaklaşık 2200 şapkalı mantar türü tanımlandığı ve bu tanımlanan türlerden 100 civarında zehirli mantar türü bulunduğu, bu türlerden yaklaşık 10 tanesinin ölümcül olduğu bilinmektedir. 2014 yılı verilerine göre ülkemizde 5000 civarında mantar zehirlenmesi (misetizm) vakası Ulusal Zehir Danışma Merkezi'ne bildirilmiştir(2).

Ülkemizin kırsal kesimleri başta olmak üzere pek çok yerinde halk mantarları toplayarak gıda olarak tüketmektedir. Mantarın protein içermesi ve bedava olması ile lezzeti nedeniyle insanlar tarafından tüketildiği görülmektedir. Ülkemizde yeterli bilgiye sahip olmayan toplayıcılar tarafından toplanan mantarların besin olarak tüketilmesi ile ölümler görülebilmektedir. Aynı zamanda yanlış inanışlar nedeniyle de mantarların zehirli olmadığı kanısına varılarak zehirlenme vakalarının görüldüğü bildirilmiştir. Mantarların zehirli olan çeşitleri doğada zehirsiz olan mantarların arasında yetişebildiği gibi zehirsiz olan mantarlara da benzeyebilmektedir. Bu nedenle mantarların ayırımı uzman bir kişi tarafından yapılmalıdır. Zehirlenmeler özellikle mantarların yoğun olarak yetiştiği sonbahar ve ilkbahar

aylarında görülmektedir. Modern tıpta görülen tüm gelişmelerine rağmen günümüzde bazı mantar zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılan kesin etkili bir ilaç bulunamamıştır.

2. MANTAR TOKSİN ANALİZLERİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Mantarların toksin analizleri, toksinin çeşidine ve kimyasal özelliklerine göre farklılık arz edebilmektedir. Mantar toksini analizlerinde en sık kullanılan metotlar aşağıda belirtilmiştir.

2.1. SELEKTİF METOTLAR;

2.1.1. ELİZA: Eliza (ELISA: Enzym-linked immunosorbent assay) yöntemi; peptid, protein, antikor gibi maddelerin ölçümünde kullanılan ve antikoru enzimle işaretleme prensibiyle çalışan bir yöntemdir. Bu yöntemde antikor veya antijen enzim ilave edilerek işaretlenmekte ve oluşan enzimatik reaksiyon aktivitesi ölçülmektedir. Bu analiz metodunda direkt, indirekt ve sandviç metodları vardır. En sık kullanılanı sandviç metodudur. Sıklıkla mikrobiyolojik analizlerde kullanılan bu yöntem hızlı ve yüksek standarda sahiptir(3).

2.1.2. Lateral akım immünassay (LFI)(Kalitatif)(Kart test) : Mobil kart şeklinde uygulanabilen bir yöntemdir. Normalde test yapılmadan önce kart üzerinde gözle görülebilen herhangi bir çizgi bulunmaz. Bu testlerde esas reaksiyon antijen-antikor kompleksinin oluşmasına bağlıdır. Genel olarak, antijen veya antikordan birisi kart testin zemininde bulunan nitroselüloz membrana sabitlenir, diğerinin ise reaksiyon pedinde hareketli kalması sağlanır. Bu hareket esnasında kompleks oluşur ve bu kompleksin varlığına veya yokluğuna göre sonuç yorumlanır. Kart testlerde, test çizgisi alanında nitroselüloz zemine sabitlenen moleküllere göre, sandviç model ve yarışmalı model olmak üzere 2 farklı çalışma prensibi bulunmaktadır. Bu yöntem prensip olarak mantar toksinlerinin analizi için uygun olmakla birlikte, halen bu amaçla üretilmiş herhangi bir kit bulunmamaktadır(4).

2.2. KROMATOĞRAFİK METOTLAR

2.2.1. İnce tabaka kromatografisi: Bu ölçüm metodunun temeli "katı-sıvı absorpsiyon kromatografisi" dir. İnce tabaka kromatografisinde sabit faz, çeşitli boyutlardaki plakalar üzerine ince bir tabaka halinde sıvanmış katı adsorban maddedir. Bu yöntemde hareketli fazın sabit faz üzerinden ilerleyişi, aşağıdan yukarı doğru olmaktadır. Çözücü, kapiller etkisi ile içerisine yerleştirilen ince tabaka plakası üzerinde ilerler. Bu ilerleme sırasında, sabit faz üzerine damlatılan numune içeriğindeki maddeler farklı hızlarda ilerlerken birbirlerinden ayrılırlar(5).

2.2.2. Gaz kromatografisi: Bu analiz yönteminde kromatografi cihazları kullanılmaktadır. Sabit fazın katı bir adsorban veya

katı bir destek yüzeyine kaplanmış sıvı ve hareketli fazın ise gaz olduğu kromatografik tekniklere gaz kromatografisi (GC) adı verilir. Bu yöntem örneklerde bulunan ve özellikle gaz halinde veya kolayca gaz fazına geçebilen maddelerin analizlerinde kullanılır. Taşıyıcı gaz olarak N₂ veya Helyum gazları kullanılır. Gaz kromatografisi kullanılarak maddelerin saf olup olmadığı anlaşılabilir. Analitik yöntemler içerisinde güvenilirliği en yüksek metodlardan biridir(5).

2.2.3. Yüksek Basıncı Likit Kromatografisi (HPLC – UV/FD/PDA): Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi yine bu yöntem için özel geliştirilmiş analitik cihaz ile sabit faz olarak katı maddelerin bulunduğu kolon ve hareketli faz olan sıvı ile ayrımını sağlamaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, gaz kromatografisinde uçucu olmadıklarından ayrıştırılmayan maddelerin ölçümünde sıkça kullanılmaktadır. Bu yöntemde, bir sıvı içerisinde çözülmüş madde sabit fazın katı olduğu kolonlara enjekte edilir ve bir pompa yardımıyla kolondan hareketli faz olarak bir çözücü veya çözücü karışımı geçirilir. Böylece kullanılan çözücü ile katı sabit faz arasındaki yarış sonucu karışımdaki bileşenler hızlı bir şekilde birbirinden ayrılır. HPLC cihazlarında, bu maddeleri saptamak üzere farklı türde dedektörler kullanılabilir. Bu yöntem ile aromatik hidrokarbonlar, proteinler, amino asitler, nükleik asitler, karbonhidratlar, ilaçlar, pestisitler halinde pek çok organik ve inorganik maddelerin analizleri kolaylıkla sağlanabilmektedir(5).

2.2.4. Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometri Sistemi (LC-MS/MS): HPLC ve kütle spektrometresi sistemlerinin birbirine eklenmesi ile oluşturulmuş bir sistemdir. Sistemde sıvı kromatografisi ve ardışık üç adet kuadropol bulunmaktadır. Sistem iyonlaştırma kaynağı ile çalışmaktadır. Moleküller, iyonlaştırma kaynağında iyonlaşarak kütle spektrometresine geçer. Birinci kuadropolde oluşan ana iyonlar m/z (kütle/yük) oranına göre belirlenir. Bu iyon kollizyon hücresinde kollizyon gazı (genellikle azot) ile parçalanır. Sonrasında parçalanma sonucu oluşan iyonlar son kuadropolde m/z (kütle/yük) oranlarına göre ayrılır. Sonuç olarak ana iyon ve parçalanmış iyon eşleştirmesi yaparak yüksek bir duyarlılık ile kantitatif analiz yapılabilir(6).

2.2.5. LC-TOF (Time Of Flight): Sıvı çözeltide bulunan maddenin sıvı kromatografisi sonrasında dedektöre ulaşma (uçuş) süresinin molekül ağırlığı ile ilişkilendirildiği ileri düzey bir analitik methoddur. Bu methodda iyon kaynağı ile yüklenen moleküller sonrasında 1-1,5 m uzunluğunda olabilen tüplerde hızlarına göre ayrılırlar. Daha az molekül ağırlığına sahip

moleküller daha hızlı, daha fazla molekül ağırlığına sahip moleküller daha yavaş olarak dedektöre ulaşırlar. Bu yöntem ile daha hassas ve ayırt edici analiz gerçekleştirilir. Analitik yöntemler arasında en hassas yöntemlerden biridir(7).

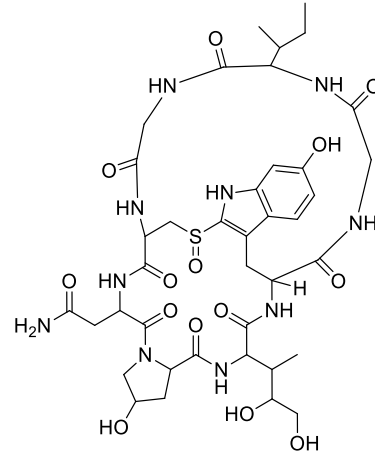
3. MANTARLARDA BULUNAN BAŞLICA TOKSİN ÇEŞİTLERİ(8):

- 3.1. Siklopeptitler (Amanitinler, fallotoksinler, virotoksinler) (Hepatotoksik)
- 3.2. Giromitrin (Monometilhidrazin) (Nefro-Hepato-Nörotoksik)
- 3.3. Orellanin (Nefrotoksik)
- 3.4. Muskarin (Muskarinik etki Otonom Sinir sistemi)
- 3.5. İbotenik asit ve Muskimol (Halüsinojenik)
- 3.6. Koprin (Disülfiram benzeri etki)
- 3.7. Psilosibin (Halüsinojenik)

3.1. SİKLOPEPTİTLER:

3.1.1. Amatoksinler:

3.1.1.1. Yapısı: 8 aminoasitten oluşan halka yapıları mevcuttur. Hücresel hasara yol açarlar. Klinikte ilk etkileri gastrointestinal sistem üzerine olur ve kusma, diyare, karın ağrısı ile seyrederek. Toksin emildikten sonra karaciğere gelir ve en büyük hasarı burada gerçekleştirir. Karaciğer hücrelerinde RNA polimeraz II enzimini inhibe ederek protein sentezini durdurur ve birkaç gün içinde hücre ölümüne yol açar. Toksin dolaşım ile böbreklere gelir ve böbrek hücrelerini de hasarlar. Amatoksinler ölümcül zehirlendendir ve mantar intoksikasyonları sonucu görülen ölümlerin %90'ından daha fazlasının sorumlusudur(9).



Şekil 1. Amatoksinin (α- Amanitin) kimyasal yapısı

3.1.1.2. Amatoksin çeşitleri(10)

- a) α Amanitin
- b) β Amanitin
- c) γ Amanitin
- d) ε Amanitin
- e) Amanin
- f) Amaninamide
- g) Amanullin
- h) Amanullinik asit
- i) Proamanullin

3.1.1.3. Amatoksin içeren mantar türleri:

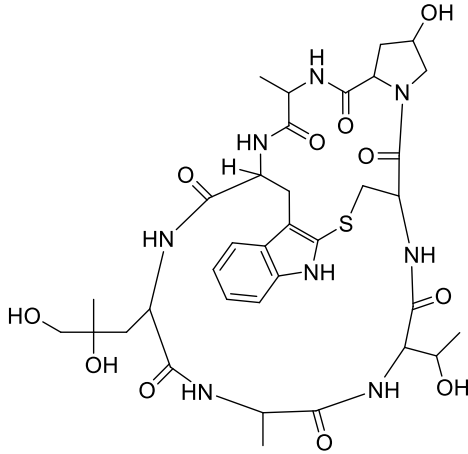
Amatoksin içerdiği bilinen mantar türleri; *Amanita phalloides*, *Amanita brunnescens*, *Amanita ocreata*, *Amanita virosa*, *Amanita verna*, *Lepiota brunneolilacea*, *Lepiota castanea*, *Lepiota brunneoincarnata*, *Lepiota helveola*, *Lepiota subincarnata*, *Galerina steglichii*, *Galerina marginata*, *Galerina autumnalis*, *Conocybe filaris* olarak bildirilmiştir(11).



Resim 1. *Amanita phalloides*

3.1.2. Fallotoksinler:

3.1.2.1. Yapısı: Siklopeptit yapıdadırlar ve halka şeklinde 7 aminoasitten oluşurlar. Karaciğerde nekroz yapıcı etkisini kısa sürede gösterirler. Gastrointestinal sistemden emilimi gösterilememiştir. Deney hayvanlarında sistemik uygulama sonucu ölüme yol açarlar(12).



Şekil 2. Falloidin kimyasal yapısı

3.1.2.2. Fallotoksin çeşitleri: (10).

- Falloidin
- Falloin
- Profallin
- Fallisin
- Fallasin
- Fallasidin
- Falliasin

3.1.2.3. Fallotoksin içeren mantar türleri:

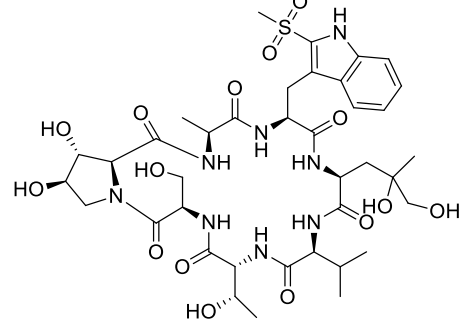
Amanita phalloides, *Amanita virosa*, *Amanita bisporigera*, *Amanita verna*, *Amanita arocheae* (13).



Resim 2. *Amanita phalloides* var. Alba

3.1.3. Virotoksinler:

3.1.3.1. Yapısı: Monosiklik heptapeptit yapıdadırlar. Parenteral yolla verildiklerinde sitotoksik etki ile karaciğer nekrozu yaparlar. Etkileri fallotoksin benzeridir (12).



Şekil 3. Viroidin kimyasal yapısı

3.1.3.2. Virotoksin çeşitleri(10)

- Viroidin
- Dezoksviroidin
- Ala viroidin
- Ala dezoksviroidin
- Virosin
- Dezoksvirosin

3.1.3.3. Virotoksin içeren mantar türleri:

Amanita virosa(2).



Resim 3. *Amanita virosa*

3.1.4. SİKLOPEPTİTLERİN ANALİZİ

Siklopeptitlerin analizinde yaygın olarak kullanılan yöntemler aşağıda listelenmiştir.

- Spesifik reaksiyon (Meixner test-Wieland test)(amatoksinler)

- b) ELİZA (alfa amanitin, beta amanitin, gama amanitin)
- c) İnce tabaka kromatografisi (amatoksinler, fallotoksinler, virotoksinler)
- d) HPLC (amatoksinler, fallotoksinler, virotoksinler)
- e) LC-MS/MS ve LC-QTOF (amatoksinler, fallotoksinler, virotoksinler)

3.1.4.1. Siklopeptitlerin Wieland Testi (Meixner Testi): Farklı kaynaklarda bu iki farklı isimle de kullanılabilmektedir. Bu yöntemde, taze mantar ezilerek emici kağıt, suyu ile ıslatılmıştır. Daha sonra bu ıslaklığın kurumması beklenmiş ve ıslaklık kuruduktan sonra oluşan lekeye %25'lik HCL damlatılmıştır. Mantar suyu numunesinde 0,02 mg/ml'den fazla amatoksin varsa 5-10 dakika sonra leke önce yeşil mavi, sonra ise mavi renk aldığı görülmüştür. Testin negatif çıkması mantarın zehirsiz olduğu anlamına gelmez. Görece sübjektif bir sonuç verdiğinden güvenilir olarak kabul edilmemektedir, kullanımı tavsiye edilmez(12).

3.1.4.2. Siklopeptitlerin Eliza Analizi: Alfa amanitin ve beta amanitin için özel ELİSA kitleri bulunmaktadır. Örnek olarak insan kan ve idrar örneklerinden 80 – 2000 pg ml⁻¹ aralığında tespit edilebilmektedir. Ayrıca gama amanitin de alfa amanitin kiti ile %22 çapraz reaksiyon görülme oranıyla tespit edilebilmektedir. Kullanışlı bir yöntemdir fakat kit gereksinimi vardır (14).

3.1.4.3. İnce Tabaka Kromatografisi: Bu yöntemde, taze 1 gr mantar parçalanarak 100 ml metanol ile karıştırılıp 1 saat su banyosunda kaynatılmıştır. Soğuması beklenecek cam pamuğundan süzülmesi ve 50 ml metanol eklenmiştir. 30 dakika daha kaynatılmış ve süzülümüştür. Metanol uçurularak uzaklaştırılmıştır. Kalan kuru madde 2 ml metanolde çözülerek 10x10 silica gel 60 plağa uygulanmıştır. Hazırlanan plak, kloroform, metanol, glasiyal asetik asit, su (75:33:5:7.5,v/v) çözücü sistemi ile yükseltilmiştir. Metanolde bulunan sinnamaldehidin %1'lik çözeltisi belirteç olarak plakaya püskürtümüştür ve plak kurutulduktan sonra HCL buharı ile muamele edilmiştir. Sonuçta plak üzerinde amatoksinler mor, fallotoksinler mavi, virotoksinler kahverengimsi-yeşil veya renksiz görülmüştür. Bu analizde amatoksinin dedeksiyon sınırı 0,05 µg'dır. Kantitatif sonuç alınmamaktadır, kalitatif olarak sonuçları verimlidir(12).

3.1.4.4. HPLC ile analiz yöntemi: Bu analiz yönteminde tüm sıvı veya sıvı hale getirilebilen örnekler (mantar, kan, serum, idrar, doku vs.) kullanılabilir. Sistemde dedektör olarak DAD dedektör kullanılmış olup 302 nm (amatoksinler için) ve 291 nm (fallotoksinler için) saptanmıştır. Kolon olarak C18 (ODS) kullanılmıştır. Mobil faz olarak; amonyum asetat/asetonitril (90:10, v/v) kullanılır. Akım hızı 1 ml/dk olarak belirlenmiştir(9).

Başka bir çalışmada alfa amanitin saptanması için; 250mmx4.6mm RP-18 (5µm) ODS/2 kolon kullanılmıştır. Mobil fazda ise %20 metanol içinde 50mM sitrik asit, 0.46mM oktsülfonik asit ve pH 5.5 olacak şekilde 10M NaOH katılmış ve 0.45µm membrandan filtre ve degaze edilerek hazırlanmıştır. Örnekler oda ısısında ve akım hızı 1.0 ml/dk olacak şekilde 20 µl enjekte edilmiştir. Spektroskopik ve coulochemical analiz için; fotodiod array dedektör ve/veya Colouchem II ile guard cell ve analytical cell elektrokimyasal dedektör kullanılmıştır. Tüm çalışmalarda her iki dedektörde kullanılmıştır. Elektrokimyasal potansiyel değerleri: guard cell - 550 mV, analitik dedektör +500 mV olarak daha önce raporlanan prosedürlere göre ayarlanmıştır. Geçerli 5 µA tam skala kullanılmıştır. Tüm örnekler görünebilir ultraviyole skalada 230 ila 400 nm arasında toplanmıştır. Kantitatif analizler için 305 nm UV dalgaboyu kullanılmıştır(15).

Bir diğer çalışmada; örneklerin ekstraksiyon işlemi için 30 dakika %50 metanolde kaynatılarak yapılmış ve 5 dakika 5000 rpm'de santrifüj işleminden sonra supernatant 0,25 µm filtreden süzülerek HPLC cihazına 10 µl miktarla enjeksiyon yapılmıştır. Her numuneden 3 ayrı ölçüm yapılmış ve alfa amanitin standart kalibrasyon eğrisi için 0,2-0,4-0,6-1-2 µg miktarlarında olmak üzere 5 noktali olarak hazırlanmıştır. Korelasyon (R²) 0.9993, eğri denklemi (y= 352476x + 17338) olarak bulunmuştur. Sistemde HPLC, 303 nm UV dalga boyu ve C18 250x4,6 mm kolon (5 µm partikül) kullanılarak, 1ml/dk akış hızı ile analiz yapılmıştır. Mobil fazda ise amonyum asetat (50 mM) +metanol+asetonitril kullanılmıştır(16).

HPLC yöntemiyle amatoksinleri analizi oldukça verimli olarak yapılabilmektedir. Dedeksiyon limitleri, doğruluk ve kesinlikleri yeterlidir. Mantar numunelerinde ve kan-idrar vb insan numunelerinde analiz yapmak için uygun bir yöntemdir. Birçok araştırmada bu yöntemle analizlerin yapıldığı görülmektedir. Kit gereksinimi olmayan bir yöntemdir. Özel cihaz gerektirmesi, analitik standartların özel olarak temin edilmesi ve tecrübeli personel gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.

3.1.4.5. LC-MS/MS yöntemi ile analizi: Siklopeptitlerin analizi amacıyla yürütülen ve LC-MS/MS sistemi kullanılan bir çalışmada; 1.8 µm (2.1x100 mm) C18 (ODS) kolon ile UPLC-Triple quadropole (MS/MS) kullanılmıştır. Sistemde örnekler için kolon bölgesinde termostatlı soğutucunun yanısıra amanitin toksinleri için ikili sistem olan XEVO TQ MS dedektör elektro spray pozitif iyon modu (ESI+) (Turbo iyon spray) ve üçlü quadropole analizör kullanılmıştır. TQ MS ölçümünde: kapiller voltaj, 1.5 kV; ekstraktör voltaj, 3 V; iyon kaynak ısı, 150 °C; desolvation gaz (1000 L h⁻¹, 500 °C), nitrojen; collision gaz (0.22 mL dk⁻¹) argon kullanılmıştır.

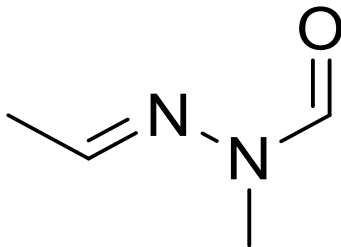
Örnekler kütle spektrofotometreye akım hızı 0.02 mL/dk-1 olacak şekilde verilmişlerdir. Kromatografik sisteme örnekler 20 µL enjeksiyon volümü; 0.5 mL/dk-1 akım hızı; 40 °C kolon sıcaklığı; 10 °C otomatik örnekleme sıcaklığı; (A) 0.02 M amonyum asetat pH 5 ve (B) asetonitril mobil faz sıvıları olmak üzere gradiyent protokolü çeşitli oranlarda değişmek suretiyle 10 dk toplam ölçüm süresi olacak şekilde çalışılmıştır(17).

3.1.4.6. LC-QTOF yöntemi ile analizi: Bu yöntemin kullanıldığı analizde; siklopeptitlerin tespiti için ileri kromatografik tetkiklerden olan LC-QTOF sistemlerinden NanoLock Spray iyon kaynaklı QTOF spektrometre ile birlikte UPLC sistem kullanılmıştır. Kütle spektrometresi pozitif elektrospray modunda ve çözünürlüğü 10,000 (FWHM) ve kapiller voltaj ayarı 2.5 kV ile cone voltaj ayarı 40 V olacak şekilde belirlenmiştir. Cihaz üst kütle sınırı, 4 ng/ml sodyum format, %90 metanol ile 80-1300 m/z olacak şekilde düzenlenmiştir. Örneklerin ölçümü sırasında UPLC Symmetry C18 kolon ile 180 mm-20 mm, 5 mm kolon kullanılmıştır. Kolon 99.9% A (su, 0.1% formik asit) ve 0.1% B (asetonitril, 0.1% formik asit) yıkanmış ve akım hızı 10 ml/dk olacak şekilde kullanılmıştır. Sonrasında örnekler C18, 3 mm, 75 mm-150 mm kolon ve akım hızı 0.4 ml/dk. olacak şekilde analiz edilmişlerdir(18).

3.2. GİROMİTRİN

3.2.1. YAPISI

Metilhidrazin yapısında bir maddedir. Fizyolojik şartlarda saniyeler içinde N-metil N-formilhidrazine sonrasında da formik asit ve hidrazine parçalanır. Oda ısısında yağlı, renksiz ve uçucu bir sıvıdır. Kaynatma ile hidrazinleri parçalanırsa da kalanların zehirlenme oluşturma potansiyeli olabilir. Kaynatırken buharı ile zehirlenme ihtimali de vardır. Giromitrinin parçalanması sonrası oluşan hidrazinler karaciğerde nekroz yaparlar(19)



Şekil 4. Gyromitrin kimyasal yapısı

3.2.2. İÇEREN TÜRLER

Gyromitra esculenta, *G. ambigua*, *G. gigas*, *H. lacunosa*, *Helvella crispa*, *Paxina leucomenas*, *Sarcosphaera crassa*(12).



Resim 4. *Gyromitra esculenta*

3.2.3. ANALİZ YÖNTEMLERİ

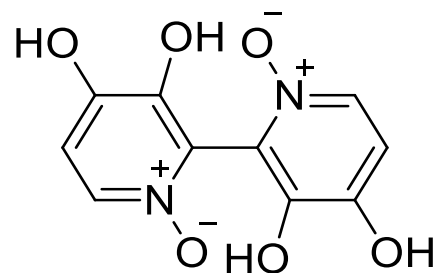
3.2.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi yöntemi ile analizi: Giromitrinin ince tabaka kromatografisinde analiz yöntemi için önce yoğunlaştırılmış kloroform ekstresi silica jel 60 plakaya uygulanmıştır. Örnekler diklormetan-metanol (9:1, v/v) oranında hazırlanan çözücü sistemi kullanılarak yürütülmüştür. Kurutulmuş plak üzerine taze hazırlanmış sinamaldehyd-HCL belirteci püskürtülerek plak 800°C'de bir kaç dakika ısıtılmış ve sonrasında hidrazinler plak üzerinde parlak sarı lekeler halinde görülmüştür(20).

3.2.3.2. Gaz Kromatografi ve GC-MS/MS yöntemi ile analizi: Giromitrinin GC-MS/MS ile analizinin yapıldığı bu çalışmada; Electron-impact mod (EI) kullanılmıştır. Kapiller kolon 30m×0.25mm I.D., 0.25m özelliklerinde kullanılmıştır. Enjektör sıcaklığı 280 °C olup, kolon sıcaklığı; değişken şekilde ayarlanmıştır. Full-scan EI kütle spektrogramı (m/z 35-650, 2.42 scan/s) 70 eV kayıt edilmiştir(21).

3.3. ORELLANİN

3.3.1. YAPISI

3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridil yapısında moleküldür. Polar ve renksiz bir bileşik olup mavi fluoresans gösterir (22)



Şekil 5. Orellaninin kimyasal yapısı

3.3.2. İÇEREN TÜRLER

Cortinarius orellanus, *C. orellanoides*,
Orellani türleri (12).



Resim 5. *Cortinarius orellanus*

3.3.3. ANALİZ YÖNTEMLERİ

3.3.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi yöntemi ile analizi: Orellanın içeren bir parça kuru mantar toz haline getirildikten sonra %50 metanol ile karıştırılmış ve 15 dk. oda ısısında bekletilerek süzölmüştür. Elde edilen karışım silica gel 60 plak üzerine uygulanmış ve n-Butanol,asetik asit,su (3:1:1,v/v) çözücü sisteminde yürütülmüştür. Orellanın için elde edilen RF değerleri, floresan indüktörsüz selüloz plakalarında sırasıyla 0.85 ile 0.70 arasındadır. Bileşiklerin selüloz plakaları üzerindeki yeri, görünür ışıkla ve 366 nm'de UV ışığıyla görünür olmuştur(23).

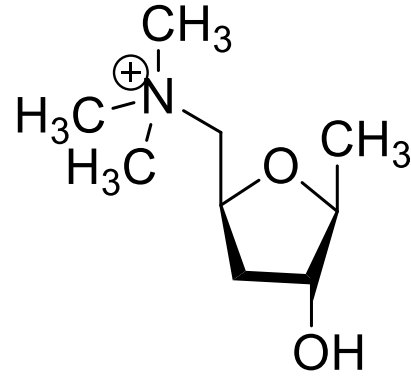
3.3.3.2. HPLC yöntemi ile analizi: Orellanın ölçümü için kullanılan yöntemler arasında HPLC de bulunmaktadır. Orellanın analizi için HPLC sistemlerinin kullanıldığı bir çalışmada photodiode array UV-Vis dedektör kullanılmıştır. Sistemde C18, 3 µm, 150 mmx4.6 mm hplc kolonu kullanılmış olup mobil faz olarak da 4 mM amonyum asetat solüsyonu (A) ve metanol (B) solüsyonları akım hızı 0,3 ml olacak şekilde kullanılmışlardır. Her iki mobil faz da pH 1,5 olacak şekilde o-fosforik asit ile ayarlanmıştır. Toplam çalışma süresi 20 dk olup enjeksiyon miktarı 50 µl olarak ayarlanmıştır. Ayırma işlemleri oda sıcaklığında gerçekleşmiş olup Orellanın 295 nm bandında Uv-Vis dedektör tarafından tespit edilmiştir(24).

3.3.3.3. LC-MS/MS yöntemi ile analizi: Orellanın analizi yapılan diğer bir çalışmada; triple-quadruple LC-MS/MS cihazında elektrosprey iyonizasyon (ESI) sistemi pozitif modda kullanılmıştır. Dedektör 1500 V ayarlanmış ve çalışma süresi 10 dk olmuştur. Mobil fazda çözücü A: 1% formik asit, ve çözücü B: asetonitril, oranları (5:95, v:v) kullanılmıştır. Kolon olarak PRP-1 kolon (PRP-1, 10 µm, 250 x 4.1 mm I.D.) kullanılmıştır. Akım hızı 0.4 ml/dak belirlenmiştir. Örnekler 1:10 90:10,v/v oranında metanol: 3M HCL ile dilüe edilmiş 20 µl kolona enjekte edilmişlerdir. Orellanın kırılma ürünleri: 253 > 163, 253 > 191, 253 > 219, 253 > 236 dalton olarak saptanmıştır(24).

3.4. MUSKARİN

3.4.1. YAPISI

3-hidroksi -2 metil – 5- (trimetil-amonyum-metil)-oksolan yapısında olup doğal olanı L-(+)-muskarindir(12).



Şekil 6. Muskarinin kimyasal yapısı

3.4.2. İÇEREN TÜRLER

Inosibe fastigata, *Inosibe geophylla*,
Clitocybe dealbata, *Clitocybe illudens*, *Amanita muscaria*(25).



Resim 6. *Inosibe fastigata*

3.4.3. ANALİZ YÖNTEMLERİ

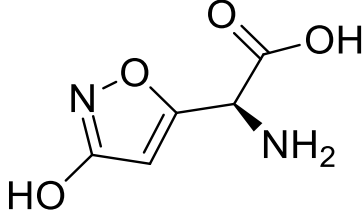
3.4.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi yöntemi ile analizi: Muskarinin ince tabaka kromatografisinde analizi için 0.5 g kuru mantar toz haline getirilerek 50 ml metanol ile karıştırılmıştır. Karışım 1 saat ısıtılıp cam pamuğundan süzölmüştür. Metanol kurutucu sistem ile uçurulup ve kurumuş kalan madde 2 ml metanol ile çözülmüştür. Çözelti 10x10 cm selüloz plağa uygulandıktan sonra bu plak 2-butanol-etanol (%95), asetik asit, su (80:20:10:30, v/v) çözücü sisteminde işleme alınmıştır. Muskarinin Rf=0.55'te kırmızı renkte görülebilir haline gelebilmesi için kurutulmuş plak üzerine modifiye Dragendorff belirteci püskürtülmüştür(26).

3.4.3.2. LC-MS/MS yöntemi ile analizi: Muskarinin analizi için yapılan diğer bir çalışmada; likit kromatografi – kütle spektrometresi kullanılmıştır. Kolon olarak C18 kolon (150 mm x 2.0 mm, 5 µm) ve mobil faz olarak 8 mM heptaflorobütirik asit kullanılmıştır. Saptama değeri muskarin için 174 m/z bulunmuştur. Bu yöntemle LOD ise muskarin için 3 ng/ml olarak tespit edilmiştir(27).

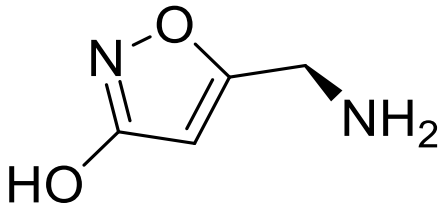
3.5. İBOTENİK ASİT VE MÜSİMOL

3.5.1. YAPISI

İbotenik asit izoksazol türevi bir bileşiktir. Toksin bulunan mantarlarda sadece ibotenik asit bulunur. Ancak bu bileşiğin kurutulması ile dekarboksilasyon ve fotokimyasal reaksiyonu meydana gelerek musimol ve muskazon maddeleri oluşur (12).



Şekil 7. İbotenik asidin kimyasal yapısı



Şekil 8. Musimolün kimyasal yapısı

3.5.2. İÇEREN TÜRLER

Amanita muscaria, *Amanita pantherina*(28).



Resim 7. *Amanita muscaria*



Resim 8. *Amanita pantherina*

3.5.3. ANALİZ YÖNTEMLERİ

3.5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi

yöntemi ile analizi: İbotenik asit ve musimol için yapılan çalışmalarda, ince tabaka kromatografisi tekniği için 1 g kuru mantar veya 10 g taze mantar alınıp 10 ml su ile karıştırılarak 2 saat bekletilmiştir. Beklettikten sonra 1 ml formik asit ve 100 ml metanol ile karıştırılarak 1 saat santrifüj içinde ısıtılmıştır. Oluşan sıvı süzölmüş ve kalan miktar 100 ml metanol, su (4:1) karışımı ile 1 saat daha aynı şekilde karıştırılıp ve süzölmüştür. Süzölen sıvılar vakum altında kurutulmuş ve kurutulmuş madde 2 ml metanol, su (1:1) karışımında çözülerek 10x10 cm selüloz plak üzerine uygulanmıştır. Toksinin uygulandığı plak 2-butanol-etanol(%95), asetik asit (%100), su (75:25:5:25, v/v) çözücü sisteminde yükseltilmiştir. Kurutulmuş bu plağın üzerine belirteç olarak ninhidrin püskürtülmüş ve 100°C ısıtılmış etüvde birkaç dakika bekletilmiştir. Bu metotta ibotenik asit ve musimol plak üzerinde parlak sarı lekeler halinde belirir, saatler sonra kahverengi, bir gece sonra menekşe rengi olarak görülebilir(29).

3.5.3.2. HPLC yöntemi ile analizi:

Diğer bir musimol analiz çalışmasında ise örnekler analiz öncesi -80°C saklanmış olup buzda çözülerek %5 perklorik asit eklenmiş ve 4°C de 4000 rpm 5 dk. santrifüj edilerek elde edilen süpernatanttan 20 µl HPLC-ED sistemine verilerek analiz yapılmıştır. Mobil faz olarak 100 mM Na₂HPO₄, %22 MEOH ve %3.5 asetonitril pH 6.75 olacak şekilde hazırlanmıştır. Akım hızı ise 0.7 ml/dk. olarak ayarlanmıştır. Örnekler sisteme verilmeden önce 2.2 mM O-phthalaldehide ve 0.8 mM 2-merkaptotanol ile karıştırılıp hazırlanmıştır. Ayırma işleminde C18 kolon (4.6-mm iç çapı × 75-mm genişliği, 3-µm por çapı, ile C18 kolon) ve elektriksel saptayıcı olarak elektrokimyasal dedektör kullanılmıştır. Musimol için saptama limiti 0.05 µg/ml bulunmuştur(30).

3.5.3.3. LC-MS/MS yöntemi ile analizi:

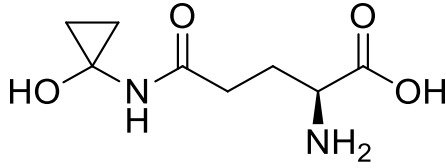
Musimol ve İbotenik asit analizi için likit kromatografi ile 256 nm'ye ayarlanmış entegre diode array dedektör kullanılmıştır. Kromatografik ayırmada C18 kolon (150mm×2.1mm, 3.5 µm) 40°C ısıda kullanılmıştır. Mobil faz ise 10mM amonyum asetat/asetonitril ile akım hızı 0.2 ml/dk. olacak şekilde ayarlanmıştır. Asetonitril oranları; 0–1 dakika arası %30; 1–25 dakika arası %30'dan %90'a; 25–30 dakika arası %90; 30–31 dakika arası %90'dan %30'a; 31–46 dakika arası %30 şeklinde ayarlanmıştır. ESI pozitif modda kullanılmıştır. Prekürsör iyon musimol için 347 m/z ve ibotenik asit için 419 m/z tespit edilmiştir. Saptanma zamanları musimol için 24.4 dk, ibotenik asit için 25.7 dk bulunmuştur (28).

3.6. KOPRİN

3.6.1. YAPISI

Koprin toksini *Coprinus atramentarius*'tan izole edilmiştir. Siklopropanon ve glutaminin kondensasyonu ile meydana gelmiştir. Koprin, 5-N-

(1-hidroksisiklopropil)-L-glutamin yapısında, suda kolay çözünen, kristalize, renksiz bir bileşiktir(20).



Şekil 9. Koprinin kimyasal yapısı

3.6.2. İÇEREN TÜRLER

Coprinus comatus, *Coprinus atramentarius*, *Boletus luridus*, *Clitocybe clavipes*, *Pholiota squarrosa*, *Tricholoma auratum*(12,25).



Resim 9. *Coprinus comatus*

3.6.3. ANALİZ YÖNTEMLERİ

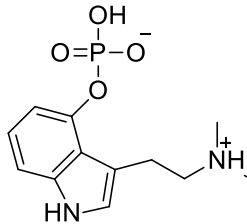
Koprinin ince tabaka kromatografik yöntemle ayrılmaları; selüloz plakalar üzerinde: n-bütanol / aseton / su / dietilamin (10/5/5/2 h / h) ve etil asetat / asetik asit / su (2/1) / 1 h / h); N- (1-hidroksi-siklopropil) amidler,% 20 etanol içinde taze bir % 2 ferrik klorür ve % 1 potasyum ferrisiyanür karışımının, % 20 etanol içerisinde püskürtülmesiyle spesifik olarak tespit edilmiştir. Bazı araştırmacılar, silis jeli plakaları ile n-propanol / piridin / asetik asit / su (15/10/3/10 v/v), aseton / metanol / su (2/2/1 v/v) ve etanol / su (4/1 v/v) kullanmış ve ninhidrin (ısı ile kırmızı-mor) ile ortaya çıktığı görülmüştür(31).

Koprinin analizi için daha çok indirekt yöntemler kullanılmış olup, halen analizi için etkili bir analitik yöntem geliştirilememiştir.

3.7. PSİLOSİBİN (PSİLOSİN)

3.7.1. YAPISI

2000 yıl öncesinde Güney Amerika'da Mayalar ve Aztek uygarlıklarının psilosibin içeren mantarları kullandıklarına dair bulgulara rastlanmıştır. N,N-dimetil-4-fosforiloksitriptamin yapısındadır. Psilosin ise psilosibinin hidroliz ürünüdür. LSD türünde halüsinasyonlara yol açabildiği görülmüştür(32).



Şekil 10. Psilosibinin kimyasal yapısı

3.7.2. İÇEREN TÜRLER

Psilocybe cubensis, *Psilocybe argentipes*, *Psilocybe mexicana*, *Psilocybe bohemica*, *Panaeolus cyanosceus*, *Panaeolus foenicecii*, *Gymnophilus purpuratus*, *Stropharia semiglobata*(25).



Resim 10. *Psilocybe cubensis*

3.7.3. ANALİZ YÖNTEMLERİ

3.7.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi yöntemi ile analizi: Psilosibinin ince tabaka kromatografisi analizlerinde; 100-200 mg miktarında kuru mantar alınıp toz haline getirilip daha sonra 10 ml metanol ile karıştırılarak oda sıcaklığında bir gece çalkalanmıştır. Çalkalanmış sıvı süzülüp silica gel 60 plağa uygulanmış ve plak metanol, glasiyal asetik asit, su (75:10:15, v/v) çözücü sisteminde yükseltilmiştir. Sonrasında ise belirteç olarak 4-dimetilaminosinnamaldehit püskürtülerek tespit edilmiştir(20).

3.7.3.2. HPLC yöntemi ile analizi: Bu toksinin kromatografik analizi likid kromatograf ile yapılmıştır. HPLC pompa kontrolü, UV dedeksiyonu 269 nm olarak yapılmıştır. Tüm ayırma işlemleri için C12 kolon (150mmx4.6mm) kullanılmış ve enjeksiyon volümü 10 µL olarak belirlenmiştir. Mobil faz olarak; 95:5 (% v:v) metanol:10mM amonyum format, pH 3.5 ve akım hızı 0.5 ml/dk, 5 dk sürecek şekilde ayarlanmıştır(33).

3.7.3.3. LC-MS/MS yöntemi ile analizi: Psilosibinin LC-MS-MS analizi için ve triple quadropole LC-MS/MS sistemi kullanılmıştır. Kromatografik ayırma için C18 kolon (2.1 mm × 150 mm, 1.8 µm) kullanılmış olup mobil faz olarak da %0.3 formik asit içeren asetonitril (solvent A) ile 5 mM amonyum format pH 3 (solvent B) kullanılmıştır. Solvent A ilk 0.50 dk. %5, 0.50 ile 10.00 dk arasında artarak %55, 10.00 ile 10.75 dk ve 10.75- 12.85 dk arasında artarak %90, 12.85 ile 13.00 dk arasında ise düşerek %5 ve 13.00 ile 16.50 dk arasında aynı değerde tutulacak şekilde ayarlanmıştır. Akım hızı 0.40 ml/dk ve kolon sıcaklığı 50oC olacak şekilde ayarlanmıştır. Kütle spektrofotometresi multiple reaction monitoring (MRM) modu ile pozitif electrospray iyonizasyon (ESI) metoduna göre yapılmıştır. ESI: kapiller voltajı 3 kV, desolvation sıcaklığı 600oC, kaynak sıcaklık 150oC, cone gaz akım hızı 20 l/sa, desolvation gaz akım oranı 1000 l/sa ve collision gaz akım oranı 0.12 ml/dk olarak ayarlanmıştır(34).

3.7.3.4. GC-MS yöntemi ile analizi:

Psilosin analizi yapılan diğer bir çalışmada ise gaz kromatograf/kütle spektrometre sistemi kullanılmış olup enjektör sıcaklığı 250°C; dedektör sıcaklığı 200°C, ve fırın sıcaklığı 200°C ile 250°C arasında belirlenmiştir. Kolon olarak kapiller kolon (12 m×0.2 mm I.D.×0.33 µm film inceliği) kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak helyum kullanılmıştır. Örneklerin çözünmesi için metanol/amonyum hidroksit (98+2 v/v) kullanılmış olup enjeksiyon volümü olarak da 10 µl verilmiştir. Dedektör elektron impakt mod (EI) olarak belirlenmiştir. Kütle spektrometresi 50–550 m/z arasında kayıt almıştır. Psilosin SIM taramasında psilocin-di-TMS 290, 291 ve 348 olan üç iyon bulunmuştur(35).

3.7.3.5. Radioimmünassay (RIA) yöntemi ile analizi: Toksin içeren serum yada kan örnekleri Tracer PBS (pH 7.4) ile dilüe edilerek 100 µl'de 2000 counts per minute (cpm) olacak şekilde dilüe edilmiştir. 100 µl tracer solüsyonu, 1,5 ml vialde 100 µl dilüe antiserum ile (1:100, 1:250, 1:500) karıştırılarak 75 dk. oda sıcaklığında bekletilmiştir. Elde edilen solüsyon ultra-filtrasyon cihazı ile filtre edildikten sonra viyal 200 µl PBS ile 2 kere yıkanmıştır. Solüsyon santrifüje edilip ayırıcı radyoaktif kompleks ışınlama tüplerine konulmuş ve ışınlama solüsyonu ile doldurulmuştur. Daha sonra bu tüpler β-counter cihazına konularak ve radyoaktivite okutulmuştur(36).

4. SONUÇ

Bu derlememizde özellikle insanlarda zehirlenme tablosuna neden olan başlıca şapkalı

mantar toksinlerinin tespitinde kullanılan ve literatürde yer almış tüm analiz metotlarına yer verilmiştir. Bu şapkalı mantarların doğadan toplanarak tüketilmesi sonucu ülkemizde ve dünyada pek çok insan çeşitli sağlık sorunları ve ölümlerle karşılaşabilmektedir. Bu nedenle bu mantar toksinlerinin tespit edilmesinin; mantar zehirlenmelerinin teşhisi, tedavisi ve önlenmesinde çok önemli rolü vardır. Günümüzde madde analizi yöntemleri her gün gelişmekte ve yeni analiz metotları literatürümüze katılmaktadır. Mantar zehirlenmelerinin erken tespit edilmesi tedavi protokolü açısından önem teşkil etmektedir. Hastanın zehirlendiği toksinin kısa zamanda tespiti mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde etkileyecektir.

Ayrıca mantar zehirlenmelerinde birçok farklı mantar toksininin etken olması söz konusudur. Farklı toksinlerin analizinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Özellikle tüm toksinleri aynı anda analiz edebilecek bir yöntemin geliştirilmesi klinik toksikoloji açısından kritik öneme sahiptir. Bu toksin analizlerinin basitleştirilmesi, maliyetinin azaltılması ve yaygınlaştırılması halinde pek çok insanın mantar zehirlenmelerinden ölmesi veya zarar görmesi önlenebilecektir. Hatta bu yöntemlerin daha da geliştirilerek bütün mantar toksinlerini analiz edecek kapasitede, basit mobil analiz kitleri şeklinde kullanıma sunulabilmesi halinde pek çok mantar zehirlenmesi vakası engellenerek toplum sağlığını tehdit eden bu önemli sorunun önüne geçebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Yardan T, Eden AO, Baydın A, et. al. Mantar zehirlenmeleri. O.M.Ü. Tıp Dergisi 2008;25(2): 75–83.
2. Pekşen A. Mantar zehirlenmeleri ve başlıca zehirli mantarlar. Ordu'da Gıda Güvenliği Dergisi 2015;25(6).
3. Aras Z. Mikrobiyolojide kullanılan hızlı tanı yöntemleri. Türk Hij. Den. Biyol. Dergisi 2011;68(2): 97 – 104.
4. Kaya E, Akata I, Bakırcı S, et. al. İmmünokromatografik kart testlerin çalışma prensibi ve üretim teknikleri. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014;16(3): 46-54.
5. Kromatografik analizler, Kimya teknolojisi. TC. Milli Eğitim Bakanlığı yayımları 2013:13-15.
6. Eser B, Dinçel AS. Kromatografiye Giriş, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Kullanımında Basit İpuçları. Journal of Health Services and Education 2018;2(2): 51-57.
7. Hoffman E, Stroobant V. Mass spectrometry principles and applications. Wiley 2007: 126-127.
8. Woo-Sik J, Hossain A, Seung-Chun P. Toxicological Profiles of Poisonous, Edible, and Medicinal Mushrooms. Mycobiology 2014;42(3):215-220.
9. Kaya E, Yılmaz I, Sinirlioglu Z, et al. Amanitin and phallotoxin concentration in Amanita phalloides var. alba mushroom. Toxicon 2013;76:225–233.
10. Vetter JN. Toxins of amanita phalloides. Toxicon 1998;36(1):13-24.
11. Diaz JH. Amatoxin-Containing Mushroom Poisonings: Species, Toxidromes, Treatments, and Outcomes. Wilderness & environmental medicine 2018;29: 111–118.
12. Mat A. Türkiye'de mantar zehirlenmeleri ve zehirli mantarlar. Nobel Tıp Kitabevi, 2000.
13. Graeme KA. Mycetism: A review of the recent literature. J. Med. Toxicol. 2014;10:173–189
14. Abuknesha RA, Maragkou A. A highly sensitive and specific enzyme immunoassay for detection of β-amanitin in biological fluids. Anal Bioanal Chem. 2004;379:853–860.
15. Garcia J, Costa VM, Baptista P et al. Quantification of alpha-amanitin in biological samples by HPLC using simultaneous UV- diode array and electrochemical detection. Journal of Chromatography B 2015;997:85–95.
16. Kaya E, Karahan S, Hancı M et al. Düzce Yöresinde Yetişen Amanita Phalloides Mantarındaki Alfa Amanitin Düzeyinin Hplc Yöntemiyle Ölçümü. Düzce Tıp Dergisi 2012;14(2):15-17.

17. Leite M, Freitas A, Azul AM, et al. Development, optimization and application of an analytical methodology by ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for determination of amanitins in urine and liver samples. *Analytica Chimica Acta* 2013;799:77– 87
18. Jansson D, Fredriksson SA, Herrmann A, et al. A concept study on identification and attribution profiling of chemical threat agents using liquid chromatography–mass spectrometry applied to Amanita toxins in food. *Forensic Science International* 2012;221:44–49
19. Patocka J, Pita R, Kuca K. Gyromitrin, mushroom toxin of gyromitra spp. *Mil. Med. Sci. Lett.* 2012;81(2): 61-67.
20. Spoerke DG, Rumack BH. Handbook of mushroom poisoning, diagnosis and treatment. CRC Press Boca Raton, 1994
21. Arshadi M, Nilsson C, Magnusson B. Gas chromatography–mass spectrometry determination of the pentafluorobenzoyl derivative of methylhydrazine in false morel (*Gyromitra esculenta*) as a monitor for the content of the toxin gyromitrin. *Journal of Chromatography A* 2006; 1125:229–233
22. Najar D, Haraldsson B, Thorsell A, Sihlbom C et. al. Pharmacokinetic properties of the nephrotoxin orellanine in rats toxins 2018;10: 333.
23. Oubrahim H, Richard JM, Cantin-Esnault D et. al. Novel methods for identification and quantification of the mushroom nephrotoxin orellanine Thin-layer chromatography and electrophoresis screening of mushrooms with electron spin resonance determination of the toxin. *J. Chromatogr. A* 1997;758: 145-157.
24. Shao D, Tang S, Healy RA, et al. A novel orellanine containing mushroom *Cortinarius armillatus*. *Toxicon* 2016;114:65-74
25. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins Revisited: Part II. *The Journal of Emergency Medicine* 2005; 28(2):175–183
26. Michelot D, Melendez-Howell LM. Amanita muscaria: chemistry, biology, toxicology and ethnomycology. *Mycol. Res.* 2003;107(2): 131-146.
27. Merova B, Ondra P, Stankova M, et al. Isolation and identification of the Amanita muscaria and Amanita pantherina toxins in human urine. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(5):744-8
28. Tsujikawa K, Kuwayama K, Miyaguchi H, et al. Determination of muscimol and ibotenic acid in Amanita mushrooms by high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-tandem mass spectrometry; *Journal of Chromatography B* 2007;852:430–435
29. Stijve T. High-performance thin-layer chromatographic determination of the toxic principles of some poisonous mushrooms. *Mitt. Gebiete Lebensm Hyg.* 1981;72: 44-54
30. Ludvig N, Tang HM, Baptiste SL, et al. Long-term behavioral, electrophysiological, and neurochemical monitoring of the safety of an experimental antiepileptic implant, the muscimol-delivering Subdural Pharmacotherapy Device in monkeys. *J Neurosurg.* 2012; 117:162–175
31. Michelot D. Poisoning by *Coprinus atramentarius*. *Natural Toxins* 1992;1:73-80
32. Kinghorn AD. Toxic plants. Columbia University Press, New York, 1979.
33. Anastos N, Lewis SW, Barnett NW, et al. The Determination of Psilocin and Psilocybin in Hallucinogenic Mushrooms by HPLC Utilizing a Dual Reagent Acidic Potassium Permanganate and Tris(2,20-bipyridyl)ruthenium(II) Chemiluminescence Detection System. *J Forensic Sci* 2006;51(1)
34. Pichini S, Marchei E, Garcia-Algar O, et al. Ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of hallucinogenic drugs in hair of psychedelic plants and mushrooms consumers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2014;100:284–289
35. Sticht G, Kaferstein H. Detection of psilocin in body fluids; *Forensic Science International* 2000;113:403–407
36. Albers C, Köhler H, Lehr M, et al. Development of a psilocin immunoassay for serum and blood samples. *Int J Legal Med.* 2004;118:326–331.

DERLEME

Anzel Bahadır¹

¹Düzce Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Biyofizik AD, Düzce,
Türkiye

Yazışma Adresi:

Anzel Bahadır
Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Biyofizik AD, Düzce,
Türkiye
Email:anzelbahadir@duzce.edu.tr

Geliş Tarihi: 04.01.2020
Kabul Tarihi: 04.02.2020
DOI:10.18521/kt.d.670281

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Nöropsikiyatrik Bozukluklarda Fonksiyonel Yakın-Kızılötesi (İnfrared) Spektroskopisine Dayalı Nörofeedback Eğitim Uygulamaları

ÖZET

Fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisi nöropsikiyatrik araştırmalarda, bilişsel (*kognitif*) bir aktivite ile ilişkili olarak beyin oksijenizasyonundaki hemodinamik değişiklikleri (oksihemoglobin ve deoksihemoglobin) ölçmeye dayanan ve beyin aktivitesinin gerçek zamanlı değerlendirilmesini sağlayan girişimsel olmayan optiksel bir görüntüleme tekniğidir. Fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisine dayalı nörofeedback, görsel/işitsel/dokunma uyaranları ile birlikte eğitim seanslarının uygulanması sonucu nöropsikiyatrik bozukluklarda beyin etkin bölgelerindeki hemodinamik değişimlerin, edimsel (*operant*) koşullanma yolu ile kendi-kendine düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu derlemenin amacı, güncel literatür verilerine göre sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, yeme bozukluğu, şizofreni ve otizm spektrum bozukluğunu içeren nöropsikiyatrik rahatsızlıklarda, fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisi- nörofeedback eğitimi uygulamalarının ve bu eğitimin olası gelişiminin kapsamlı olarak değerlendirilmesidir. Bu doğrultuda, derlemede Pubmed/MEDLINE, ScienceDirect, Web of Knowledge/Web of Science, EMBASE, EBSCOhost ve Scopus veri tabanlarında taratılan konu ile ilgili güncel literatür verileri incelenmiştir. Bu inceleme sonuçlarına göre, farklı uyaranlar ile bilişsel ve davranışsal temelli olarak beyin fonksiyonel aktivitelerinin kendi kendine düzenlenmesine dayalı fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisi- nörofeedback eğitim protokollerinin, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavilerinde, bozukluk/semptom ve/veya bireye özgün olarak uygulandığında umut verici alternatif bir yöntem olabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle, nöropsikiyatrik bozukluklarda etkin nörofeedback tedavi uygulayabilmek için fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisi- nörofeedback'in klinik etkilerine ek olarak, farklı beyin ağlarındaki (*networks*) etkilerin altında yatan mekanizmalara ve aktivite değişikliklerine odaklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecek çalışmalarda, bu yöntem kullanılarak bu bozukluklarda etkilenmiş olan, prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, posterior-superior temporal gyrus, inferior frontal gyrus gibi hedef beyin bölgelerindeki hemodinamik değişimler üzerine odaklanılması hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nöropsikiyatrik Bozukluklar, Yakın-Kızılötesi (İnfrared) Spektroskopisi, Nörofeedback Eğitimi, Kendi-Kendine Düzenleme.

Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy Based Neurofeedback Training in Neuropsychiatric Disorders

ABSTRACT

Functional near-infrared spectroscopy is a noninvasive optical imaging technique based on measuring hemodynamic changes (*oxyhemoglobin* and *deoxyhemoglobin*) in brain oxygenation concerning cognitive activity and enables real-time evaluation of brain activity in neuropsychiatric studies. Functional near-infrared spectroscopy-based neurofeedback provides self-regulation of hemodynamic changes in the effective regions of the brain as a result of the application of training sessions with visual/auditory/tactile stimuli through operant conditioning in neuropsychiatric disorders. The purpose of this review is to evaluate comprehensively over the possible implementations and development of this neurofeedback training in neuropsychiatric disorders including social anxiety disorder, attention deficit-hyperactivity disorder, eating disorder, schizophrenia, and autism spectrum disorder according to recent literature data. Accordingly, the current literature related to the subject scanned in Pubmed/MEDLINE, ScienceDirect, Web of Knowledge/Web of Science, EMBASE, EBSCOhost and Scopus databases were examined in this review. According to the results of this investigation, it is predicted that functional near-infrared spectroscopy-neurofeedback training protocols based on the self-regulation of the brain's functional activities based on the cognitive and behavioral basis with different stimuli might be a promising alternative method when applied to as specific to disorder/symptom and/or individual in the treatment of neuropsychiatric disorders. Thus, functional near-infrared spectroscopy-neurofeedback studies focusing on the effect mechanisms of different brain networks and activity changes are needed in addition to its clinical effects to perform effective neurofeedback treatment in neuropsychiatric disorders. In future studies, it should be aimed to focus on hemodynamic changes in target brain regions such as prefrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex, posterior-superior temporal gyrus, inferior frontal gyrus, which are affected by these disorders by using this method.

Keywords: Neuropsychiatric Disorders, Near-Infrared Spectroscopy, Neurofeedback Training, Self-Regulation.

GİRİŞ

Fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektrokopisi (fNIRS: *functional near-infrared spectroscopy*), serebral korteks'deki beyin fonksiyonlarının *online* değerlendirilmesinde kullanılan değerli bir cihazdır. Bu cihaz, beyin dokularının kan-oksijenizasyon seviyesine bağlı (BOLD: *blood oxygenation level-dependent*) yanıtını ölçen optiksel bir beyin görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ile beyin aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen kısımdaki, bölgesel beyin oksijenizasyondaki göreceli değişiklikler belirlenebilmektedir. Bu yöntemde, özellikle biyolojik dokuda temel kromofor olan hemoglobinin tarafından absorbe edilen ve diğer dokular tarafından daha az absorbe edilen yakın- kızılötesi (*infrared*) ışığı (700-1300 nm) kullanılmaktadır. Çünkü NIRS fotonları, doku ve deri tarafından absorbe edilmez, kemik ve yumuşak doku tarafından saçılır ve iki temel kromofor olan oksihemoglobin ([HbO₂]) ve indirgenmiş formu olan deoksihemoglobin ([Hb]) tarafından absorbe edilirler (1-3). Diğer fonksiyonel nörofizyolojik görüntüleme yöntemleri (fMRI: *functional magnetic resonance imaging*, PET: *positron emission tomography*, SPECT: *single photon emission computed tomography*, farmakogenetik fMRI vb) ile karşılaştırıldığında fNIRS yöntemi, taşınabilir olması, gözler ve baş gibi hareketli vücut kısımları veya postür üzerinde harekete bağlı kesin sınırlamalar getirmeksizin bireyin doğal ortamlarında (hasta yatağı başında, sıradan kliniklerde) kolayca ve girişimsel olmayan (*non-invasive*) şekilde uygulanabiliyor olması avantajlarından dolayı, nöropsikiyatrik hastalıkları ilgilendiren birçok çalışmada ve farklı klinik uygulamalarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem, özellikle hiperaktivite gösteren dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu olan çocukların değerlendirilmesi için avantaj sağlayarak hareket artefaktlarına karşı daha sağlıklı ölçümler vermekte ve dolayısıyla fazla hareket ile karakterize olan bireyler için de alternatif bir yöntem olarak kullanıma imkânı sunmaktadır. Ek olarak fNIRS, göreceli olarak düşük maliyetli, iyonize edici radyasyon içermediğinden güvenli olup uygunsuz gürültü sinyalleri içermez, böylece psikiyatrik bozukluğa sahip hastalarda bile ihtiyaç duyulduğunda tekrar edilebilen bir yöntemdir. Ayrıca fNIRS yöntemi, yüksek zamansal (*temporal*) çözünürlüğe sahip olmasına rağmen, bu yöntemde sınırlı sayıda dedektör/emitör (yayıcı) bulunduğundan düşük uzaysal (*spatial*) çözünürlüğe sahip olma ve yalnızca probun altına yerleştirilen kortikal yüzey bölgelerini (kafa derisinden birkaç milimetre, yaklaşık 20 mm) inceleyebildiğinden derin beyin yapılarına ulaşamama gibi bazı dezavantajlara da sahiptir. Bu sınırlı çözünürlüğün sonucu olarak, yetişkinlerde fNIRS, yalnızca serebral yüzeye yakın kortikal

bölgelerdeki, bölgesel hemodinamik değişiklikler hakkında bilgi sağlayabilmektedir (4-11).

Nörofeedback (NF), gerçek zamanlı (*real-time*) beyin aktivite ilişkilerini ölçerek, gönderilen *online* geri bildirim (*feedback*) sinyallerine yanıt olarak, bireyin beyin aktivitesini gönüllü olarak kendi-kendine düzenlemesini öğretmek için bireye görsel/işitsel veya dokunma gibi uyaranların etkisi ile eğitimler veren bir biyofeedback eğitim türüdür. Bu eğitim, yalnızca istenilen beyin aktivitelerinin ödüllendirildiği bir edimsel (*operant*) koşullanma sürecine dayanmakta olup, böylece gönüllü olarak bireyde davranışsal, bilişsel (*kognitif*) ve motor gelişimler ortaya çıkmaktadır. Klasik fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri, nöral aktivite ve davranış arasındaki ilişkiyi incelemesine rağmen, NF bağımsız bir değişken olarak nöral yanıt izleme yolları ile bu yanıtın davranış üzerindeki etkisini değerlendirmeyi de sağlamaktadır (13,14).

Son zamanlarda, özellikle nöropsikiyatrik hastalıkları da içeren klinik uygulamalar ve araştırmalarda NF dayalı tedaviler olarak, başlıca elektroensefalografi (EEG)-nörofeedback (EEG-NF) (9,15-18), magnetoensefalografi-nörofeedback (MEG-NF) (18) ve gerçek-zamanlı (*real-time*) fMRI-nörofeedback (rtfMRI-NF) (9,16-18) olmak üzere NF eğitim yaklaşımları kullanılmaktadır. Bu NF eğitim yaklaşımlarına nazaran, nöropsikiyatrik hastalıklarda daha kolay kullanım imkânı sunan fNIRS'den yararlanan fNIRS-nörofeedback (fNIRS-NF) yaklaşımları uygulanmaya başlamıştır (2,9,13,19). fNIRS-NF yönteminde, beyin dokusunda her iki türü de bulunan [HbO₂] ve [Hb]'lerin sırasıyla 840 nm ve 770 nm dalga boylarında yayılan fotonlarının optimal absorpsiyonu ile farklı absorpsiyon modelleri sergilenmektedir. Böylece fNIRS sisteminde ortaya çıkan farklı absorpsiyon modellerinden oluşan sinyaller ile beyin aktivitesine bağlı olarak [HbO₂] ve [Hb]'deki görev-ilişkili bölgesel hemodinamik değişiklikler açıklanabilmektedir (8). Başka bir deyişle bu yöntemde, beyin kortikal yüzeyi üzerindeki göreceli hemoglobinin konsantrasyon ([HbO₂], [Hb]) değişimlerinin ölçülmesi ile, yüksek beyin kortikal aktivitesinde göreceli konsantrasyon artışları (veya azalışları), [HbO₂] (veya [Hb]) olarak ifade edilmektedir. Dolayısıyla fNIRS-NF yaklaşımında, beyin aktivasyonu için hemodinamik yanıtı *in vivo* koşulda görüntülemek için kullanılan etkin bir yöntem olan fNIRS'den yararlanılmaktadır (5,10,20). fNIRS-NF eğitim çalışmalarında, katılımcıların parmaklarına dokunarak veya ellerini sıkarak düşünmelerini/hayal etmelerini sağlayarak motor bölgeleri üzerinde artmış kontrolü göstermek amaçlanmaktadır (18). Çünkü fNIRS-NF eğitiminin çeşitli motor aktiviteleri arttırdığı bildirilmiştir (6,7). Fakat motor korteks aktivitesi, sadece bir uzvun hareket ettirilmesini veya bir kasın gizlice gerilmesini değiştirebilmektedir. Böyle gizli ve muhtemelen bilinçaltı oluşan kas aktivitesi,

gözlenen artmış nöral fonksiyonun nedeni olabilir. Bununla birlikte, gerçek geri bildirimler katılımcılara, belki de istemeden ve farkında olmadan, yeni zihinsel teknikler geliştirmek yerine kas gerginliğini arttırmayı öğretebilir. Bu nedenle araştırmacılar, bazı çalışmalarında, gizli kas gerimini tespit etmek ve böylece fNIRS-NF eğitiminin spesifik olmayan etkilerini gözlemleyebilmek için kontrol amaçlı olarak elektromiyografi-biyofeedback (EMG-BF) yöntemini de fNIRS-NF yöntemi ile birlikte kullanmaktadırlar (4,5,18).

Literatürde, sosyal anksiyete bozukluğu (2,13), dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (2-5,14,21), şizofreni (2,11,12) ve otizm spektrum bozukluğu (22,23) gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda bireyin/hastanın kendi-kendine beyin-davranış fonksiyonlarının düzenlenmesinde fNIRS-NF eğitimi kullanımına dayalı sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu derlemede, sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, yeme bozukluğu, şizofreni ve otizm spektrum bozukluğu hastalıklarında fNIRS-NF eğitiminin kullanım imkânları incelenerek, bu hastalıkların tedavisi ve/veya semptomlarının hafifletilmesi veya olası sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda, derlemede Pubmed/MEDLINE, ScienceDirect, Web of Knowledge/Web of Science, EMBASE, EBSCOhost ve Scopus veri tabanlarında yayınlanmış olan güncel literatür verileri değerlendirilmiştir.

Nöropsikiyatrik Bozukluklarda fNIRS-NF Uygulamaları

1. Sosyal Anksiyete Bozukluğu

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), günümüzde yaygın olarak gözlenen mental bozukluklardan biridir (24). SAB, negatif sosyal değerlendirilmenin (örneğin bireye gülünmesi) yoğun korkusu ile karakterize edilir ve bireyin sosyal ilişkilerini, çalışabilme yeteneğini ve günlük aktivitelerini bozmaktadır (25,26). Kaygılı bireylerde, dorsolateral prefrontal korteksin (dlPFC: *dorsolateral prefrontal cortex*) fonksiyon bozukluğu, dikkat yanlılığına katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle Kimmig ve ark.'nın gerçekleştirdiği, bilateral dlPFC/inferior frontal girusu (IFG) hedefleyen pilot çalışmalarında, fNIRS-NF eğitiminin, SAB'na sahip bireylerde uygulanabilirliğini ve SAB'lu bireylerde bu eğitimin korku ile ilişkili dikkat yanlılığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu bireylere toplam 15 seanstan oluşan altı-sekiz hafta süren fNIRS-NF eğitimi uygulanmıştır. Bu eğitim sonrası, SAB olan bireylerin depresif semptomlarının yanı sıra, sosyal ve genel kişilik anksiyeteleri azalmış, böylece günlük yaşantılarındaki anksiyeteleri de hafiflemiş, sosyal tehdit sürecinde iyileşmeler saptanmıştır. Çalışma bulgularında, fNIRS-NF eğitim sonrası korku ile ilişkili uyaranlara karşı gelişen dikkat

yanlılığı ve SAB semptomları önemli derecede azalırken, NF performansının bu hastalarda anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Ayrıca SAB semptom şiddetindeki özgün azalış yanında, NF performansındaki özgün artışın, beynin dikkat sistemindeki sosyal tehdit sinyallerine verilen yanıtların azalması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara ek olarak çalışmada, fNIRS-NF eğitimi sonrası, sosyal tehdit işleme ile ilişkili beyin aktivitesinde bir değişiklik olmadığı, fakat sağ parietal sulcus, sağ inferior frontal girus ve sosyal anksiyete'deki değişim ile pozitif ilişkili suplementar motor korteks bölgelerindeki beyin aktivitelerinde değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Fakat davranışsal etkiler ile düzenleme performansı arasında bir ilişki bulunmamıştır (13). Bu çalışmada, kontrol grubu eksikliği nedeni ile çalışmadan elde edilen sonuçların ön bilgiler olarak değerlendirilmesi öngörülmektedir (Tablo1).

Ehliş ve ark. çalışmalarında, SAB'na sahip hastalara, daha önceden Marx ve ark. (5) tarafından tanımlanmış olan fNIRS-NF eğitim protokolünü, haftada bir veya üç seans olmak üzere altı-sekiz hafta boyunca toplamda 15 seans uygulamışlardır. Fakat bu çalışmada uygulanan NF protokolünde, Marx ve ark.'larının (5) protokollerine ek olarak, korku ile ilişkili veya nötral bir içeriğe sahip arka planda dikkat dağıtıcı görüntüler içeren bir düzen oluşturulmuştur. Böylece SAB hastalarında korku ile ilişkili uyaranların varlığında bile ve özellikle dlPFC aktivitelerini kontrol etmeyi hastalara öğretmek için, protokolda arka plan görüntüsü dâhil edilmiş ve bu arka plan görüntüsü ile hastanın gerçek hayat ile ilgili bir tehdit olduğu zaman mümkün olduğunca daha iyi ve otomatik bir etki transferi sağlayabilmesi amaçlanmıştır. fNIRS-NF eğitim öncesi ve sonrasında dikkat yanlılıklarındaki değişiklikleri değerlendirmek için, sayımsal emosyonel Stroop (korkusuz kelime içeriği kullanma) görevi ve bu görev ile ilişkisiz kahkaha algılama görevine dayalı testleri fNIRS kaydı ile eşzamanlı olarak kullanılmıştır. Ek olarak, NF eğitim süresi boyunca genel anksiyete yanı sıra sosyal anksiyete için kendini değerlendirme ölçütlerini kullanarak psikopatolojideki değişiklikleri belgelemek için psikometrik test uygulanmıştır. Bu çalışmada fNIRS-NF eğitiminin SAB'lu hastalar için oldukça yararlı bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir. NF öncesi ve sonrası psikometrik ölçümlerin karşılaştırmasında, fNIRS-NF sonrası sosyal ve genel anksiyete semptomatolojisinde genel bir azalma bildirilmiştir. Bu bulgular fNIRS-NF eğitiminin genel olarak ümit verici bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermesine karşın, çalışmada kontrol grubunun eksikliği nedeni ile bu verilerin sadece bir ön veri olabileceğini ve saptanan etkilerin tek başına fNIRS-NF'a dayandırılmayacağını göstermektedir. Ayrıca, bu pilot çalışma, fNIRS-NF yönteminin hem SAB'nda dikkat yanlılıklarının işlenmesinde dlPFC'in nedensel rolünü araştırmak için, hem de anksiyete bozuklukları için yeni, potansiyel olarak etkili tedavi yöntemleri geliştirmek için bir kapı açabileceğini düşündürmüştür (2) (Tablo1).

Tablo1. Nöropsikiyatrik bozukluklarda fNIRS-NF eğitimi ile ilişkin literatür çalışmaları ve sonuçları

Araştırmacı/ Yıl (Kaynak)	Hastalık Türü	Toplam örnek sayısı (n)	fNIRS feedback sinyal (oksi-Hb veya deoksi-Hb)	Eğitim Seans sayısı	Hedef beyin bölgesi	Mental strateji	Temel sonuçlar
Kimming ve ark./2019 (13)	SAB	SAB (n=12)	Oksi-Hb azalma Deoksi-Hb artma	15	Bilateral dlPFC/IFG	Görev-ilişkisiz görsel-işitsel kahkaha dizileri verilmiştir.	fNIRS-NF sonrası korku ile ilişkili uyaranlara karşı gelişen dikkat yanlılığı ve SAB semptomları önemli derecede azalırken, SAB hastalarında NF performansı anlamlı derecede artmıştır. Bu sonuçların, beynin dikkat sistemindeki sosyal tehdit sinyallerine verilen yanıtların azalması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.
Ehlis ve ark./2018 (2)	SAB	SAB (n=14)	Oksi-Hb azalma Deoksi-Hb artma	15	Bilateral dlPFC	Korku ile ilişkili veya nötral içeriğe sahip dikkat dağıtıcı arka plan görüntüleri verilmiştir. Emosyonel Stroop görevi ve görev ilişkisiz kahkaha algılama ve psikometrik testler uygulanmıştır.	fNIRS-NF sonrası sosyal ve genel anksiyete semptomatolojisinde genel bir azalma bildirilmiştir.
Ehlis ve ark./2018 (2)	DEHB	DEHB (n=9)	Oksi- Hb artma Deoksi-Hb azalma	12	PFC	Herhangi bir talimat verilmemiştir.	fNIRS-NF sonrası, DEHB semptomlarında anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Bu düzelmeler, altı aylık ebeveyn derecelendirmeleri takibine göre kararlı bir şekilde devam etmiş ve bu olumlu etkiler bilgisayarlı dikkat görevi üzerinde de gözlenmiştir.
Blume ve ark./2017 (3)	DEHB	DEHB (n=90)/ her bir grupta n= 30	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	15	dlPFC	Sanal gerçeklik (VR) ortamı uygulanmıştır.	VR ortamındaki fNIRS-NF ve EMG-BF eğitimlerinin DEHB'lu çocuklarda daha spesifik ve büyük etkiler oluşturabileceği belirlenmiştir. Çocukların okul performanslarının değerlendirilmesinde bu eğitim etkilerinin önemli olacağı da belirtilmiştir.

Araştırmacı/ Yıl (Kaynak)	Hastalık Türü	Toplam örnek sayısı (n)	fNIRS feedback sinyal (oksi-Hb veya deoksi-Hb)	Eğitim Seans sayısı	Hedef beyin bölgesi	Mental strateji	Temel sonuçlar
Hudak ve ark./2017 (4)	DEHB	DEHB (n=20)/ her bir grupta n=10	Oksi- Hb artma	8	Bilateral dlPFC/IFG	Sanal gerçeklik (VR) ortamı uygulanmıştır. NF boyunca yap/yapma (<i>go/no go</i>), n-geri (<i>n-back</i>) ve SSRT ön ve son testleri uygulanmıştır.	fNIRS-NF sonrası [HbO ₂] konsantrasyonunda artış ile eş zamanlı olarak yapma (<i>no go</i>) görevindeki komisyon hatalarında anlamlı azalmaya bağlı iyileşmeler gözlenmiştir. Bu anlamlı azalmalar davranışsal sonuçların hafifletilmesinde feedback parametreleri üzerindeki kontrolü sağlayabilme ile ilişkili bulunmuştur. NF uygulama ile SSRT reaksiyon süresi değişkeninde bir azalma saptanmıştır.
Marx ve ark./2015 (5)	DEHB	DEHB (n=27) /her bir grupta n=9	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	12	Bilateral dlPFC/IFG	Herhangi bir talimat verilmemiştir.	Öğretmenler ve ebeveynlerin değerlendirmesine göre, fNIRS-NF sonrası, DEHB semptomları azalmıştır. Bilgisayar temelli TAP sonucunda, NF sonrası anlamlı derecede iyileşmeler gözlenmiştir. DEHB semptom azalmalarında gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.
Mayer ve ark./2015 (14)	DEHB	DEHB (n=60) /her bir grupta n=20	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	30	PFC	EEG kayıtları sırasında, işitsel paradigmlar, işitsel yap/yapma görevleri, yürütücü görevler sırasında ise çalışma belleği, yap/yapma ve kelime akıcılığı uygulanmıştır.	fNIRS-NF yönteminin daha fazla zaman etkili kendi-kendine düzenleme tedavisi olduğu belirlenmiştir. DEHB özelliklerinin bireyin olgunlaşması ile değişebileceğini bu nedenle çocukluk çağındaki kişilerden oluşan popülasyona ait fNIRS-NF verilerinin DEHB araştırmaları üzerinde yalnızca sınırlı bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir.
Ehlis ve ark./2008 (21)	DEHB	DEHB (n=13) Sağlıklı (n=13)	Oksi- Hb artma Deoksi-Hb azalma	Bildirilmemiştir	Ventrolateral PFC	Klasik çalışma belleği (WM) görevleri (n- geri (<i>n-back</i>)) verilmiştir.	Özellikle “iki geri (2-back)” görev koşulu için fNIRS uygulaması ile DEHB’lu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre görev ilişkili [HbO ₂]’de artışın daha zayıf olduğu gösterilmiştir. Bu bulguya, DEHB’lu hasta grubunda omission hatalarında artışta eşlik etmiştir.
Balconi ve ark./2019 (11)	SZ	SZ (n=25)/ deney grubu (n=14), kontrol grubu (n=11)	Oksi- Hb artma	10	PFC	Psikolojik uyarılar (resim ‘değeri (<i>valence</i>)’ ve ‘uyarıma (<i>arousal</i>)’ ile gerçekleştirilmiştir.	Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, negatif resim uyarana yanıt olarak sağ taraftaki T2 grubunun [HbO ₂] seviyelerinin, pozitif resim uyarana yanıt olarak sol taraftaki T2 grubunun [HbO ₂] seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Fakat uyarılma için gruplar arasında anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Araştırmacı/ Yıl (Kaynak)	Hastalık Türü	Toplam örnek sayısı (n)	fNIRS feedback sinyal (oksi-Hb veya deoksi-Hb)	Eğitim Seans sayısı	Hedef beyin bölgesi	Mental strateji	Temel sonuçlar
Storchak ve ark./2019 (12)	SZ	SZ (n=1)	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	47	Bilateral posterior STG	AVH yaşadığı denemeler ve AVH yaşamadığı denemeler, AVH'ların başlamak üzere olduğunu hissettiğinde denemeler incelenmiştir. PANSS ve PSYRATS testleri uygulanmıştır.	Hastanın halüsinasyonları ve AVH'ları, fNIRS-NF seans sonrası azalmıştır. STG bölgesindeki nöral aktivite, AVH yaşadığı ve yaşamadığı denemeler sırasında aşağı doğru ([HbO2] azalma), AVH'ların başlamak üzere olduğunu hissettiğinde, yukarı doğru ([HbO2] artma) düzenlemiştir. AVH'ların hemen öncesinde hedef bölgedeki [HbO2] genliği sürekli artmıştır.
Ehlis ve ark./2018 (2)	SZ	SZ (n=3)	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	15	Bilateral posterior STG	Herhangi bir talimat verilmemiştir.	Nöral aktivitenin yukarı ([HbO2] artma) ve aşağı ([HbO2] azalma) düzenlenme oranına ait NF uygulamalarının, seanslar arasında başarılı şekilde büyük farklılıklar göstermesine karşın, bu tedavi başarı şansının %50 üstünde olmadığı gözlenmiştir.
Liu ve ark./2017 (22)	OSB	OSB (n=2) Sağlıklı (n=2)	Oksi- Hb artma	5	Frontal ve temporal yüz değerlendirme bölgeleri	Eğitim görevinde tekrarlanan şekilde, ev eşleştirme, yüz eşleme ve sürpriz ekran dönemleri uygulanmıştır.	fNIRS-NF eğitim sonrası, gerçek-FB alan katılımcılarda (özellikle OSB'lu da), sham-FB grubuna göre yüz tanıma performansında daha fazla iyileşme saptanmıştır.
Narita ve ark./2015 (23)	OSB	OSB (n=4)	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	2	Sol PFC	NF eğitim görevi boyunca çalışma belleği (WM), çalışmayan belleği değiştirme görevi, stroop testi, öz değerlendirme testi ve ruh hali testleri uygulanmıştır.	fNIRS-NF eğitimi süresince PFC'deki kan oksijenizasyonunda ve ilişkili görev performanslarında (çalışma belleği, Stroop görev performansı) anksiyete ve ruh halinde iyileşmeler gözlemlenmiştir.

AVH: İşitsel sözel halüsinasyonlar (*auditory verbal hallucination*); **DEHB:** Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu; **Deoksi-Hb:** deoksihemoglobün; **dIPFC:** dorsolateral prefrontal cortex; **EEG:** elektroensefalografi; **EMG-BF:** electromiyografi-Biyofeedback; **FB:** feedback; **fNIRS:** fonksiyonel yakın kızıl ötesi spektroskopisi (*functional near-infrared spectroscopy*); **IFG:** inferior frontal girus; **NF:** nörofeedback (*neurofeedback*); **Oksi-Hb:** oksihemoglobün; **OSB:** Otizm-spektrum bozukluğu; **PANSS:** pozitif ve negatif sendrom ölçeği (*positive and negative syndrome scale*); **PFC:** prefrontal cortex; **PSYRATS:** psikotik belirti değerlendirme ölçeği (*psychotic symptom rating scale*); **SAB:** Sosyal anksiyete bozukluğu; **SSRT:** dur- işareti tepki süresi (*stop signal reaction time*); **STG:** superior temporal girus; **SZ:** Şizofren; **TAP:** dikkat performans testi (TAP: *test battery for attentional performance*); **VR:** sanal gerçeklik (*virtual reality*); **WB:** çalışma belleği (*working memory*); **YB:** Yeme bozukluğu

2. Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB), sosyal ve/veya akademik işlevlerde eksikliklere yol açan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüselliklerin temel semptomları ile karakterize edilmektedir (5). fNIRS ölçümlerine dayalı çalışmaların çoğunda, farklı yürütücü işlev görevlerinde, DEHB'lu çocuklar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DEHB'nda prefrontal aktivitenin azaldığı (27-30), birkaç çalışmada ise DEHB'nda prefrontal aktivitenin arttığı (31,32) bildirilerek DEHB'nda prefrontal işlev bozukluğu gözlenmiştir (33). Dolayısıyla beyinde prefrontal korteks (PFC: *prefrontal cortex*) DEHB'nda önemli bir role sahiptir (5). Çalışmaların çoğu, spesifik lateralizasyon yada belirgin bilateral eksiklikler olmadığını ifade ederken (21,27,28), yalnızca iki çalışma bu bozuklukların belirgin bir şekilde sağ lateral prefrontal korteks ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (29,34). Ehlis ve ark. fNIRS ile işlem belleği görevi süresince, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DEHB'lu yetişkin bireylerin PFC'de, oksijenize hemoglobin konsantrasyonunda (oksihemoglobin) azalma ile DEHB'lu kişilerin işlem belleği görevinde zayıflamış performanslarının olduğunu saptamışlardır (21). Aynı sonuç, Negoro ve ark. tarafından renk-sözcük görevi süresince DEHB'lu çocuklarda inferior PFC için de gözlenmiştir (27). Dolayısıyla DEHB'lu çocuklarda yürütücü işlevler (EF: *executive functions*) ve davranışı iyileştirmek için anormal nörofizyolojik modelleri normalize etmenin amaçlanması gerektiği kabul edilmiştir (3). Bu nedenle fNIRS dayalı NF eğitimi, DEHB'lu çocuklarda davranışsal problemlerin nörofizyolojik bir korelasyon oluşturduğu varsayılan anormal beyin aktivitesini normalleştirmeyi hedeflemektedir (27) (Tablo1).

Ehlis ve ark. çalışmalarında, yukarıda ifade edilen DEHB'nun temelinde önemli bir role sahip olan PFC'ye odaklanarak, DEHB'lu hastalarda bilateral PFC'in yukarı (aktivasyon dönemi) ve aşağı (deaktivasyon dönemi) düzenlenmesini sağlamak için fNIRS-NF eğitim protokolünü uygulamışlardır. DEHB'lu çocuklarda (yaş aralığı:7-10) gerçekleştirilen bu pilot çalışmada, yalnızca 12 seans eğitimden sonra DEHB semptomlarında anlamlı derecede düzelmeler gözlenmiştir. Ayrıca, bu olumlu etkiler altı aylık takip süresinde (ebeveyn derecelendirmeleri) kısmen kararlı bir şekilde devam etmiş ve bu etkiler, bilgisayarlı dikkat görevi üzerindeki anlamlı düzelmeler ile birlikte gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada NF alanında gerçekleştirilecek gelişmelerin, özellikle fNIRS-NF eğitim senaryolarında, semptom-ilişkili düzelmeler üzerine odaklanılmasının, DEHB'nda tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir (2) (Tablo1).

Blume ve ark. çalışmalarında, klinik olarak DEHB tanısı almış çocukları, rastgele her bir grupta

30 çocuk olacak şekilde üç gruba ayırarak, bu çocuklara sanal gerçeklik (VR: *virtual reality*) ortamında fNIRS-dayalı NF, sanal gerçeklik (VR: *virtual reality*) ortamında elektromiyogram (EMG) dayalı biyofeedback (BF) veya iki boyutta (2D) fNIRS-dayalı NF eğitimlerini 15 seans uygulamışlardır. Dolayısıyla bu çalışmada, iki eğitim türü (VR'de fNIRS-NF ve VR'de EMG-BF) sanal gerçeklikteki sınıf ortamında gerçekleştirilmiştir. Böylece VR ortamındaki fNIRS-NF ve EMG-BF'in spesifik etkilerinin yanı sıra her iki eğitim türünde gözlenen yaygın etkilerin karşılaştırılması da hedeflenmiştir. Bu çalışmada, NF uygulaması öncesi ve sonrası altı aylık takip ile objektif olarak değerlendirilebilecek olan DEHB semptomları, kendi-kendine kontrol, yürütücü işlev (EF), yaşam kalitesi, okul performansı ve motor aktivite bileşenleri ebeveynler, öğretmenler ve çocuk raporları aracılığıyla ölçülerek değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularında, fNIRS-dayalı NF, bilateral dIPFC aktivite artışının artan oksihemoglobin ile aktivite azalışının ise azalan oksihemoglobin ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada DEHB'lu çocuklarda uygulanan NF eğitimlerinin etkinliği ile birlikte, bu eğitimlerin spesifik/sepesifik olmayan etkileri de tartışılmıştır. Bu tartışma sonucu, onlar 2D fNIRS-NF eğitimleri ile karşılaştırıldığında, VR sınıfı gibi doğal VR çevresinde fNIRS-NF ve EMG-BF eğitimlerinin DEHB'lu çocuklarda daha büyük etkiler oluşturacağını düşünmüşlerdir. Ek olarak bu çocukların okul performansları üzerinde VR çevresinde fNIRS-NF ve EMG-BF eğitimlerinin etkilerinin değerlendirilmesinin oldukça önemli olacağı da belirtilmiştir (3) (Tablo1).

Hudak ve ark. çalışmalarında, PFC aktivitesini düzenleme yeteneğini artırarak, okul çağındaki çocuklarda DEHB semptomlarını azaltma amacı taşıyan yeni bir NF uygulaması olan sanal bir sınıf ortamında (3) gerçekleştirilen fNIRS-dayalı frontal lobe NF yönteminin etkinliğini araştırmayı hedeflemişlerdir (4). Çalışmalarında oldukça dürtüsel genç yetişkinlerden oluşan fNIRS-dayalı frontal lob NF eğitimi alan deney grubu ve EMG-BF eğitimi alan kontrol gruplarına, iki hafta boyunca toplam sekiz eğitim seansları uygulamışlardır. Eğitim boyunca DEHB'lu bireylerin, baskın tepkinin ortaya çıkmasını ketleme becerisini ölçmeye duyarlı "yap/yapma (*go/no go*), n-geri (*n-back*) ve dur-işareti tepki süresi (SSRT: *stop signal reaction time*)'ni" içeren ön ve son testleri gerçekleştirilerek kaydedilmiştir. Çalışmanın bulguları, NF eğitimine dayalı deney grubunda, prefrontal [HbO₂] konsantrasyonunda artış ile eşzamanlı olarak, inhibitör işlevlerdeki görevi ifade eden "yapma (*no go*)" görevindeki komisyon hatalarında anlamlı bir azalmaya bağlı olarak önemli iyileşmeler olduğunu göstermiştir. Ancak ilginç olarak benzer etkiler, EMG- BF dayalı eğitimi alan kontrol grubunda gözlenmemiştir. Böylece bu çalışmada, elde edilen kendi-kendine

düzenleme (yani prefrontal oksijenizasyonu gösteren geri besleme parametresinin gönüllü kontrolü) yeteneği, nörokognitif sonuç üzerine prefrontal kendi-kendine düzenlemenin etkisi olarak öne sürülen inhibitör kontroldeki iyileşmeler ile ilişkili bulunmuştur. Çünkü onlar çalışmalarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, fNIRS-NF eğitimi sonrası “yapma (*no go*)” denemeleri sırasında sol dIPFC’in (NF eğitilmiş bölgenin bir parçası) arttığını, fakat gruplar (fNIRS-NF eğitimi alan deney grubu ve EMG-BF eğitimi alan kontrol grubu) arasında temel bir fark gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu durumun ise fNIRS-NF eğitimi öncesi deney grubunda azalan aktivite ile açıklanabileceğini ifade etmişlerdir (4). Bir çalışma belleği görevi sırasında, frontal bölgeler ve dil ile ilişkili beyin bölgeleri için yalnızca çok düşük (hissedilemeyecek) düzeyde azalmalar olduğunu bildiren Barth ve ark.’nın (35) çalışmaları ile uyumlu olarak, bu çalışmada da çalışma belleği görevi için herhangi bir NF etkisi bildirilmemiştir. Ayrıca, bu çalışma ile deney grubundaki (fNIRS-NF) bireylerin komisyon hatalarındaki anlamlı azalmanın (kontrol grubunda olmayan), davranışsal sonuçların hafifletilmesinde feedback kontrolünün öğrenilmesinin potansiyel önemini ifade eden feedback parametreleri üzerindeki kontrolü sağlayabilme yetenekleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu da saptanmıştır. Ek olarak, deney grubundaki bireylerde, SSRT’deki reaksiyon süresi değişkeninde bir azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma, muhtemelen frontal lob işlevinin güçlendirilmesi yoluyla dürtüsel davranışın azaltılmasında NF eğitim uygulamasının yararlı etkisini sergilemiştir. Klasik uygulanan NF eğitimine sanal gerçeklik (VR) eklenmesi, eğitim durumunun ekolojik (çevresel) geçerliliğini ve semptomla ilişkisini geliştirmenin bir yoludur, böylece edinilmiş becerilerin gerçek hayata olumlu yönde taşınmasını etkilemektedir (4) (Tablo1).

Marx ve ark. çalışmalarında, DEHB olan çocuklarda NF eğitiminin semptomlar üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla dIPFC hemodinamik beyin aktivitesindeki artış veya azalışı inceleyen fNIRS-NF, yavaş kortikal potansiyeller (SCP: *slow cortical potentials*) veya frekans bantlarındaki pozitif veya negatif kaymayı hedefleyen EEG-NF, kas aktivitesindeki artış veya azalışı inceleyen EMG-BF yöntemlerini kullanmışlardır. Bu NF eğitimlerinin her biri 12 seans olarak uygulanmış ve her bir grupta DEHB’lu çocukların (yaş aralığı: 7-10) semptomlarındaki değişimler 12 eğitim seansı öncesi ve sonrası olarak grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar ile gerçekleştirilmiştir. Kullandıkları fNIRS-NF eğitim protokolünde dIPFC içinde kan oksijenizasyon seviyesine bağlı (BOLD) yanıtı ölçmüştür. Çalışma bulgularında, fNIRS-dayalı dIPFC eğitiminin 12 seansından sonra, DEHB semptomlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Çünkü fNIRS-NF eğitim sonrasında

DEHB’lu çocukların bilgisayar temelli dikkat performans testlerinde (TAP: *test battery for attentional performance*) anlamlı derecede düzeltilmeler saptanmıştır. Her biri 12 seans olarak oluşan NF tedavi uygulamalarını (fNIRS-NF, EEG-NF, EMG-BF) içeren gruplar içinde karşılaştırma yapıldığında; seanslar sonrası, DEHB semptomlarındaki anlamlı azalmanın, öncelikle kontrol grubunda değerlendirilmeyen “yap/yapma (*go/no go*)” görevinin değerlendirildiği DEHB olan çocuklarda fNIRS-NF eğitiminde ve daha sonra benzer düzeltilmelerin EEG-NF ve EMG-BF uygulamalarında da gözlemlendiği belirlenmiştir. Böylece bu çalışmada, fNIRS-NF protokolünün, geleneksel EEG-NF protokolüne göre, DEHB için zamana göre etkin bir tedavi olabileceği düşüncesi ile potansiyel bir avantaja sahip olduğu ileri sürülmüştür. Öğretmen ve ebeveyn değerlendirmelerine göre, NF uygulaması ile DEHB grubu içinde DEHB puanları azalmıştır. DEHB ile ilişkili davranışsal semptomlar ve yaşam kalitesi (çocukların değerlendirilmelerine göre) üzerine NF uygulamasının bir etkisi olmamıştır. fNIRS-NF uygulaması ile DEHB grubunda, “yap/yapma (*go/no go*)” görevi, reaksiyon zamanları (RT: *reaction time*), RT’lerinin değişkenliği, komisyon hataları, dikkat performans testlerinde (TAP) grup içinde azalmalar saptanmıştır. Kontrol grubunda ise, NF uygulaması ile DEHB puanlarında anlamlı bir azalma saptanmamıştır. fNIRS-NF eğitimi ile ilişkili davranış semptomları ve yaşam kalitesi arasında temel farklılıklar gözlenmiştir. Fakat bu çalışmada, gruplar (fNIRS-NF, EEG-NF, EMG-BF) arasında, DEHB’nun temel semptomlarındaki azalmalarda anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Bu nedenle, fNIRS-NF eğitimi dikkat ve inhibitör kontrolü geliştirerek DEHB semptomlarının azalmasına neden olurken, bu eğitimin spesifitesi henüz kanıtlanamamış olup, DEHB için klasik EEG-NF veya yerleşmiş tedavilere göre herhangi bir avantaj sağladığına dair kesin deliller ortaya konulamamıştır (5) (Tablo1).

Mayer ve ark. çalışmalarında yetişkin DEHB’na sahip (hiperaktif veya dikkatsiz tip, veya kombine olarak) popülasyonda, NF’in iki türünün (yavaş kortikal potansiyel (SCP) feedback ve fNIRS-NF), nörofizyolojik parametreler ve semptomatoloji üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Ayrıca NF eğitimi öncesi nörofizyolojik parametrelerdeki sapmaları, ölçümlerin kararlılığını ve tedavi sonucunu değerlendirmek amacıyla aktif kontrol grubu olarak EMG-BF koşulu uygulanmış randomize olarak seçilmiş sağlıklı kontrol grubuna ait bireyler ile karşılaştırılma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada NF/BF tedavi yöntemlerinin sonuçları, 30 tedavi seansı (her bir seansı yaklaşık 40 dakika süren) boyunca ve altı aylık takip süresinden sonra değerlendirilmiş ve daha sonra bu iki biyofeedback tedavi yöntemlerinin (SCP-feedback ve fNIRS-NF)

etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma bulgularında, fNIRS-NF yönteminin daha fazla zaman etkili kendi-kendine düzenleme tedavisi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada, DEHB özelliklerinin bireyin olgunlaşması ile değişebileceği, bu nedenle çocukluk çağındaki kişilerden oluşan popülasyona ait fNIRS-NF verilerinin DEHB araştırmaları üzerinde yalnızca sınırlı bir etkiye sahip olabileceği ve ek olarak SCP ve fNIRS-NF yöntemlerinin karşılaştırılmalı incelenmesinin, yetişkinlerde DEHB için tedavi türleri ve etkileri üzerine literatüre değerli görüşler kazandıracak da ileri sürülmüştür (14) (Tablo1).

Ehlis ve ark. çalışmalarında, yetişkin DEHB'na sahip bireyler ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu sağlıklı kontrol grubuna, çalışma belleği n-geri (*n-back*) paradigmasının yerine getirilmesi boyunca çok kanallı fNIRS-NF eğitimi uygulamışlardır. Çalışma bulgularında, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DEHB'lu hastalarının ventrolateral PFC (çalışma belleği "n-geri (*n-back*)" görevinin yerine getirilmesi boyunca azalan aktivasyon gösteren beyin bölgesi) üzerine yerleştirilen NIRS kanallarında, görev ilişkili [HbO₂] konsantrasyon artışlarının azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgu, özellikle yüksek çalışma belleği yükünde "iki geri (*2-back*)'ye" sahip olan görev koşulu için belirgin bulunmuş ve bu bulguya DEHB'lu hasta grubunda omission hatalarında (dikkatin sürdürülmesindeki sorunlarla ilişkili atlama) artışa yönelik bir istatistiksel eğilim eşlik etmiştir. Başka bir deyişle analizler, özellikle "iki geri (*2-back*)" (gerçek çalışma belleği görevi) koşulu ve sağ-sol NIRS optik sensör cihazının anterior-inferior kısımlarında bulunan kanallar için (yani ventro-lateral PFC bölgeleri üzerinde bulunur) sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin [HbO₂] konsantrasyonundaki artışların DEHB'lu hastalarından daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak bu çalışmanın verileri, DEHB'lu hastalarında gözlenen PFC'deki işlev bozukluğu ve çalışma belleğindeki eksiklikleri ispatlamıştır (21) (Tablo1).

3. Yeme Bozuklukları

Gıda uyarı/alımı ve yeme bozuklukları (YB) bağlamında, fNIRS kullanımı göreceli olarak yeni bir uygulama alanıdır. Bu alanda yapılan çalışmalardan elde edilen başlıca bulgular, YB'lu hastalarda farklı bilişsel (*kognitif*) koşullar/uyaranlara bağlı olarak düşük frontal kortikal aktivasyon ve sağlıklı bireylerde farklı koşullar/uyaranlara (örn. gıda tadı, gıda aroması, koku gıda bileşenleri, beslenme/gıda bileşenlerinin yutulması ve gıda görüntüleri) bağlı olarak frontal ve temporal korteks üzerinde farklı aktivasyon modelleri içermesidir (36). Bugüne kadar YB'nun birkaç alt formu (AN: *anoreksiya nervoza*; BN: *bulimia nervoza*) fNIRS yöntemi ile araştırılmıştır (37-41). Bu çalışmalardan yalnızca bir çalışmada, AN'lı hastalarının görsel uyarana yüksek PFC aktivasyon yanıtı gösterdiği bildirilmiştir (37).

Diğer dört çalışmada (38-41) ve fMRI literatür (43) verilerinde, yiyeceği görmeye yanıt olarak, normal ve anormal yeme davranışları arasında bazı nöronal farklılıklar bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu nöronal farklılıklar, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında YB'lu hastalarda PFC, orbitofrontal korteks (OFC) ve frontotemporal bölgeleri içeren frontal bölgelerdeki görev ilişkili kan perfüzyonundaki farklılıklar olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, YB olan yetişkin ve ergen hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, YB ile ilgili davranışlar ile ilişkili olan daha küçük bölgesel hemodinamik değişiklikler gözlenmiştir (38-41, 43). Ayrıca, YB'na özgün davranışlar ve kişilik özellikleri ile ilişkilendirilen görevler sırasında, perfüzyonda bu bozukluğa özgün değişiklikler de saptanmıştır (9).

Sutah ve ark. çalışmalarında, YB olan ve olmayan katılımcılar arasında YB'larının semptomları ve kendi-kendine düzenlenmesi ile ilişkili prefrontal bölgenin işlev ve aktivitesini inceleyerek, YB'larının semptomatolojisini açıklığa kavuşturmayı amaçlamışlardır. Bu çalışmada, AN, BN ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan katılımcılara, fNIRS ile PFC [HbO₂] konsantrasyonu ölçümleri altında kendi-kendine düzenleme işlevlerini değerlendirmede; duyuşsal dikkat dağıtmada inhibitör süreci değerlendirmek için "işitsel dikkat dağıtıcı kelime akıcılığı görevi (WFT: *word fluency task*)" ve alışılmış davranış ve duyuş üzerine kendi-kendine düzenleme kontrolünü değerlendirmek için "kasıtlı kaybı olan taş-kağıt-makas (RPST_{loss}: *rock paper-scissors task loss*)" olmak üzere iki bilişsel (kognitif) görev uygulanmıştır. Çalışma bulgularında, BN'lı hastalarda performans düşüklüğü ve aşırı aktivasyona sahip prefrontal modeller gözlenmiştir. Prefrontal aktiviteler, hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde, görev performansı ile orta derecede negatif bir ilişki göstermiştir. BN grubunda, duyuş inhibisyonu görevi ve RPST_{loss} yoluyla WFT'deki bilişsel (*kognitif*) işlevlerin azaldığı görülmüş ve bu durumlara karakteristik prefrontal aktivitenin de eşlik ettiği saptanmıştır. Başka bir deyişle, BN'lı hastalarda kendi-kendine düzenleme ile ilişkili azalan bilişsel (*kognitif*) yetenekler ve karakteristik prefrontal aktivasyon modelleri, BN semptomları ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, BN'nın semptomları ile ilişkili prefrontal kendi-kendine düzenleme işlevinin yetersiz olduğunu ortaya koymuştur. BN grubuna ait sonuçlar, doğrudan gruplarda anlamlı farklılık göstermeyen fNIRS verileri yoluyla karakteristik bir aktivasyon modeli olarak prefrontal kan perfüzyonundaki değişikliklerin, anormal bilişsel (*kognitif*) işlevlere eşlik ettiğini ifade eden ikinci hipotezlerini desteklemiştir. Ek olarak, RPST_{loss}'da gözlenen hasta gruplarının (AN ve BN) prefrontal aktiviteleri, semptom ölçekleri ile pozitif ilişkili, sağlıklı kontrol grubunda ise orta derecede negatif ilişkili olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, YB'na sahip

hastalarının, kendi-kendine düzenleme ile ilişkili görev performanslarında görülen değişen bilişsel (*kognitif*) yeteneklere sahip olduğuna dair üçüncü hipotezlerini desteklemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, fNIRS yönteminde YB’nda kendi-kendine düzenleyebilme ile ilişkili olan PFC bölgesini incelemişler ve AN hastaları ile görevler sırasındaki performans veya perfüzyonda farklılıklar göstermeyen sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, BN hastalarında zayıf inhibisyonun, [HbO₂] değişiminin farklı modellerini gösterdiği ortaya konulmuştur. Böylece, dürtüsel ve kontrol eksikliği gibi genel tanımlanmış özelliklere sahip BN grubundaki hemodinamik değişikliklerin, bu gruptaki hastaların kendi-kendine düzenleme için gerekenden daha fazla çabayı yansıtabileceği, oysa AN grubunda ise hemodinamik değişikliklerin eksikliğinin ise kişilik özellikleri ve davranışlarını kontrol etme ve aşırı titiz davranmayı gösterebileceği ileri sürülmüştür (39). Bu araştırma, PFC’in, YB’nda NF için uygun bir hedef olduğunu ve düzenleme yönü (aşağı-düzenleme, yukarı-düzenleme) ile birlikte hedeflenen davranışsal yanıtın, muhtemelen farklı YB’ları arasındaki prefrontal bölgelerdeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (9).

Nagamitsu ve ark. çalışmalarında, çocukluk çağı AN’da bilişsel (*kognitif*) görev boyunca prefrontal hemodinamik değişiklikleri araştırmak için fNIRS’yi kullanarak hemoglobin ([Hb]) konsantrasyon değişikliklerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada, AN’lı (yaş ortalamaları: 14,2) ve sağlıklı kontrol grubunu (yaş ortalamaları: 14,3) oluşturan kız çocukları incelenmiştir. WFT görevi boyunca [Hb] için dalga formları incelendiğinde iki grup arasında fark bulunmasına rağmen, görev performansları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubunda, [total Hb] ve [oksi-Hb] artmış, fakat görevin başlangıcından sonra hemen azalmış ve görev bitiminden sonra ise dereceli olarak *baseline*-başlangıç seviyesine ulaşmıştır. AN hastalarında görev ve dinlenme dönemleri süresince [total Hb], [oksi-Hb] ve [deoksi-Hb]’nin değişmemiş veya az dalgalanmalar gösteren yanıt modelleri gözlenmiştir. Ayrıca AN grubunda, daha yüksek “Yeme Tutum Testi (EAT-26: *Eating Attitudes Test-26*)” skoru veren bireylerde, görev sırasında daha yüksek [oksi-Hb] gözlenmiştir. Fakat kontrol grubunda yüksek EAT-26 skoru veren bireylerde görev sırasında daha düşük [oksi-Hb] belirlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, AN’lı çocuklarda WFT görevi boyunca beyin kan hacmindeki (CBV: *cerebral blood volume*) değişiklikleri değerlendirmede, fNIRS kullanılmıştır. Çalışma bulgularında, AN’lı çocuklarda, CBV değişiminin karakteristik modelinin, bilişsel (*kognitif*) görev sürelerince, farklı nöral aktivasyon modelleri gösterebileceği ortaya konulmuştur. Dolayısıyla fNIRS görüntüleme yönteminin, diğer nöropsikiyatrik

bozukluklara sahip çocuklarda bilişsel (*kognitif*) görevlerin kortikal işlenmesini araştırma imkânı sağlayabileceği düşünülmektedir (38). Aynı araştırmacı grubunun diğer çalışmasında, AN’lı çocuklarda, vücut tipi, yüksek kalorili yiyecekler, anne ve çocuk arasındaki bağlanma gibi hastalığa özgü semptomları ortaya çıkaracak faktörlerin görüntülenmesi sırasında, AN hastalarının her bir görev boyunca CBV değişiklikleri yönünden prefrontal aktivasyonları, fNIRS ile araştırılmıştır. Bu çalışmada, AN (yaş ortalamaları: 14,4) ve sağlıklı kontrol (yaş ortalamaları: 14,3) gruplarını oluşturan kız çocukları incelenmiştir. Her iki grupta, her bir semptomu ortaya çıkaracak faktörlerin görüntülenmesi sırasında, CBV’nin arttığı gözlenmiştir. Fakat zayıf ve obez vücut tipleri ve yüksek kalorili yiyecek görüntülerini izlerken, prefrontal kan hacmi artışları açısından, çocukluk çağı AN grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Öte yandan, anne-çocuk bağlanma görüntüleri izlerken prefrontal kan hacmindeki artışları, çocukluk çağı AN grubunda, kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar AN grubunda prefrontal aktivasyonun, anne-çocuk arasındaki bağlanma görüntüleri ile ilişkili olabileceğini, fakat vücut tipi ve yüksek kalorili yiyecek görüntüleri ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Dolayısıyla anne ile bağlanma fotoğraflarının görüntülenmesinin, AN’lı bireylerin prefrontal bölgelerinin daha güçlü aktive olmasına neden olarak, çocukluk çağı AN patogenezinde bağlanma fonksiyonlarının önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Fakat vücut tipi ve yüksek kalorili yiyecek fotoğraflarının görüntülenmesinin, prefrontal bölgeleri daha az aktive etmesi de AN’nın temel özelliğini korumak için farklı beyin bölgelerinin önemli rollere sahip olabileceğini işaret etmektedir. Sonuç olarak bu çalışma, AN semptomlarının ortaya çıkmasını tetikleyici faktörlere bağlı olarak AN’lı çocuklarda prefrontal aktivasyon modellerinin farklılık gösterdiğini belirlemiştir. Bu nedenle araştırmacılar gelecek çalışmalarda çeşitli uyaranlar kullanarak fNIRS uygulamalarının, çocukluk çağı AN hastalığının bireysel bilişsel (*kognitif*) işlevlerinin belirlenmesini sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (37).

Suda ve ark. çalışmalarında, YB’nda klinik semptomlar ile ilişkili olan frontal lob disfonksiyonunu açıklamak için YB’nun fonksiyonel nörogörüntülemesi için uygun olan fNIRS kullanarak, bilişsel (*kognitif*) görevler (semptom-ilişkili görev değil) süresince frontal lob fonksiyonunu incelemeyi amaçlamışlardır. Bölgesel hemodinamik değişiklikler, fNIRS kullanılarak sözel akıcılık görevi (VFT: *verbal fluency task*) (harf versiyonlu) boyunca YB’lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda izlenmiş ve bu değişikliklerin klinik semptomlar ile ilişkileri EAT-26 ölçeği ile değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularında, sağ

frontotemporal ve bilateral orbito frontal bölgelerdeki hemodinamik değişiklikler, YB'na sahip grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca sağ frontotemporal bölgelerdeki hemodinamik değişiklikler, EAT-26'da beslenme eğilim puanları ile negatif ilişkiliyken, sol orbitofrontal bölgelerdeki değişikliklerin yeme kısıtlanması ve aşırı yeme puanları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. YB'nun klinik semptomlarının, sağ frontotemporal korteks ile ilişkili olan beslenme eğilimi ve sol OFC ile ilişkili yeme davranışı problemleri olmak üzere iki bileşenden oluştuğu düşünülmüştür. Ayrıca bu araştırma YB'lu hastaların sözel akıcılığının (VFT), sağlıklı kontrol grubundakilerden farklı olmadığı, fakat VFT frontal lob disfonksiyonu ve YB semptomlarını yansıttığını da göstermiştir (40).

Uehara ve ark. çalışmalarında, AN veya BN'lı kadın hastalar ve kontrol olarak sağlıklı kadın bireylerde, bilişsel (*kognitif*) görevler boyunca beyin oksijenizasyon değişikliklerinin karakteristiklerini belirlemek için, WFT görevi boyunca çok kanallı fNIRS yöntemini kullanarak, göreceli [HbO₂] ve [Hb] konsantrasyon artışlarını ölçerek, gruplar arasında karşılaştırmışlardır. WFT görevi süresince, YB olan hastalar, daha düşük prefrontal aktivasyon ve dereceli [HbO₂] artışı göstermiştir. Frontal'de YB'lu hastaların, görev süresince [Hb] konsantrasyonları azalmıştır. Onlar, oksijenizasyon değişikliklerindeki spesifik modellerin, CBV için daha az temin ve talebi gösterebileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, NIRS yönteminin, beyin oksijenizasyon değişikliklerini ölçmenin yanı sıra, YB'nun nörofizyolojik özelliklerini anlamada oldukça yararlı bilgi verdiği gösterilmiş olup, YB'lu çocuklarda hipofrontaliteyi kanıtlamak için gelecekte korteksin tümünün eş zamanlı ölçümlerini sağlayan NIRS uygulamalarına dayalı çalışmaların geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu ileri sürülmüştür (41).

Yukarıda ifade edilen çalışmalarda (37-41), YB'nun alt formlarına bağlı olarak görev ilişkili olarak farklı nöral bölgelerin aktive olduğu ve YB'nun alt formları ve semptomlarına göre farklı uyaranlara yanıt olarak değişen beyin oksijenizasyon modelleri sergilediği fNIRS yöntemi ile belirlenmiş olmasına rağmen, bu bozukluğun tedavisi ve semptomlarının giderilmesinde oldukça önemli olabileceği düşünülen fNIRS-NF eğitimine yönelik literatürde herhangi bir uygulamaya henüz rastlanılmamıştır. Bunun nedeninin, fNIRS-NF yönteminin sınırlı uzaysal (*spatial*) çözünürlüğe sahip olması dezavantajı ile YB'nun AN türünde yeterli bilgi sunamayabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü AN hastalarının beyinleri azalmış toplam gri madde hacmi ve artmış serebrospinal sıvı (BOS: beyin omurilik sıvısı) hacminden oluştuğundan, kafa derisi-korteks mesafesindeki artış nedeniyle sorun yaratabilmektedir (19,42). Ayrıca kafa derisindeki

periferel perfüzyon (örneğin sempatik uyarılma nedeni ile), fNIRS okumalarının güvenilirliğini de etkileyebilmektedir. YB'nda tedavi ve araştırma aracı olarak nörofeedback'in değerlendirilmesinde, fNIRS'in duyarlılığını etkileyen kortikal atrofi ve periferel perfüzyon derecesi üzerine araştırmalar da önem taşımaktadır (9). Fakat Li ve ark. çalışmalarında (44), YB ile ilişkili olduğu ifade edilen lateral OFC (lOFC) bölgesinin aktivasyonunu ve YB davranışını, fNIRS-NF eğitimi ile incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları ile, lOFC aktivasyonun bölgeye özgün düzenlenmesine fNIRS-NF yönteminin olarak sağlayabileceği ve davranış ile ilişkin alanları düzenleme potansiyeline sahip olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla fNIRS-NF eğitiminin, psikiyatrik hastalıklarda OFC fonksiyon bozukluklarını düzeltmede umut verici bir yöntem olabileceği öngörülmektedir (44). Bunun yanı sıra, literatürde EEG-NF, rtfMRI-NF uygulamalarının da YB tedavisini için kullanıldığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (9, 16, 17).

4. Şizofren

Şizofreni (SZ), sosyal ve ilişkisel fonksiyon bozukluğu ile akıl yürütme, duygular ve davranışları etkileyen kronik ve şiddetli seyreden önemli bir nöropsikiyatrik sendromdur. Emosyonel/sosyal regülasyon sırasında prefrontal ve frontal bölgeler, merkezi beyin bölgeleridir. SZ hastalarında, sağlıklı bireylere göre, bilişsel (*kognitif*) ve emosyonel görevler boyunca prefrontal aktivasyonun azalması nedeniyle fonksiyonel hipofrontalite (*hypofrontality*) gözlenmektedir (11). Bu noktadan hareketle, Doi ve ark., SZ'de önemli ölçüde bozulmuş olan PFC'deki emosyonel işleyişin niceliğinin belirlenmesinde, fNIRS'nin oldukça uygun olduğunu bildirmişlerdir (45). Ayrıca Watanabe ve ark. frontal bölgedeki [HbO₂] değerlerinin, sosyal uyum derecesi ve hastalık şiddetini yansıttığını göstermişlerdir (46). Aslında artmış frontal aktivasyonu olan SZ hastaları, daha düşük frontal aktivasyon yanıtları olanlardan sosyal olarak daha uyumlu bulunmuşlardır. Görüntüleme yöntemleri, hem bilişsel (*kognitif*), hem de emosyonel alanlarda SZ'de bozulmuş frontal ağlar (*network*) hakkında literatüre katkı sağlıyor olmasına rağmen (11), SZ tedavisini izlemedeki klinik uygulamalar hala uyumsuz sonuçlar sunmaktadır.

Balconi ve ark. SZ hastalarından oluşan pilot çalışmalarında, emosyonel regülasyonu iyileştirmek için prefrontal nöral aktivite üzerinde fNIRS-NF eğitiminin etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada, eğitim protokolü olarak üç farklı kısımdan oluşan nörofizyolojik değerlendirme uygulanmıştır. Öncelikle frontopolar bölgeyi kaplayan fNIRS yoluyla NF eğitim öncesi ve sonrası emosyonel süreç ile ilişkili olan frontal beyin aktivitesini araştırmak için pasif emosyon görevi boyunca başlangıç değerlendirmesi (T0) gerçekleştirilmiştir. Uyarıların verilmesi ile

birlikte, belirgin öznel emosyonel uyarılar değerlendirilmiştir. Daha sonra beş hafta boyunca uygulanan NF eğitim uygulamasının değerlendirilmesi (T1) sağlanmıştır. Bu uygulamayı takiben tedavi etkinliğini değerlendirmek için T0'da olduğu gibi ikinci bir değerlendirme (T2) gerçekleştirilmiştir. Deney grupları, iki dakikalık iki aralığa sahip yaklaşık 25 dakika süren 10 seanstan oluşan NF eğitimlerini tamamlamışlardır. Böylece üç farklı değerlendirmeden (T0, T1, T2) oluşan SZ hastaları randomize olarak deney ve kontrol grupları olarak iki gruba ayrılarak, her iki gruptaki hastalar için fNIRS-NF eğitiminin SZ hastaları üzerindeki olası etkileri karşılaştırılmıştır. Bu değerlendirmeler, pasif emosyonel görev boyunca fNIRS yoluyla hemodinamik parametrelerin kaydedilmesi ve psikolojik uyarılar (resim 'değeri (*valence*)' ve 'uyarılma (*arousal*)') ile gerçekleştirilen öznel (yalnız hasta tarafından algılanan) değerlendirmelerden oluşmuştur. Davranışsal sonuçlar her iki gruptaki hastaların hem T0 hem de T1'deki resimlerin 'değerini' belirleyebildiğini göstermiştir. Fakat negatif duyguların daha işlevsel bir şekilde yönetildiği iddiasının bir sonucu olarak yalnızca deney grubunda, negatif ve pozitif uyarıların T0'a kıyasla T2'de daha pozitif değerler aldığı gösteren anlamlı etkileşim etkisi açığa çıkarılmıştır. Çünkü analiz setlerinde, fNIRS-NF öncesi ve sonrası, beyin aktivasyonu üzerine gösterilen resim değerliğinin (*valence*) etkisi incelenmiş ve resim değerlik etkisi değeri, pozitif ve negatif uyarılar için artan beyin aktivitesine sahip olarak anlamlı bir etki gösterirken, nötr uyarılar için negatif bir etki göstermiştir. Analiz sonuçlarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem negatif resim uyarısına yanıt olarak sağ taraftaki T2 grubunun [HbO_2] seviyelerinin, hem de pozitif resim uyarısına yanıt olarak sol taraftaki T2 grubunun [HbO_2] seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Fakat uyarılma (*arousal*) için gruplar arasında anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, nötr olanlara kıyasla pozitif ve negatif resimler için T2'deki deney grubunda daha da belirgin olan frontal bölgeler üzerinde artmış [HbO_2] seviyelerini gösteren görüntü verileri ile paralel bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen ön veriler, emosyon süreci boyunca kendi-kendine düzenleme ve hastaların daha fazla farkındalık kazanmayı başarmasını sürdürmede, NF eğitiminin kullanımının faydalı olduğunu vurgulamaktadır (11) (Tablo1).

İşitsel sözel halüsinasyonlar (AVHs: *auditory verbal hallucinations*) SZ'nin temel semptomlarından biridir ve bu halüsinasyonlar beyin konuşma ile ilgili bölgesindeki artan aktivasyon ile ilişkilidir (47). Storck ve ark. bu semptomun azaltılmasını amaçlayan tedavi edici çalışmalarında, fNIRS-NF eğitimi kullanarak bilateral posterior superior temporal girus (STG)'un düzenlenmesini gerçekleştirmişlerdir. Bu eğitimde, SZ hastalarının mevcut olan AVH durumuna

uyarlanmış bir tedavi protokolü geliştirmişlerdir. Çalışmalarında, altı yıllık paranoid şizofreni öyküsü olan, saatte birkaç kez farklı sesler duyan, acı verici şekilde AVH'lar gören bir kadın hastayı incelemişlerdir (12). Geliştirdikleri NF uygulamasından önce, hasta 15 seans fNIRS-NF eğitiminden oluşan NF pilot çalışmasına (2) katılmış, fakat hastanın nöral aktivite düzenlenmesini öğrenmede başarısız olduğu gözlenmiştir. Eğitim seansları fronto-temporo-parietal alanları kapsayan iki prob seti ile sürekli dalga fNIRS sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sekiz denemeli ve her biri iki feedback (FB) (nöral aktivitenin basitleştirilmiş feedback'i) ve iki transfer (TR) (düzenleme performansının koşullu feedback'i olmayan) bloklarından (FB, TR, FB, TR dizaynı) oluşan toplam 47 seans olarak uygulanmıştır. Feedback sinyal, kayıt öncesi *baseline*-başlangıç ile ilişkili bilateral posterior STG'un ortalama [HbO_2] genliği (amplitüdü) olarak verilmiştir. İşitsel halüsinasyonların nöral bağlantılarına karşı koymak için hastaya, beklerken beyin aktivitesini yukarı düzenleyici, halüsinasyon yaşarken ise beyin aktivitesini aşağı düzenleyici talimatlar verilmiştir. Hasta yukarı düzenlemede başarısız olmuştur. Bununla birlikte genlikler (amplitüdü), seanslar boyunca sıfırdan önemli ölçüde farklı olmasa da, aşağı doğru düzenleme için öğrenme etkisi bildirilmiştir, başka bir deyişle seanslar boyunca aktivasyonda anlamlı azalmalar saptanmıştır. Ayrıca fNIRS-NF eğitimi boyunca halüsinasyonlar azalmış, semptomlar düzelmiştir. Çünkü, hasta AVH yaşadığı denemeler (halüsinasyon denemeleri) ve AVH yaşamadığı denemeler (halüsinasyon dışı denemeler) sırasında, hedef bölgedeki nöral aktiviteyi aşağı doğru ([HbO_2] azalma) düzenlemiştir. Hasta AVH'ların başlamak üzere olduğunu hissettiğinde ('yakında (*soon*)' denemeler), nöral aktiviteyi yukarı doğru ([HbO_2] artma) düzenlemiştir (12). 'Yakında (*soon*)' koşulu, STG içeren konuşma ile ilişkili bölgelerde AVH başlangıcından önceki deaktivasyonları göstermektedir (48). Ayrıca bu çalışmada 'pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS: *positive and negative syndrome scale*)' ve 'psikotik belirti değerlendirme ölçeği (PSYRATS: *psychotic symptom rating scale*)' içeren klinik değerlendirmelerden oluşan ilk NF seansından önce ön-test ve tüm seanslardan sonra son-test doldurulmuş ve yedi dakikalık fNIRS dinlenme durumu ölçümü gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın bulgularında, hastanın halüsinasyonları, 27. seanstan sonra net bir şekilde azalmıştır. Davranışsal verilerin analizi ile AVH'ların önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Başarılı 'yakında (*soon*)' denemeleri ve toplam 'halüsinasyon' denemeleri arasında negatif bir ilişki belirlenmiştir. Bu sonuç ise, 'yakında (*soon*)' durumundaki tüm başarılı düzenlemenin, semptomların azalmasından sorumlu olabileceğini göstermiştir. Çalışmada,

AVH'ların hemen öncesinde hedef bölgede [HbO₂] genliğinin (amplitüdü) sürekli artmasının, nöral aktivitenin telafisine yol açtığı ve halüsinasyonların ortaya çıkmasını engellediği düşünülmüştür. Ayrıca, fNIRS-NF eğitim süresi boyunca ve eğitimden sonra, semptomların öznel olarak azaldığı belirlenmiştir. İncelenen hastada, fNIRS-NF eğitiminden sonra seslerin kavramsallaştırılması değişmiştir. Çünkü bu hasta, NF eğitiminden önce halüsinasyonların dışardan oluştuğuna inanırken, NF eğitiminden sonra halüsinasyonları uyandıran kişi olduğunu varsaymıştır. Bu bilişsel (*kognitif*) değişikliğin, semptomlar üzerinde daha derin ve uzun vadeli bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma sonuçları, fNIRS-NF eğitiminin AVH'ları azaltmada ve ön-son dinlenme durum ölçümleri (başarılı ve başarısız NF denemeleri) arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıklarını gidermede, umut verici bir uygulama olduğunu, fakat bu etkileri genelleştirmek için SZ hastaları ile ilişkin kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir (12) (Tablo 1).

Benzer şekilde Ehliş ve ark. da çalışmalarında, SZ hastalarında AVH'lar üzerine fNIRS-NF eğitiminin etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır (2). Bu amaçla çalışmada, önceden tanımlanmış olan (49) ve yaygın olarak kullanılan AVH'ların nöral ilişkili olduğu STG aktivitesinin bilateral yukarı ve aşağı düzenlenmesini sağlayan protokol kullanılmıştır. Bu protokol, özellikle AVH'ların azalması olmak üzere klinik semptomların iyileşmesi ile sonuçlanabilen STG'taki nöral aktivasyonun aşağı-düzenlenmesinin ([HbO₂] azalma) öğrenilmesini desteklemektedir. Nöral aktivitenin hem yukarı hem de aşağı düzenlenmesinin yararlı olabileceğine dair kanıtlar olduğu için (50), bu çalışmada uygulanan NF eğitimi, her iki yöndeki düzenleme bloklarından oluşmuştur. Dolayısıyla Ehliş ve ark. 15 seanstan oluşan fNIRS-NF eğitim protokolünü paranoit şizofreni tanısı almış hastalara uygulamış ve bu hastalara ait ön verileri değerlendirmişlerdir. Bu çalışma bulgularında, yukarı ve aşağı düzenleme (yani aktivasyon ve deaktivasyon dönemleri) oranına ait NF uygulamalarının, seanslar arasında başarılı şekilde büyük farklılıklar göstermesine karşın, bu tedavi başarı şansının %50'nin üstünde olmadığı gözlenmiştir. Araştırmacılar tarafından çalışmada uygulanan NF protokolüne ilişkin çalışmanın iki farklı sınırlılığı ileri sürülmektedir. Bu sınırlılıklardan ilki, AVH'ların mevcut durumundan bağımsız olarak hastaların nöral aktivitelerini yukarı veya aşağı düzenlemeleri gerektiğini belirledikleri ve böylece öğrenmenin AVH belirtilerinin görülmesi ile ilişkili olmadığı zamanı belirleyen NF protokolü uygulanabilmesi gerekliliğidir. Diğer sınırlılık ise bu protokolda, AVH'ların oluşumu ve algılanması ile ilgili nöral bağlar arasındaki ayrımın yapılmamış olmasıdır. Böylece onlar, gelecekte uygulanması hedeflenen eğitim protokolleri için, bu protokollerin daha çok

bireye özgün yaklaşımlara yönelik olmasının gerekliliğini ileri sürmüşlerdir (2) (Tablo 1).

5. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm-spektrum bozukluğu (OSB), DSM-5 (Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısı) tanı ölçütlerine göre, sosyal etkileşim ve iletişimde eksiklikler ve sınırlayıcı davranışlar ile karakterize edilen heterojen bir nörogelişimsel bozukluktur. Bu bozukluklar genellikle erken çocukluk dönemlerinde ortaya çıkmakta, kronik olma eğiliminde olarak etkilenen bireyin yaşamı boyunca önemli zorluklar ile ilişkili bulunmaktadır. OSB'nun temel semptomlarına yönelik çeşitli psikofarmakolojik ve davranışsal tedavi seçenekleri bulunmasına rağmen, bu tedavi yaklaşımlarının bazen istenmeyen yan etkileri ve riskleri gözlenmektedir. Bu nedenle son yıllarda nörofeedback uygulamaları, OSB olan çocuklarda girişimsel olamayan bir müdahale olarak artan şekilde ilgi odağı olmaya başlamıştır (22,51,52). Ayrıca girişimsel olmayan fNIRS görüntüleme yönteminin OSB'lu bireylerin işlevsel aktiviteleri süresince beyinlerindeki hemodinamik değişikliklerin tanımlanmasında önemli bilgiler sunduğu bilinmektedir (53,54). Bu nedenle NF yaklaşımı ve fNIRS'den elde edilen potansiyel biyobelirteçlerin kombinasyonuna dayanan fNIRS-NF eğitimi, tedavi edici bir müdahale olarak yeni ve gelişen bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (54).

Yüz işlemede bozulma, OSB olan bazı bireylerde sosyal işlev bozukluklarına katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle Liu ve ark., OSB'nun olası tedavisi olarak fNIRS-NF eğitimi kullanmayı amaçladıkları çalışmalarında, otizmlilerde yüz-tanım eğitiminin etkilerini arttırmak için görev temelli [HbO₂]'nin kendine düzenlenmesine dayalı fNIRS-NF yaklaşımını uygulamışlardır. Bu çalışmada, iki OSB tanılı ve iki tipik olarak gelişen (TD: *typically developing*) sağlıklı olmak üzere toplam dört ergenden oluşan katılımcıların beyin aktiviteleri ve davranışsal performanslarını araştırma amaçlı olarak, bu katılımcılara gizli (örtük) olarak verilen yüz tanıma eğitim programı uygulanmış ve bu uygulama sonucu alınan ilk veriler değerlendirilmiştir. Bu katılımcılardan OSB'lu ve TD'li toplam iki bireye gerçek feedback (*real-FB*) verilirken, diğer ikisine sahte feedback (*sham-FB*) uygulanmıştır. Çalışma bulgularında, beş eğitim seansı sonrası gerçek-FB alan katılımcılarda (özellikle OSB'lu olanda), sham-FB grubuna göre yüz tanıma performansında daha fazla davranışsal gelişme gözlenmiştir. Bu sonuca göre OSB'lu çocuklarda fNIRS-NF eğitiminin tedavi edici etkileri arttırabileceği ileri sürülmüştür. Fakat bu çalışmada, sham feedback alan hastalarda da yüz tanıma gelişmeler saptanmıştır (22) (Tablo 1). Bu sonuçların sadece olgu temelli olması nedeniyle istatistiksel analize izin vermemesi ve daha fazla popülasyon verilerine dayalı gerçekleştirilecek

klirik araştırmalar için bir ön veriler olarak değerlendirilebileceği göz önüne alınmalıdır.

Benzer şekilde Narita alışmasında, OSB olan bireylerde fNIRS-NF yöntemini kullanarak, PFC aktivitesinin kontrolünü sağlamayı amaçlamıştır. Bu çalışmada fNIRS-NF eğitimi, OSB olan hastaya her bir seansı yedi denemeden oluşan iki seans şeklinde uygulanmıştır. Dokuz ay boyunca 14 eğitim sonrasında, görev süresince vakaların PFC'deki [HbO₂] seviyelerinde artma eğilimi gözlenirken, dinlenim durumundaki [HbO₂]'de azalma eğilimi saptanmıştır. [HbO₂] ve [Hb]'in zamansal değişime (dt) göre grafiyi çizilerek, NF'deki kendi-kendine uyarılmaya yanıt olarak, PFC kan oksijenizasyonunda kısmen iyileşme olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, NF eğitimi ve kontrol takip süreleri boyunca, çalışma belleği ve çalışmayan belleği değiştirme görevi, stroop testi, öz değerlendirme testi ve ruh hali testlerinin ortalama değerlerinin iyileşmiş olduğu da ortaya konulmuştur (23).

Yukarıdaki çalışmaların (22,23) yanısıra, fNIRS'nin pragmatik uygulamasında, fNIRS-NF eğitiminin teknik olarak gelişmemiş olması, hemodinamik veriler için standardize analizlerin eksikliği, OSB gelişimi için yüksek risk taşıyan bebeklerden elde edilen biyobelirteç eksikliği gibi bazı problemlerin olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle, öncelikle OSB tanı ve tedavisi için kabul edilebilir doğrulukta uygun fizyolojik biyobelirteçleri keşfetmek ve klinik ortamdaki güvenilirliklerini iyileştirmeye çaba gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Tüm bu çabaların, OSB'nun gelecekteki tedavi edici müdahalelerde rol oynayarak fNIRS'ne dayanan bir nörofeedback tekniğinin geliştirilmesini destekleyeceği düşünölmektedir (54).

SONUÇ

Literatürdeki güncel araştırmalar incelendiğinde, fNIRS-NF eğitiminin bazı nöropsikiyatrik bozuklukların (sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, yeme bozuklukları, şizofren, otizm spektrum bozukluğu) tedavisinde ve klinik yönetiminde (hastalık semptomlarının giderilmesi

ve/veya hafifletilmesinde) gelecekte oldukça önemli bir yere sahip olabileceği ve alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği düşünölmektedir. Çünkü bu araştırmalar, normal davranışsal, patolojik, psikiyatrik ve nörolojik koşulları düzenlemek için uygulanabilirliğe sahip fNIRS-NF eğitimi ile birey/hastanın nöropsikiyatrik bozukluk türüne özgün farklı kortikal beyin bölgelerinden gelen hemodinamik sinyallerini kendi-kendine düzenleyebileceğini göstermiştir. Bilimsel araştırmalar ve klinik uygulamalar için fNIRS-NF eğitimi, diğer NF uygulamalarına göre, nöropsikiyatrik bozukluk türüne özgü lokalize beyin bölgesini daha net hedefleyebilmesi, göreceli olarak düşük maliyetli olması, kullanımının kolay olması, hareket artefaktlarına karşı daha sağlıklı ölçümler vermesi, yüksek zamansal (*temporal*) çözünürlüğe sahip olması, ihtiyaç duyulduğunda tekrar edilebilme imkanı vermesi gibi avantajlara sahiptir. Fakat bu NF eğitiminin, subkortikal beyin bölgelerinin eğitilmesini önleyen düşük uzaysal (*spatial*) çözünürlüğe ve fNIRS okumalarının güvenilirliğinin kafa derisindeki periferel perfüzyonu etkileyebilmesi dezavantajlarına sahip olması nedeni ile yeme bozuklukları gibi bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda sınırlı kullanımı nedeniyle, bu problemlerin gelecek çalışmalar ile aşılmasına ihtiyaç duyulduğu görölmektedir. fNIRS-NF eğitiminin uzun vadeli kalıcı olabilecek klinik faydalarının sağlanabilmesi, her bir nöropsikiyatrik bozukluğun nörofizyolojik, nöropsikolojik, nörokognitif ve davranış temellerine dayalı olarak incelenebilmesi, birey/hastaya özgün tanımlanmış net NF eğitim protokollerinin belirlenebilmesi, bu eğitiminin spesifik olmayan etkilerinin (psikolojik/placebo etkisi) değerlendirilebilmesi, hastalık ile ilişkili beyin-davranış mekanizmalarına dayalı olarak tüm beyin ağlarına (*network*) özgün NF tedavi etki mekanizmaları ve etki sürelerinin tanımlanabilmesi için daha fazla vaka ve uygun kontrol grupları içeren, farklı uyaranlar/görev uygulamaları ve farklı ortamların (sanal gereklilik ortamı vb) etkilerinde daha geniş çaplı araştırmalar yapılması hedeflenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Macnab A. Biomedical applications of near infrared spectroscopy. In Barth A, Haris PI, eds. Biological and Biomedical Infrared Spectroscopy, Amsterdam, Netherlands: IOS Press, 2009; 2:355–402.
2. Ehlis AC, Barth B, Hudak J, et al. Near-infrared spectroscopy as a new tool for neurofeedback training: applications in psychiatry and methodological considerations. Jpn Psychol Res. 2018; 60 (4):225–41.
3. Blume F, Hudak J, Dresler T, et al. NIRS-based neurofeedback training in a virtual reality classroom for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017; 18:41.
4. Hudak J, Blume F, Dresler T, et al. Near-infrared spectroscopy-based frontal lobe neurofeedback integrated in virtual reality modulates brain and behavior in highly impulsive adults. Front Hum Neurosci. 2017; 11:425.
5. Marx AM, Ehlis AC, Furdea A, et al. Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study. Front Hum Neurosci. 2015; 8:1038.

6. Kober SE, Wood G, Kurzman J, et al. Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback. *Biol Psychol.* 2014; 95:21–30.
7. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke.* 2013; 44 (4):1091–8.
8. Okumura Y, Kitaa Y, Omori M, et al. Predictive factors of success in neurofeedback training for children with ADHD. *Dev Neurorehabil.* 2019;22(1):3-12.
9. Bartholdy S, Musiat P, Campbell IC, et al. The potential of neurofeedback in the treatment of eating disorders: a review of the literature. *Eur Eat Disord Rev.* 2013; 21 (6): 456–63.
10. Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, et al. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage.* 2014; 85(1):498-507.
11. Balconi M, Vanutelli ME. Neurofeedback intervention for emotional behavior regulation in schizophrenia: new experimental evidences from optical imaging. *NeuroRegulation.* 2019; 6(2):71-80.
12. Storchak H, Hudak J, Haeussinger FB, et al. Reducing auditory verbal hallucinations by means of fNIRS neurofeedback—a case study with a paranoid schizophrenic patient. *Schizophr Res.* 2019; 204:401-3.
13. Kimmig AS, Dresler T, Hudak J, et al. Feasibility of NIRS-based neurofeedback training in social anxiety disorder: behavioral and neural correlates. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126(9):1175-85.
14. Mayer K, Wyckoff SN, Fallgatter AJ, et al. Neurofeedback as a nonpharmacological treatment for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16:174.
15. Bahadır A. Travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde EEG-dayalı nörofeedback yönteminin kullanımı. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg.* 2020;10(1):123-30.
16. Imperatori C, Mancini M, Marca GD. Feedback-based treatments for eating disorders and related symptoms: a systematic review of the literature. *Nutrients.* 2018; 10:1806.
17. Dalton B, Campbell IC, Schmidt U. Neuromodulation and neurofeedback treatments in eating disorders and obesity. *Curr Opin Psychiatry.* 2017; 30(6):458-73.
18. Thibault RT, Lifshitz M, Raz A. The self-regulating brain and neurofeedback: experimental science and clinical promise. *Cortex.* 2016; 247-61.
19. Ehlis AC, Schneider S, Dresler T, et al. Application of functional near-infrared spectroscopy in psychiatry. *Neuroimage.* 2014; 1: 478–88.
20. Leff DR, Orihuela-Espina F, Elwell CE, et al. Assessment of the cerebral cortex during motor task behaviours in adults: a systematic review of functional near infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *Neuroimage.* 2011;54(4):2922–36.
21. Ehlis AC, Bähne CG, Jacob CP, et al. Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res.* 2008; 42(13): 1060– 7.
22. Liu N, Cliffer S, Pradhan AH, et al. Optical-imaging-based neurofeedback to enhance therapeutic intervention in adolescents with autism: methodology and initial data. *Neurophotonics.* 2017; 4(1):011003.
23. Narita N. Application of NIRS as a non-invasive and supportive tool for autism spectrum disorders. *Trans Jpn Soc Med Biol Eng.* 2015; 53(Supplement):366-8.
24. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century *Dialogues.* *Clin Neurosci.* 2015; 17(3):327–35.
25. Havranek M, Volkart F, Bolliger B, et al. The fear of being laughed at as additional diagnostic criterion in social anxiety disorder and avoidant personality disorder. *Plos One.* 2017; 12(11): e0188024.
26. Morrison AS, Heimberg RG. Social anxiety and social anxiety disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9:249–74.
27. Negoro H, Sawada M, Iida J, et al. (2010). Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2010; 41(2):193–203.
28. Inoue Y, Sakihara K, Gunji A, et al. Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study. *NeuroReport.* 2012;23(2):55–60.
29. Xiao T, Xiao Z, Ke X, et al. Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. *PLoS One.* 2012; 7:e46569.
30. Matsuda G, Hiraki K. Sustained decrease in oxygenated hemoglobin during video games in the dorsal prefrontal cortex: a NIRS study of children. *Neuroimage.* 2006; 29(3):706–11.
31. Weber P, Lütsch J, Fahrenstich H. Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *J Dev Behav Pediatr.* 2005; 26(2):105–11.
32. Jourdan-Moser S, Cutini S, Weber P, et al. Right prefrontal brain activation due to Stroop interference is altered in attention-deficit hyperactivity disorder: a functional near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res.* 2009;173(3):190–5.
33. Vanderwert RE, Nelson CA. The use of near-infrared spectroscopy in the study of typical and atypical development. *Neuroimage.* 2014;85(1):264–71.

34. Yasumura A, Inagaki M, Hiraki K. Relationship between neural activity and executive function: an NIRS study. *ISRN Neurosci*. 2014; 734952.
35. Barth B, Strehl U, Fallgatter AJ, et al. Near-infrared spectroscopy based neurofeedback of prefrontal cortex activity: A proof-of-concept study. *Front Hum Neurosci*. 2016;10: 633.
36. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage: Clinical*. 2015; 8:1-31.
37. Nagamitsu S, Yamashita F, Araki Y, et al. Characteristic prefrontal blood volume patterns when imaging body type, high-calorie food, and mother–child attachment in childhood anorexia nervosa: a near infrared spectroscopy study. *Brain Dev*. 2010; 32 (2): 162–7.
38. Nagamitsu S, Araki Y, Ioji T, et al. Prefrontal brain function in children with anorexia nervosa: a near-infrared spectroscopy study. *Brain Dev*. 2011; 33 (1): 35–44.
39. Sutoh C, Nakazato M, Matsuzawa D, et al. Changes in self-regulation-related prefrontal activities in eating disorders: a near infrared spectroscopy study. *PLOS One*. 2013; 8 (3): e59324.
40. Suda M, Uehara T, Fukuda M, et al. Dieting tendency and eating behavior problems in eating disorder correlate with right frontotemporal and left orbitofrontal cortex: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2010; 44 (8): 547–55.
41. Uehara T, Fukuda M, Suda M, et al. Cerebral blood volume changes in patients with eating disorders during Word fluency: a preliminary study using multi-channel near infrared spectroscopy. *Eat Weight Disord*. 2007; 12 (4): 183–90.
42. Van Den Eynde F, Suda M, Broadbent H, et al. Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Eur Eat Disord Rev*. 2012; 20(2): 94–105.
43. García-García I, Narberhaus A, Marqués-Iturria I, et al. Neural responses to visual food cues: insights from functional magnetic resonance imaging. *Eur Eat Disord Rev*. 2013; 21 (2): 89–98.
44. Li K, Jiang Y, Gong Y, et al. Functional near-infrared spectroscopy-informed neurofeedback: regional-specific modulation of lateral orbitofrontal activation and cognitive flexibility. *Neurophoton*. 2019; 6(2):025011.
45. Doi H, Nishitani S, Shinohara K. NIRS as a tool for assaying emotional function in the prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7:770.
46. Watanabe Y, Urakami T, Hongo S, et al. Frontal lobe function and social adjustment in patients with schizophrenia: near-infrared spectroscopy. *Hum Psychopharmacol*. 2015; 30(1): 28–41.
47. Allen P, Modinos G, Hubl D, et al. Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophr Bull*. 2012; 38(4): 695–703.
48. Diederer KJM, Neggers SFW, Daalman K, et al. Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(4): 427–35.
49. McCarthy-Jones S. *Hearing voices: The histories, causes and meanings of auditory verbal hallucinations*. New York, NY: Cambridge University Press. 2012a.
50. McCarthy-Jones S. Taking back the brain: Could neurofeedback training be effective for relieving distressing auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2012b; 38(4):678–82.
51. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, et al. A systematic review of the diagnostic stability of Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6(1):345-54.
52. Worley JA, Matson JL. Comparing symptoms of autism spectrum disorders using the current DSM-IV-TR diagnostic criteria and the proposed DSM-V diagnostic criteria. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6(2):965-70.
53. Liu T, Liu X, Li Y, et al. Assessing autism at its social and developmental roots: A review of Autism Spectrum Disorder studies using functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2019; 185:955-67.
54. Zhang F, Roeyers H. Exploring brain functions in autism spectrum disorder: A systematic review on functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *Int J Psychophysiol*. 2019; 137:41-53.