

ISSN 1309-9833  
e-ISSN 1308-0865



# Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 13

Sayı/No: 2

Mayıs/May 2020

#### Sahibi

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

#### Baş Editör

Dr. Selçuk Yüksel

#### Baş Editör Yardımcısı

Dr. Eylem Değirmenci

#### Bölüm Editörleri

Dr. Güzin Fidan Yaylalı

Dr. Nida Kaçar

Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir

Dr. Çağdaş Erdoğan

Dr. Süleyman Demir

Dr. S.Erkan Alataş

Dr. Gülfizar Varma

Dr. Ebru Nevin Çetin

Dr. Melek Bor Küçükataş

Dr. Nilay Şen Türk

Dr. Nuray Akkaya

Dr. Ali Ersin Zümrütbaş

Dr. Eylem Değirmenci

Dr. Murat Özban

Dr. Duygu Herek

Dr. Harun Reşit Güngör

Dr. Bayram Özhan

Dr. Tuğba Sarı

Dr. Samet Yılmaz

Dr. Gökhan Ozan Çetin

#### Yayın/ Danışma Kurulu

Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Eylem Değirmenci, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Güzin Fidan Yaylalı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Zeynep Birsin Özçakar, Ankara Üniversitesi, Ankara

Dr. Ali Ersin Zümrütbaş, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

#### Yayın Koordinatörü

Dr. Eylem Değirmenci

#### Sekreter

Bil.İşl. Kutsel Onaç

Memur Burcu Ateş

#### İngilizce Redaktör

Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

#### Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

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

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

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



## İÇİNDEKİLER - CONTENTS

### Araştırma Makaleleri - Research Articles

#### **A bout of upper body wingate anaerobic power and capacity test alters blood rheology in untrained individuals** 248-256

*Tek seans uygulanan üst ekstremitte wingate anaerobik güç ve kapasite testi sedanter bireylerde kan reolojisini değiştirir*

Fatma Ünver, Emine Kılıç Toprak, Bilal Utku Alemdaroğlu, Özgen Kılıç Erkek, Yasin Özdemir, Burak Oymak, Vural Küçükataş, Ahmet Baki Yağcı, Melek Bor Küçükataş

#### **Bir üniversite hastanesi dahiliye polikliniğine başvuranlarda sağlık okuryazarlığı düzeyi ve ilişkili etmenler** 258-266

*Health literacy level and associated factors in internal medicine polyclinic of a university hospital*

Nevzat Atalay Çelikyürek, Nurhan Meydan Acımış, Betül Özcan

#### **Akut romatizmal ateş tedavisinde aspirine bağlı hepatotoksisitenin değerlendirilmesi** 268-274

*Evaluation of aspirin-induced hepatotoxicity in the treatment of acute rheumatic fever*

Münevver Yılmaz, Dolunay Gürses

#### **Ateş nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi** 276-283

*The aim of this study was to evaluate the data of patients hospitalized for fever, to investigate the causes of fever and to review the current situation*

Işıl Deniz Alırcı, Esragül Akıncı, Sevil Alkan Çeviker

#### **Determination of biological variation components and quality specifications for serum thyrotropin** 284-289

*Serum tirotropin için biyolojik varyasyon bileşenleri ve kalite spesifikasyonlarının belirlenmesi*

Müjgan Ercan Karadağ, Emiş Deniz Akbulut, Adnan Kirit

#### **Bir tıp fakültesi 1. ve 3. sınıf öğrencilerinde sosyal medyadaki gelişmeleri kaçırma korkusu ve ilişkili faktörler** 291-302

*The fear of missing out on social media among the first and third grade students of a medical faculty and related factors*

Betül Akbay, Havva Kasal, Caner Özdemir, Nurhan Meydan Acımış, Ahmet Ergin

#### **Bir Tıp Fakültesi'nde internlerin ve araştırma görevlisi hekimlerin çocuk hakları konusundaki bilgi, tutum ve davranışları** 303-310

*Knowledge, attitudes and behaviors of medical residents and interns about children's rights*

Ahmet Ergin, Betül Akbay, Rabia Melis Gündoğan

**Üçüncü basamak hastanede 4 yıl süreli mavi kod acil durum protokolü analizi** 311-319

*A 4-year analysis of code blue emergency protocol in a tertiary care hospital*

Selçuk Kayır, Arzu Akdağlı Ekici, Güvenç Doğan, Özgür Yağan, Cihangir Doğu, Serhat Özçiftçi, Ali Kemal Erenler

**Sağlık çalışanlarının şiddet algısı, şiddete uğrama ve şiddetten etkilenme durumları** 321-329

*Perception of violence and being affected by violence in health workers*

Bengü Yücens, Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu

**Do teachers know up-to-date basic life support? A field survey in Amasya** 331-339

*Öğretmenler güncel temel yaşam desteğini biliyor mu? Amasya'da bir alan araştırması*

Kenan Gümüş, Seval Keloğlan, Nurhan Doğan, Aslı Yılmaz, Gamze Fışkın, Merve Yurttaş

**Kadınlarda metabolik sendromun alternatif prediktörleri** 341-349

*Alternative predictors of metabolic syndrome in women*

Yusuf Bozkuş, Umut Mousa, Nazlı Kırnıp, Özlem Turhan İyidir, Lala Ramazanova, Aslı Nar, Neslihan Başçıl Tütüncü

**Tıp fakültesi öğrencilerinin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi** 351-356

*Evaluation of knowledge and attitudes of medical faculty students about breast cancer and self breast examination*

Sevda Yılmaz, Nilüfer Emre, Muhammed Raşid Aykota

**Manyetik rezonans görüntüleme için uygulanan sedasyonun çocuklardaki etkinliği ve güvenilirliği** 357-362

*The efficacy and safety of sedation in children who undergone magnetic resonance imaging*

Halil Kocamaz, Mehmet Ali Taş

**Over Kanserli Hastalardaki ERCC1 ve ABCB1 gen polimorfizminin platin ve taksan tedavisine yanıt ile ilişkisi** 363-367

*Relationship of ERCC1 and ABCB1 gene polymorphisms with response to platinum and taxane therapy in patients with ovarian cancer*

Atike Gökçen Demiray, Arzu Yaren, Aydın Demiray, Burcu Yapar Taşköylü, Serkan Değirmencioğlu, Gamze Gököz Doğu, Hakan Akça

**Endometriosis at the incision site after cesarean procedure** 369-372

*Sezaryen sonrası kesi yerinde saptanan endometriozisler*

Aylin Hande Gökçe, Atakan Özkan, Feridun Suat Gökçe



**Üç yaş ve öncesi konuşma gecikmesi nedeniyle çocuk psikiyatri polikliniklerine başvuran çocukların tanı ve klinik özelliklerine ilişkin bir izlem çalışması** 373-384

*A follow-up study on the diagnostic and clinical features of 3 years old and younger children presenting to child psychiatry outpatients with speech delay*

Bürge Kabukçu Başay, Damla Tezer

**Kliniğimizde yapılan vaskülarize serbest doku nakillerinin irdelenmesi** 385-391

*Examination of vascularized free tissue transfers performed in our clinic*

Ramazan Hakan Özcan, Başak Karasu

**Unilateral approach for bilateral microdecompression in lumbar stenosis: the detailed assessment of clinical, functional and radiological changes** 393-402

*Lomber dar kanalda iki taraflı mikrodekompresyon için tek taraflı yaklaşım: klinik ve radyolojik değişikliklerin detaylı araştırılması*

İsmail İştemen, Ali Arslan, Ali İhsan Ökten, Semih Kıvanç, Kemal Alper Afşer, Vedat Açık, Emre Bilgin

**Assessment of diagnostic value of 'Human Epididymis Factor 4 (HE4)' in women with adnexal masses** 403-413

*Adneksiyel kitlesi olan kadınlarda Human Epididimis Faktör (HE-4)' ün diagnostik değerinin belirlenmesi*

Derya Kılıç, Mehmet Hakan Yetimalar, Mehmet Köseoğlu, Gülcan Sağlam

**Akromegali hastalarında benign ve malign tümör sıklığı** 415-423

*Malign and benign tumor frequency in patients with acromegaly*

Nusret Yılmaz, Gökhan Tazegül, Ramazan Sarı, Hasan Ali Altunbaş, Mustafa Kemal Balcı

**Olgu Sunumu - Case Report**

**Tanısı FDG PET-BT ile konan erken evre Takayasu arteriti olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi** 425-429

*An early stage Takayasu arteritis case diagnosed with FDG PET-CT and review of the literature*

Nagehan Didem Sarı, Gülşen Yörük, Gülhan Eren

**Multiple miyeloma sekonder MPGN nedeniyle son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişen bir olgu sunumu** 431-434

*A case report of a patient with end stage chronic renal failure due to MPGN secondary to multiple myeloma*

Açelya Gökdeniz Yıldırım, Belda Dursun, Murat Yaşar Taş, Nilay Şen Türk,

**Acute gangrenous cholecystitis** 435-437

*Akut gangrenöz kolesistit*

Furkan Ufuk, Muhammed Rasit Aykota, Sevda Yılmaz

**Ovarian atypical proliferative (Borderline) Brenner tumor** 439-443

*Overin atipik proliferatif (Borderline) Brenner tümörü*

Ayhan Atıgan, Yeliz Arman Karakaya, İbrahim Veysel Fenkci, Ümit Çabuş,

**Perkütan nefrolitotomi pozisyonu tercihinde dikkat edilmesi gereken özel bir durum: megakolon** 445-448

*A special condition for the position of pnl: megacolon*

Cihan Toktaş, Ali Ersin Zümrütbaş, Yusuf Özlülerden, Aykut Başer, Ömer Levent Tuncay

**Overin nadir tümörü: sklerozan stromal tümör** 449-452

*Rare tumor of the ovary: sclerosing stromal tumor*

Soner Gök, Erkan Alataş, Ender Düzcan

### Derleme - Review

**2018 Uluslararası kanıta dayalı Polikistik Over Sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi** 453-461

*The management of long-term risks of Polycystic Ovary Syndrome in accordance to 2018 international guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*

Derya Kılıç, Tolga Güler, Erkan Alataş

**Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi** 463-475

*Diagnosis and therapy of neonatal indirect hyper bilirubinemia*

Özmert M.A. Özdemir

**Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığının patogenezi** 477-481

*Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*

Ahmet Doğucem Marangoz, Çağdaş Erdoğan

### Editöre Mektup-Letter to the Editor

**İnfertil kadınlarda Chlamydia trachomatis seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi "hakkında"** 485

**Multidisipliner çalışmalarda dikkat edilmesi gereken noktalar**

Erkan Alataş

**İnfertil kadınlarda Chlamydia trachomatis seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi "yazarın yanıtı"** 486

Rasih Felek

**Araştırma Makaleleri - Research Articles**

**Erken puberte açısından değerlendirilen obez ve obez olmayan kız çocuklarının 487-494  
klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin karşılaştırılması**

*Comparison of clinical, laboratory and radiological data of obese and non-obese girls  
evaluated for precocious puberty*

Deniz Özalp Kızılay, Hale Ünver Tuhan

## YAZARLAR İÇİN BİLGİ

### Kapsam

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

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

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

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

- 1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurulup, tüm yazarlara imzalatılarak),
- 2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

### 1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

- Araştırma makalesi
- Derleme makalesi
- Olgu sunumu
- Editör'e mektup

### 2. Makalenin başlığı

- a. Yazının başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır. Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'
- b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Ayı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

### 3. Kısa Başlık

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

### 4. Özet

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

### 5. İngilizce Özet

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

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

### 6. Anahtar sözcükler

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

### 7. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

#### a. Araştırma makaleleri için;

- Giriş
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Tartışma
- Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)
- Çıkar ilişkisi açıklaması
- Kaynaklar
- Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.
- Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)
- Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)
- Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayı bir dosya olarak yüklenmelidir.

#### b. Olgu sunumları için;

- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma
- Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)
- Çıkar ilişkisi açıklaması
- Kaynaklar
- Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.
- Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)
- Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)
- Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayı bir dosya olarak yüklenmelidir.

#### c. Diğer makaleler için;

- Giriş
- Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.
- Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)
- Çıkar ilişkisi açıklaması
- Kaynaklar
- Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.
- Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)
- Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)
- Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayı bir dosya olarak yüklenmelidir.

## 8. Makale metni

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

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

### Metin içerisinde kaynak kullanımı:

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

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

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

### Araştırma Etiği

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

### Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

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

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

şeklinde yazılmalıdır.

### Kaynaklar

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

### Kaynakta kullanılan Makaleler için:

#### Basılı degilerdeki kaynak yazılımı

##### Örnek

#### 1.Doı olmayan makalelerde;

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

#### 2.Doı olan makaleler:

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

### Basılmamış makaler;

##### Örnek

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

### Elektronik Dergiler;

##### Örnek

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

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

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

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

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

#### Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

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

**İnternet (ağ) kaynakları için:** Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

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

#### Poster veya bildiri için:

Örnek:

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

#### Tez çalışmaları için:

Örnek:

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

#### Tablolar

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

#### Resimler ve şekiller

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

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

#### İNTİHAL KONTROLÜ

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

#### İletişim adresi

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



## A bout of upper body wingate anaerobic power and capacity test alters blood rheology in untrained individuals

*Tek seans uygulanan üst ekstremitte wingate anaerobik güç ve kapasite testi sedanter bireylerde kan reolojisini değiştirir*

Fatma Ünver, Emine Kılıç Toprak, Bilal Utku Alemdaroğlu, Özgen Kılıç Erkek, Yasin Özdemir, Burak Oymak, Vural Küçükataş, Ahmet Baki Yağcı, Melek Bor Küçükataş

Gönderilme tarihi:04.09.2019

Kabul tarihi:03.01.2020

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the acute effects of a single bout of upper body wingate anaerobic power and capacity test (WAnT) on hemorheology (erythrocyte deformability, aggregation) and total oxidant/antioxidant status (TOS/TAS) in untrained individuals.

**Materials and methods:** Fourteen sedentary healthy men (mean age 21.86±0.55 years) performed upper body 30 s Wingate Test. Blood samples were obtained before and immediately after the exercise within 1 minute. Hemorheological parameters were determined by an ektacytometer. TOS/TAS were measured using a commercial kit and blood lactate concentration was determined by a lactate analyzer.

**Results:** There were statistically significant decrements in RBC deformability determined at 9 shear stresses between 0.3 and 30 Pa ( $p<0.05$ ). The exercise protocol induced a statistically significant increment in erythrocyte aggregation index (AI,  $p=0.001$ ) and decrement in aggregation half time ( $t_{1/2}$ ,  $p=0.003$ ). A single session of exercise resulted in acute statistically significant increments in TOS ( $p=0.034$ ), hematocrit ( $p=0.007$ ) and blood lactate concentrations ( $p=0.0001$ ). The rise observed in TAS and the decrement in oxidative stress index did not reach statistically significant level ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** These data show that one session of upper body WAnT has acute effects on circulation by reducing red blood cell (RBC) deformability and increasing erythrocyte aggregation. Altered hemorheological parameters may be explained by the oxidative stress enhancing effect of exercise.

**Key words:** Anaerobic performance, anaerobic test, erythrocyte deformability, red blood cell aggregation, oxidative stress.

Ünver F, Kılıç Toprak E, Alemdaroğlu BU, Kılıç Erkek Ö, Özdemir Y, Oymak B, Küçükataş V, Baki Yağcı A, Bor Küçükataş M. A bout of upper body wingate anaerobic power and capacity test alters blood rheology in untrained individuals. Pam Med J 2020;13:248-256.

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızın amacı sedanter bireylerde tek seans uygulanan üst ekstremitte Wingate Anaerobik Güç ve Kapasite Testi (WAnT)'in hemoreoloji (eritrosit deformabilite, agregasyon) ve total oksidan/antioksidan durum (TOS/TAS) üzerine etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** 30 sn'lik üst ekstremitte Wingate testine 14 sedanter sağlıklı erkek (ort yaş 21,86±0,55 yıl) birey dahil edilmiştir. Egzersizden önce ve egzersiz bitiminde 1 dk içinde kan örnekleri toplanmıştır. Hemoreolojik parametreler ektasitometre ile değerlendirilmiştir. TOS/TAS ticari bir kit aracılığıyla ve kan laktat konsantrasyonu ise laktat analizörü ile ölçülmüştür.

Fatma Ünver, Assoc. Prof. Pamukkale University, School of Physical Therapy and Rehabilitation, Physiotherapy and Rehabilitation-Orthopedic Rehabilitation, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: funver@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3100-0818) (Responsible Author)

Emine Kılıç Toprak, Ass. Prof. Faculty Member. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: ektoprak@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8795-0185)

Bilal Utku Alemdaroğlu, Assoc. Prof. Pamukkale University, Sport Sciences Faculty, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: ualemdaroglu@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-1025-0965)

Özgen Kılıç Erkek, Research Assis. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: oerkek@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-8037-0991)

Yasin Özdemir, Research Assis. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: dryasin.yo@gmail.com (orcid.org/0000-0002-7562-0744)

Burak Oymak, Research Assis. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: boymak@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-2887-0783)

Vural Küçükataş, Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: vkucukatay@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-6850-6281)

Ahmet Baki Yağcı, Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: byagci@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-7544-5731)

Melek Bor Küçükataş, Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey. e-mail: mbor@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-9336-0205)

**Bulgular:** 0,3-30 Pa arasında 9 farklı kayma kuvvetinde ölçülen eritrosit deformabilitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Uygulanan egzersiz protokolüyle eritrosit agregasyon indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış (AI,  $p=0,001$ ), agregasyon yarı zamanında anlamlı bir azalma belirlenmiştir ( $t^{1/2}$ ,  $p=0,003$ ). Tek seans uygulanan egzersiz TOS ( $p=0,034$ ), hematokrit ( $p=0,007$ ) ve kan laktat konsantrasyonlarında ( $p=0,0001$ ) akut bir artışa yol açmıştır. TAS'da gözlenen artış ve oksidatif stres indeksindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Verilerimiz, tek seans uygulanan üst ekstremitte WAnT'in eritrositlerde deformabiliteyi azalttığını ve agregasyonu arttırdığını göstermektedir. Hemoreolojik parametrelerdeki değişiklikler, egzersizin oksidatif stresi arttırmasıyla açıklanabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anaerobik performans, anaerobik test, eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, oksidatif stres.

Ünver F, Kılıç Toprak E, Alemdaroğlu BU, Kılıç Erkek Ö, Özdemir Y, Oymak B, Küçükkatay V, Baki Yağcı A, Bor Küçükkatay M. Tek seans uygulanan üst ekstremitte wingate anaerobik güç ve kapasite testi sedanter bireylerde kan reolojisini değiştirir. Pam Tıp Derg 2020;13:248-256.

## Introduction

The upper body Wingate anaerobic power and capacity test (WAnT) consists of arm-cranking at maximal speed against a constant force, predetermined to yield maximal mechanical power. It was suggested for coaches to objectively evaluate and monitor the upper body power of especially competitive swimmers, canoeists and athletes with lower extremity problems using wheelchairs [1, 2]. Recently, WAnT with resting intervals, was used as a high-intensity interval exercise; to lead an effective improvement in the performance of not only recreational and elite athletes, but also non-trained individuals [3]. It is also kind of a powerful tool that uses time effectively to improve fitness and cardiometabolic health in sedentary individuals and clinical populations [4-6].

There are significant differences in neuromuscular and cardiovascular functions between the upper and lower body at rest and during exercise [7, 8]. The upper body is reported to have a higher percentage of type II fibers [9] and extract less oxygen during exercise compared to the lower body [7]. Significant differences in peak and mean power have been also reported between the upper and lower body even when normalized for active muscle mass [10]. Therefore, the contribution of the energy systems to upper body WAnT can be different from the lower body during a cycle of WAnT. The upper body WAnT was shown to have 11.4%±1.4% aerobic, 60.3%±5.6% anaerobic lactic and 28.3%± 4.9% anaerobic alactic components [11].

Heavy exercise has been reported to induce significant acute alterations in blood composition and rheology. The athletic capacity of the individual also plays a significant role [12-15]. Blood flow, red blood cell (RBC) aggregation and deformability are main components of hemorheology. The ability of the entire RBC to distort is critical to perform its function and is also a determinant of cell survival time in the circulation [16]. Erythrocyte aggregation tends to increase blood viscosity in low shear flow and disturbs the passage in capillary circulation [17]. In most studies on untrained individuals, the acute effect of exercise is decreased blood fluidity which is determined by its composition (plasma protein levels and hematocrit) and the rheological properties of RBC [12-15]. After the cessation of exercise, hemodynamic factors return to resting levels, thereby normalizing the shear forces; hemorheological alterations that continue to exist after this hemodynamic normalization may contribute to tissue perfusion problems [15].

Erythrocyte deformability and RBC aggregation are also closely related to exercise induced oxidative stress. Although alterations in blood rheological properties following lower body WAnT in healthy sedentary individuals were determined in one study [15], acute hemorheological and oxidative stress responses to upper body WAnT remain unknown. Clarification of this issue may provide significant contributions to our understanding of adaptations following acute heavy exercise sessions. Hence, the present study aimed to determine the acute effects of a single bout of upper body WAnT on hemorheology and total oxidant/antioxidant status in healthy young



subjects for the first time. In the light of the above mentioned data, the hypothesis of this study was one session of upper body WAnT affects blood rheology acutely and oxidative stress plays role in this alteration.

### Materials and methods

The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. Additionally, the approval of experimental procedures was provided by the University Ethics Committee where the study was carried out (60116787-020/44167) (07/04/2017). Written informed consent was obtained from each participants after a detailed written and oral explanation of the potential risks and benefits resulting from this study participation.

### Subjects

Fourteen healthy male volunteers participated to the study with a mean age of  $21.86 \pm 0.55$  years (20-28), a mean body height of  $176.29 \pm 1.57$  cm (168-188) and mean body weight of  $73.86 \pm 2.09$  kg (62.0-85.6). The subjects were not exercising regularly. Exclusion criteria consisted of the following: 1) engagement in regular physical activity; 2) engagement in upper extremity exercise program; 3) detection of systemic disease; 4) use of medication; 5) having a medical condition that would limit exercise participation.

### Assesment of body composition

Subjects were asked to adhere to the following pretest requirements: (a) no exercise within 6 months before participating and throughout the study (b) no eating or drinking for 4-8 hours before testing and (c) no alcohol consumption throughout the experimental period. Their height, weight, body mass index (BMI,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and percentage of body fat were estimated using bioimpedance method by the TANITA body composition analyzer (TANITA Corporation of America, BC-418A).

### Ultrasound determined muscle thickness

Participants were in a supine position on a medical bench with their elbows extended and relaxed. All measurements were performed at a fixed point (marked with a permanent marker to ensure that the same area was used for measurements), corresponding to one-third of the distance between the medial epicondyle

and the coracoid process, respectively. Thus, thicknesses of m. biceps brachii and m. brachialis were measured. All ultrasound measurements were performed by the same trained sonographer and with the scanning head placed perpendicular to the skin, measuring the distance in cm from the superficial to the profound part of the muscle fascia. Three successive measurements were performed of which the average value is presented.

### Exercise protocol

A standard period of anaerobic exercise, based on the upper body WAnT, was performed by the subjects at Pamukkale University Faculty of Sport Sciences and Technology. The test was performed on a mechanically braked cycle ergometer (891E, Monark, Vansbro, Sweden). Firstly, the subjects performed 5 minute warm up for a period of 5 min at 50-60 rpm speed with no load and they performed four sprints for 3 seconds in last two minutes and no static stretching [18]. One minute after the warm-up period, the participants were asked to pedal as fast as they could. When the pedalling rate reached approximately 160-170 rpm, the resistance was applied and the subjects performed 30 seconds all-out cycle against 7.5 gr per kg body weight extra loading. Subjects were verbally encouraged during the test [19]. The computerized system calculated power outputs at 1-second intervals. Subjects' peak power (Peak Power, determined as the highest value over a 5-second period of testing), minimum power (minimum power, determined as the lowest value over a 5-second period of testing), average power (average power, determined as the average power throughout the 30 seconds of testing), and fatigue index (Fatigue Index, the maximum anaerobic power-minimum anaerobic power/max anaerobic power $\times 100$  over a 5-second period) were calculated for each test [20].

### Samples and measurements

Blood samples were obtained before and immediately after the exercise within 1 min. Venous blood samples of 10 ml were drawn by venipuncture from antecubital vein of the subjects in supine position during rest into standart tubes containing EDTA (1,5 mg/ml) after 8 hours of fasting. Samples were appropriately transported to the Physiology Laboratory and

hemorheological tests were performed within 3 hours in accordance with “new guidelines for hemorheological laboratory techniques” [21]. For the determination of oxidative stress parameters, blood samples were centrifuged at 6250 rpm. for 6 min. The serum layer was separated and stored at -80°C until being used for the analysis.

### Erythrocyte deformability measurements

RBC deformability was determined at various fluid shear stresses by laser diffraction analysis using an ektacytometer (LORCA; RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands). The system has been described elsewhere in detail [22]. Briefly, a low hematocrit (Hct) suspension of RBC in an isotonic viscous medium (4% polyvinylpyrrolidone -PVP- 360 solution; MW 360 kD; Sigma P 5288; St. Louis, MI) was sheared in a Couette system composed of a glass cup and a precisely fitting bob, with a gap of 0.3 mm between the cylinders. The viscosity of the PVP suspending medium was 22.5. A laser beam was directed through the sheared sample, and the diffraction pattern produced by the deformed cells was analyzed by a microcomputer. On the basis of the geometry of the elliptical diffraction pattern, an elongation index (EI) was calculated as  $EI = (L - W) / (L + W)$ , where L and W are the length and width of the diffraction pattern, respectively. EI values were determined for 9 shear stresses between 0.3 and 30 Pascal (Pa) and similar patterns of RBC deformability alterations were obtained between groups at all stress levels. All measurements were carried out at 37°C.

### Erythrocyte aggregation measurements

RBC aggregation was also determined by LORCA as described elsewhere [22]. The measurement is based on the detection of laser back-scattering from the sheared (disaggregated), then unsheared (aggregating) blood, performed in a computer-assisted system at 37°C. Backscattering data are evaluated by the computer and aggregation index (AI) and the aggregation half time ( $t_{1/2}$ ) are calculated on the basis that there is less light backscattered from aggregating red cells. Aggregation measurements were determined using RBCs in autologous plasma adjusted to 40% Hct and blood was fully oxygenated before the measurements.

### Determination of Total Oxidant Status (TOS)

The serum total oxidant status (TOS) was measured using a novel automated colorimetric measurement method for TOS developed by Erel [23]. In this method, oxidants present in the sample oxidize the ferrous ion O-dianisidine complex to ferric ion. The oxidation reaction is enhanced by glycerol molecules, which are abundantly present in the reaction medium. The ferric ion makes a colored complex with xylenol orange in an acidic medium. The color intensity, which can be measured spectrophotometrically, is related to the total amount of oxidant molecules (e.g., lipids, proteins) present in the sample. The assay is calibrated with hydrogen peroxide, and the results are expressed in terms of micromolar hydrogen peroxide equivalent per liter ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equiv/L/mg protein).

### Measurement of Total Antioxidant Status (TAS)

The total antioxidant status (TAS) of the serum was measured using a novel automated colorimetric measurement method for TAS developed by Erel [24]. In this method the hydroxyl radical, the most potent biological radical, is produced by the Fenton reaction and reacts with the colorless substrate O-dianisidine to produce the dianisyl radical, which is bright yellowish-brown in color. Upon the addition of a plasma sample, the oxidative reactions initiated by the hydroxyl radicals present in the reaction mix are suppressed by the antioxidant components of the tissues, preventing the color change and thereby providing an effective measure of the tissue TAS. The results are expressed as the mmol Trolox/mg protein.

### Calculation of oxidative stress index

The ratio of TOS to TAS is referred as oxidative stress index (OSI). The OSI is calculated according to the following Formula;

$$\text{OSI (arbitrary unit)} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{molH}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. /L})}{\text{TAS (mmol Trolox Equiv./L)} \times 100 \text{ [25].}$$

### Measurement of blood lactate concentrations

Lactate concentrations of the subjects were determined by a lactate analyzer (Lactate Plus L<sup>+</sup> Nova Biomedical USA) before and 3 minutes following the exercise session using 5  $\mu\text{L}$  of blood obtained from their earlobe.

## Statistical analysis

As a result of the power analysis we performed before the study, if the effect size of the difference between pre- and post-exercise measurements would be  $d=0.7$ , we need at least 14 people for %95 confidence and %80 power. With 14 participants, the results showed us that, we reached %80 power with %95 confidence. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard error (SE). Shapiro-Wilk tests were used for testing normality. For pairwise comparisons; if parametric test conditions were satisfied, paired samples t test was used and if parametric test conditions were not satisfied Wilcoxon signed rank test was used. Spearman correlation analysis was used for the relation among variables. All statistical analyses were performed by SPSS, 21.0.  $p$  values  $<0.05$  were accepted as statistically significant.

## Results

### Demographic data, muscle thickness and upper body WAnT data of the subjects

Demographic variables, flexor muscle thicknesses (*m. biceps brachii* and *m. brachialis*) and upper body WAnT data of the subjects are described in Table 1.

## Erythrocyte deformability and aggregation

A single session of acute upper body WAnT applied herein resulted in statistically significant decrements in RBC deformability determined at 9 shear stresses between 0.3 and 30 Pa (Table 2). Table 2 shows that the exercise protocol also induced a statistically significant increment in erythrocyte aggregation index (AI,  $p=0.001$ ) and decrement in aggregation half time ( $t_{1/2}$ ,  $p=0.003$ ). The augmentation observed in AI is in concordance with the decline in  $t_{1/2}$ , and together indicate increment of RBC aggregation.

### Oxidative-antioxidative status, blood lactate concentrations and hematocrit

TOS, TAS, OSI, blood lactate concentrations and Hct of the subjects in response to upper body WAnT are presented in Table 3. A single session of exercise resulted in statistically significant acute increments in TOS ( $p=0.034$ ), Hct ( $p=0.007$ ) and blood lactate concentrations ( $p=0.0001$ ). The rise observed in TAS and the decrement in OSI did not reach statistically significant level ( $p>0.05$ ).

**Table 1.** Demographic data, muscle thickness and upper body WAnT data of the subjects.

Parameters	Mean $\pm$ SE
Age (years)	21.86 $\pm$ 0.55
Body height (cm)	176.29 $\pm$ 1.57
Body weight (kg)	73.86 $\pm$ 2.09
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	23.71 $\pm$ 0.38
Percentage body fat (%)	14.41 $\pm$ 0.8
Right arm flexor muscle ( <i>m. biceps brachii</i> and <i>m. brachialis</i> ) thickness (cm)	2.45 $\pm$ 0.05
Left arm flexor muscle ( <i>m. biceps brachii</i> and <i>m. brachialis</i> ) (cm)	2.35 $\pm$ 0.07
Peak power (watt)	593.95 $\pm$ 36.78
Average power (watt)	306.82 $\pm$ 14.34
Minimum power (watt)	128.89 $\pm$ 8.10
Fatigue index (%)	77.60 $\pm$ 1.80

Values are expressed as means $\pm$ SE; n=14 BMI: body mass index, WAnT: Wingate anaerobic power and capacity test.

**Table 2.** Hemorheological parameters of the study population.

	Before upper body WAnT	After upper body WAnT	<i>p</i>
Erythrocyte deformability (EI) measured shear stress (Pa)			
0.30	0.058±0.003	0.049±0.002*	<b>0.022</b>
0.53	0.126±0.004	0.109±0.003*	<b>0.012</b>
0.95	0.225±0.005	0.204±0.004*	<b>0.007</b>
1.69	0.335±0.006	0.296±0.016*	<b>0.011</b>
3.0	0.439±0.005	0.420±0.004*	<b>0.020</b>
5.33	0.516±0.003	0.502±0.003*	<b>0.011</b>
9.49	0.561±0.002	0.549±0.002*	<b>0.001</b>
16.87	0.592±0.002	0.577±0.003*	<b>0.0001</b>
30.00	0.607±0.003	0.579±0.012*	<b>0.001</b>
Erythrocyte aggeration values			
AI (%)	56.226±2.256	62.026±2.414*	<b>0.001</b>
t ½ (sn)	3.218±0.336	2.521±0.291*	<b>0.003</b>

Values are expressed as means ± SE; n=14 WAnT: Wingate anaerobic power and capacity test, EI: elongation index, Pa: pascal, AI: aggregation index, t ½: aggregation half time. \**p*<0.05: difference from pre-exercise value.

**Table 3.** TOS, TAS, OSI, blood lactate concentrations and hematocrit values of the subjects.

	Before upper body WAnT	After upper body WAnT	<i>p</i>
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv. /L)	3.99±0.28	4.81±0.50*	<b>0.034</b>
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	1.05±0.16	1.34±0.15	0.158
OSI (arbitrary unit)	0.75±0.37	0.44±0.08	0.875
Lactate (mmol/L)	1.65±0.12	8.85±0.48*	<b>0.0001</b>
Hematocrit (%)	49.85±0.76	52.28±0.77*	<b>0.007</b>

Values are expressed as means ± SE; n=14 WAnT: Wingate anaerobic power and capacity test, TOS: The total oxidant status, TAS: The total antioxidant status levels, OSI: The oxidative stress index. \**p*<0.05: difference from pre-exercise value.

### Correlations of the data

Post-exercise analysis showed that there was a negative correlation between fatigue index and blood lactate concentration (*p*=0.002, *r*=-0.773) (correlation data were not shown). On the other hand, there were no statistically significant correlations between muscle thickness and parameters of blood rheology and oxidative stress (*p*>0.05).

### Discussion

#### Main findings

Results of the current study show for the first time that, a single bout of upper body WAnT acutely alters blood rheology (decreases RBC deformability and increases erythrocyte

aggregation) in untrained individuals. The upper body WAnT applied also results in increment of oxidative stress, Hct, and nearly 5-fold augmentation in blood lactate concentrations.

#### Suggested mechanisms

The participants perceived the performed upper body WAnT experience as strenuous and barely tolerable. Increased blood lactate concentrations also clearly indicate the high level of metabolic load induced by this exercise protocol. In line with our results, it was previously shown that strenuous exercise is followed by a series of alterations in hemodynamic conditions. For instance, increased flow and shear forces within the circulation would be expected to lead to recruitment of sequestered RBC in various circulatory beds. Plasma volume alterations and



increased damage and/or removal of circulating RBC may also contribute to these alterations [12, 13].

Similar to our results, exercise is known to cause hemoconcentration [26-27] which leads increased RBC aggregation [28]. Mechanical properties of RBC are dependent on the proper metabolic conditions and a normal homeostasis in their microenvironment [17]. Oxidative stress is accepted as one of the determinants of erythrocyte deformability and aggregation [29]. Exercise-induced oxidative stress may increase RBC aggregation by increasing plasma fibrinogen levels [30]. Several reports indicate exercise induced acute enhancements in fibrinogen concentrations [30-31]. Thus, it can be speculated that increased plasma fibrinogen concentration might-at least partly-be responsible for the augmentation observed in RBC aggregation.

Physical activity was shown to lead oxidative stress via increasing metabolic processes which can be reversed by antioxidant defence system [32]. Acute exercise is usually known to yield increment in oxidative stress [33], while prolonged exercise induces antioxidant defence system [34]. Alterations in oxidative stress parameters following the upper body WAnT has not been investigated before. In the current study, we did not determine the individual enzyme levels, but showed the total oxidant / antioxidant status of the organism. The rise observed in erythrocyte aggregation and the decline in RBC deformability following upper body WAnT can also be explained by the increased oxidative stress level [29]. The fatigue Index, which can be defined as the percentage of power output drop throughout the test from the maximal power output was negatively correlated with blood lactate concentration. This data may indicate that the individual producing less lactate during the test loses more power.

### **Practical applications**

The upper body WAnT protocol used in this study is a well-known type of heavy anaerobic exercise which may therefore be accepted as a model of unexpected, forced heavy physical exercise that might be encountered by any person under demanding conditions [1]. Although the anaerobic lactic system is the predominant energy system during the upper

body WAnT, the aerobic system also provides a small contribution to the overall energy requirements [11]. Here, we present that a single bout of upper body WAnT may acutely alter blood rheological properties in sedentary subjects by decreasing RBC deformability and increasing erythrocyte aggregation. This may lead a hemorheological extra load. On the other hand, there are studies in the literature that discuss the potential benefits of acute rigid RBC [35, 36]. It is worthy to note that an acute decrease in RBC deformability as observed in our study can be beneficial due to (i). increment of RBC transit time to pass through capillaries [35, 37], and; (ii). reduction of the distance between vessel wall and the erythrocyte [35, 38]. There is also evidence that the increased blood viscosity during exercise might provide enhanced stimulation of the endothelial production of vasoactive substances that would promote tissue perfusion [36]. Our results also show that antioxidant therapy can be recommended before heavy physical exercise episodes.

### **Strengths and limitations**

Current study presents short term responses to upper body WAnT in untrained healthy individuals for the first time in the literature. Decrement of RBC deformability was also shown immediately after lower body WAnT for at least 12 hours. On the contrary, erythrocyte aggregation was found to be reduced after lower body WAnT [15]. RBC aggregation was assessed by a photometric aggregometer in this previous study [15]. On the other hand, time course of alterations in response to upper body WAnT was not studied in the current study.

RBC deformability was measured between shear stresses of 0.3 and 30 Pa, if measurements were extended to higher shear stresses (50 Pa) this would allow us to ensure that a ceiling effect does not impact the results. Additionally, the physiological meaning of the hemorheological alterations observed following upper body WAnT remains unclear. Our participants were untrained healthy male volunteers. The rheological changes may indicate flow redistribution in some parts of the microcirculation and should have a physiological meaning that is unknown at this time. Moderate impairments in blood fluidity may not impair blood flow but adapt it to specific conditions [35,

36]. To get more relevant information about the effects of high intensity anaerobic exercises, the alterations in hemorheological parameters and oxidative stress indices of sportsmen in response to WANt may also be investigated.

**Conflicts of interest:** The authors declare no potential conflicts of interest.

## References

- Hawley JA, Williams MM, Vickovic MM, Handcock PJ. Muscle power predicts freestyle swimming performance. *Br J Sports Med* 1992;26:151-155. <https://doi.org/10.1136/bjism.26.3.151>
- Koutedakis Y, Sharp NC. A modified Wingate test for measuring anaerobic work of the upper body in junior rowers. *Br J Sports Med* 1986;20:153-156. <https://doi.org/10.1136/bjism.20.4.153>
- Zinner C, Morales-Alamo D, Ørtenblad N, et al. The physiological mechanisms of performance enhancement with sprint interval training differ between the upper and lower extremities in humans. *Front Physiol* 2016;7:426. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00426>
- Gillen JB, Martin BJ, MacInnis MJ, Skelly LE, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. Twelve weeks of sprint interval training improves indices of cardiometabolic health similar to traditional endurance training despite a five-fold lower exercise volume and time commitment. *PLoS One* 2016;11:e0154075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154075>
- Holloway TM, Spriet LL. CrossTalk opposing view: high intensity interval training does not have a role in risk reduction or treatment of disease. *J Physiol* 2015;593:5219-5221. <https://doi.org/10.1113/JP271039>
- Wisløff U, Coombes JS, Rognmo Ø. Cross Talk proposal: high intensity interval training does have a role in risk reduction or treatment of disease. *J Physiol* 2015;593:5215-5217. <https://doi.org/10.1113/JP271041>
- Calbet JA, Holmberg HC, Rosdahl H, van Hall G, Jensen-Urstad M, Saltin B. Why do arms extract less oxygen than legs during exercise? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:1448-1458. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00824.2004>
- Sawka MN. Physiology of upper body exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 1986;14:175-211.
- Sanchis-Moysi J, Idoate F, Olmedillas H, et al. The upper extremity of the professional tennis player: muscle volumes, fiber-type distribution and muscle strength. *Scand J Med Sci Sports* 2009;20:524-534. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00969.x>
- Weber CL, Chia M, Inbar O. Gender differences in anaerobic power of the arms and legs—a scaling issue. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:129-137.
- Lovell D, Kerr A, Wiegand A, Solomon C, Harvey L, McLellan C. The contribution of energy systems during the upper body Wingate anaerobic test. *Appl Physiol Nutr Metab* 2003;38:216-219. <https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0101>
- Brun JF, Khaled S, Raynaud E, Bouix D, Micallef JP, Orsetti A. The triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology? *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;19:89-104.
- Neuhaus D, Gaehtgens P. Haemorheology and long term exercise. *Sport Med* 1994;18:10-21. <https://doi.org/10.2165/00007256-199418010-00003>
- Szygula Z. Erythrocytic system under the influence of physical exercise and training. *Sport Med* 1990;10:181-197. <https://doi.org/10.2165/00007256-199010030-00004>
- Yalcin O, Erman A, Muratli S, Bor-Kucukatay M, Baskurt OK. Time course of hemorheological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. *J Appl Physiol* 2003;94:997-1002. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00368.2002>
- Muravyov AV, Draygin SV, Eremin NN, Muravyov AA. The microrheological behavior of young and old red blood cells in athletes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;26:183-188.
- Baskurt OK, Meiselman HJ. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;53:23-37. <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1573>
- Franco BL, Signorelli GR, Trajano GS, Costa PB, de Oliveira CG. Acute effects of three different stretching protocols on the wingate test performance. *J Sports Sci Med* 2012;11:1-7.
- Inbar O, Bar-Or O, Skinner JS. *The Wingate anaerobic test*. John Wiley&Sons 1996.
- Hawley JA, Williams MM. Relationship between upper body anaerobic power and freestyle swimming performance. *Int J Sports Med*. 1991;12:1-5. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024645>
- Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;42:75-97. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1202>
- Hardeman MR, Goedhart PT, Shin S. *Methods in hemorheology, biomedical and health research-commission of the European Communities then ios Press* 2007;69:242
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status, *Clin Biochem* 2005;38:1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>

24. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015>
25. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.069>
26. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Haemorheology in exercise and training. *Sport Med* 2005;35:649-670. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535080-00001>
27. Yalcin O, Bor-Kucukatay M, Senturk UK, Baskurt OK. Effects of swimming exercise on red blood cell rheology in trained and untrained rats. *J Appl Physiol* 2000;88:2074-2080. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.6.2074>
28. Bouix D, Peyreigne C, Raynaud E, Monnier JF, Micallef JP, Brun JF. Relationships among body composition, hemorheology and exercise performance in rugby players. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;19:245-254.
29. Baskurt OK, Meiselman HJ. Activated polymorphonuclear leukocytes affect red blood cell aggregability. *J Leukoc Biol* 1998;63:89-93. <https://doi.org/10.1002/jlb.63.1.89>
30. Varlet-Marie E, Gaudard A, Monnier JF, et al. Reduction of red blood cell disaggregability during submaximal exercise: relationship with fibrinogen levels. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;28:139-149.
31. Rampling MW. Red cell aggregation and yield stress. *Clin blood Rheol* 1988;1:45-64.
32. Senturk UK, Yalcin O, Gunduz F, Kuru O, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of antioxidant vitamin treatment on the time course of hematological and hemorheological alterations after an exhausting exercise episode in human subjects. *J Appl Physiol* 2005;98:1272-1279. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00875.2004>
33. Pepe H, Balci SS, Revan S, Akalin PP, Kurtoğlu F. Comparison of oxidative stress and antioxidant capacity before and after running exercises in both sexes. *Gen Med* 2009;6:587-595. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2009.10.001>
34. Roque FR, Briones AM, Garcia-Redondo AB, et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol* 2013;168:686-703. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02224.x>
35. Connes P, Simmonds MJ, Brun JF, Baskurt OK. Exercise hemorheology: classical data, recent findings and unresolved issues. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;53:187-199. <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1643>
36. Brun JF, Varlet-Marie E, Romain AJ, Guiraudou M, Raynaud de Mauverger E. Exercise hemorheology: moving from old simplistic paradigms to a more complex picture. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;55:15-27. <https://doi.org/10.3233/CH-131686>
37. Lipowsky HH, Cram LE, Justice W, Eppihimer MJ. Effect of erythrocyte deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability. *Microvasc Res* 1993;46:43-64. <https://doi.org/10.1006/mvres.1993.1034>
38. Driessen GK, Haest CW, Heidtmann H, Kamp D, Schmid-Schönbein H. Effect of reduced red cell "deformability" on flow velocity in capillaries of rat mesentery. *Pflugers Arch* 1980;388:75-78. <https://doi.org/10.1007/BF00582631>

**Ethics approval:** Pamukkale University Non-Interventional Clinical Research approved by the Ethics Committee (Date: 07/07/2017, number: 60116787-020/44167).

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through project number 2017HZDP028.

#### Acknowledgements

The 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> authors contributed equally to this work. The research was conducted by Pamukkale University; Laboratory of Physiology and Laboratory of Sport Sciences Faculty. Part of this work was presented as poster at 43<sup>rd</sup> National Physiology Congress, Denizli, 7-10 September 2017, *Acta Physiologica*, Special Issue Turkish Society of Physiological Sciences Volume 221, Supplement S713, September 2017, Page 102.





## Bir üniversite hastanesi dahiliye polikliniğine başvuranlarda sağlık okuryazarlığı düzeyi ve ilişkili etmenler

### *Health literacy level and associated factors in internal medicine polyclinic of a university hospital*

Nevzat Atalay Çelikyürek, Nurhan Meydan Acımiş, Betül Özcan

Gönderilme tarihi:06.08.2019

Kabul tarihi:08.01.2020

#### Özet

**Amaç:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarda sağlık okuryazarlığı düzeyinin ve ilişkili etmenlerin belirlenmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Kesitsel tipte olan bu çalışma Ağustos 2018 tarihinde yapıldı. Araştırmanın evrenini Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran hastalar oluşturmaktadır. Araştırmanın bağımlı değişkeni TSOY-32 Ölçeği ile ölçülen sağlık okuryazarlığı düzeyi olup bağımsız değişkenleri ise sosyodemografik özellikler, sağlık durumu ve sağlık hizmet kullanım özellikleridir.

**Bulgular:** Araştırmaya 388 kişi katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması 42,14±16,47, öğrenim düzeyi %36,9'u yüksekokul/üniversite mezunu ve üzeri idi. Katılımcıların sağlık problemleri ile ilgili ilk başvurdukları sağlık kuruluşu %35,3 ile aile hekimi olmaktadır. Katılımcıların aydaki ortalama başvuru sayısı 1,16±0,97 dir. Katılımcılar kendi sağlık düzeylerini; mükemmel (%3,1), oldukça iyi (%12,6), iyi (%37,9), fena değil (%35,3), kötü (%11,1) olarak algılamaktadır. %55,2'si kronik bir hastalığı olduğunu, %59,3'ü düzenli ilaç kullanmasını gerektiren bir hastalığa sahip olduğunu belirtti. TSOY-32 Ölçeğinden alınan ölçek indeks puanı ortalaması 31,18±9,20 bulundu. Sağlık okuryazarlığı düzeyini kategorik olarak sınıflandırdığımızda %25,8 yetersiz, %34,5 sorunlu-sınırlı, %27,3 yeterli, %12,4 olarak tespit edildi. Medeni durum, öğrenim düzeyi, çalışma durumu, kendi sağlık düzeyi algısı, kronik hastalık varlığı ile sağlık okuryazarlığı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada katılımcıların daha çoğunun (%34,5) sorunlu/sınırlı sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğu ve sağlık okuryazarlığı düzeylerinin; yaş, medeni durum, en uzun süre yaşanan yer, gelir algısı durumu, kendi sağlık düzeyi algısı gibi değişkenlerden etkilendiği saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sağlık okuryazarlığı, sağlığın geliştirilmesi, poliklinik, ölçek.

Çelikyürek NA, Meydan Acımiş N, Özcan B. Bir üniversite hastanesi dahiliye polikliniğine başvuranlarda sağlık okuryazarlığı düzeyi ve ilişkili etmenler. Pam Tıp Derg 2020;13:258-266.

#### Abstract

**Purpose:** The aim of this study is to determine the health literacy level and related factors in patients admitted to the Internal Medicine Polyclinic of Pamukkale University Faculty of Medicine.

**Materials and methods:** This cross-sectional study was performed in August 2018. The population of the study consisted of patients who applied to Internal Medicine Polyclinics. The dependent variable is the health literacy level measured by TSOY-32 Scale and the independent variables are sociodemographic, health status and health service use characteristics.

**Results:** In total, 388 participants median age was 42.14±16.47, 36.9% of them graduated college or above. The first health institution to which the participants for health problems is family physicians with 35.3%. The average number of applications to any health institution in the month was 1.16±0.97. The percentages of the participants' perceptions of their health level were excellent, quite good, good, not bad, and bad, respectively 3.1, 12.6, 37.9, 35.3, 11.1. While 55.2% of the participants had a chronic disease, 59.3% had a disease requiring regular medication. The average index score of the TSOY-32 Scale was 31.18±9.20. When the health literacy level is categorically classified, 25.8% insufficient, 34.5% problematic-limited, 27.3% sufficient, 12.4% excellent health literacy levels were determined.

**Conclusions:** In this study, it was found that the majority of the participants were at the problem-limited health literacy level (34.5%) and the health literacy levels of the participants were related to some variables such as age, marital status, long-term place of residence, income perception status and their own health level perception.

**Key words:** Health literacy, health promotion, polyclinic, scale.

Nevzat Atalay Çelikyürek, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e- posta: atalaycelikyurek@gmail.com (orcid.org/0000-00019731-8880) (Sorumlu Yazar)

Nurhan Meydan Acımiş, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e- posta: nurhan88@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-9616-1033)

Betül Özcan, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e- posta: drbetulozcan@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6078-8448)

Çelikyürek NA, Meydan Acımış N, Özcan B. Health literacy level and associated factors in internal medicine polyclinic of a university hospital. Pam Med J 2020;13:258-266.

## Giriş

Sağlık okuryazarlığı yaşam boyunca hayat kalitesini korumak veya iyileştirmek için sağlık bakımı, hastalık önleme ve sağlığın teşviki ve geliştirilmesi ile ilgili günlük yaşamda kararlar verebilme ve kararlar almak için sağlık bilgilerine erişme, anlama, değerlendirme ve uygulama konularında bilgi, motivasyon ve yetkinlikleri içerir [1]. Ülkemizde ise, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesi Sözlüğü'nde yer alan tanıma göre, bireylerin kendi sağlığı ve toplum sağlığını iyileştirmek amacıyla, yaşam tarzı ve koşullarını değiştirmede gerekli bilgi, beceri, kendine güven düzeyine ulaşmasıdır [2].

Son yıllarda sağlık okuryazarlığı dünya genelinde büyük ilgi görmüştür. 21. yüzyıla ait bilgi toplumları, sağlıkta karar verme ikilemi ile karşı karşıyadır. İnsanlar, karmaşık yaşam ortamları ve sağlık hizmetleri sistemleri aracılığıyla sağlıklı yaşam tarzı seçimlerini yapmakta giderek daha fazla zorlanmakta ve bu görevlerin yerine getirilmesi konusunda ne yazık ki iyi hazırlanmamakta ya da desteklenmemektedirler. Modern olarak nitelendirilen toplumlar sağlıksız yaşam tarzlarını aktif olarak pazarlamakta, sağlık sistemleri en iyi eğitilmiş insanlar için bile git gide daha zor olmaktadır. Ayrıca eğitim sistemleri insanlara bilgi sağlamak için bilgiye erişmek, anlamak, değerlendirmek ve kullanmak için yeterli becerilere sahip olmaktan yetersiz kalmaktadır [3].

Sağlık okuryazarlığı düzeyi yüksek olanlar, ekonomik refah düzeyinde aktif olarak yer alırlar, daha yüksek kazanç ve istihdama sahiptirler, toplumsal faaliyetlere daha fazla katkıda bulunurlar ve iyi bir sağlık ve esenlik düzeyindedirler. Ancak sınırlı ve düşük sağlık okuryazarlık düzeyleri sağlığı önemli bir ölçüde etkiler. Bu düzeydeki kişilerin sağlığı teşvik edici yön ve erken tanıyı önemseyen faaliyetlere katılımı az iken, sigara içme ve daha çok iş kazası yaşama gibi riskli durumları yaşama durumu daha sıktır. Daha kötü kronik hastalık yönetimi, daha çok hastane başvurularına sebep olur. Sınırlı sağlık okuryazarlık düzeyi mevcut sağlık eşitsizliklerini daha fazla arttırabilmektedir.

Sağlık okuryazarlığı düzeyi düşük olan kişiler genellikle daha düşük eğitim seviyesine sahiptirler (yaşlılar, göçmenler vb.) ve çeşitli kamusal yardımlara bağımlıdırlar.

Kişisel sağlık okuryazarlığı becerilerini ve yeteneklerini inşa etmek hayat boyu devam eden bir süreçtir. Hiç kimse tamamen sağlık okuryazarı değildir. Yüksek eğitilmiş bireyler bile özellikle hayat kalitelerini düşüren sağlık durumları karşısında mevcut sağlık sistemlerini çok karmaşık bulabilirler. Sağlık okuryazarlığı ile ilgili kapasite ve yeterlilik, şartlara, kültüre ve ortama göre değişir. İletişim becerileri, sağlık konularının bilgisi, kültür ve sağlık hizmetlerinin durumu, halk sağlığı ve diğer ilgili sistemlerin bilgilerinin elde edildiği, kullanıldığı yerlerin spesifik özellikleri yer alır. Sınırlı sağlık okuryazarlığı, yüksek sağlık maliyetleri ile ilişkilidir. Örneğin, Kanada'da 2009 yılında toplam sağlık hizmetleri bütçesinin yaklaşık %3 ila 5'ini oluşturan 8 milyar ABD dolarından daha pahalıya mal olmuştur. 1998'de ABD Ulusal Yaşlılık Akademisi, sınırlı sağlık okuryazarlığı düzeylerinden kaynaklanan ek sağlık hizmet maliyetlerini 73 milyar dolar olarak tahmin etmiştir. Avrupa sağlık sistemleri için henüz karşılaştırmalı bir veri bulunmamakla birlikte, sınırlı ve düşük sağlık okuryazarlık düzeylerinin Avrupa refah devletlerinde sağlık sistem kaynaklarını boşaltması beklenmektedir [4]. Türkiye'yi temsil eden sağlık okuryazarlığı ile ilgili ilk araştırma 2014 yılında Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası tarafından Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Anketi (HLS-EU) kullanılarak Türkiye'yi temsil eden 12 bölgedeki 23 ilde rastgele seçilen 4924 erişkin kişinin katılımı ile gerçekleştirilmiştir [5].

Kronik hastalığı olan bireylerde sağlık okuryazarlığı ayrı bir önem taşımaktadır. Kronik hastalıkların önlenmesi ve yönetimi aile hekimlerinin, iç hastalıkları, geriatri ve diğer ilgili uzmanlık alanlarında uzman olan hekimlerin ve hemşirelerin görevleri arasında olup kronik bakım yönetimi uygulamada ciddi değişim gerektirmektedir. Kronik hastalık ya da hastalıklara sahip kişilerde yüksek sağlık okuryazarlığı düzeyleri hastalık yönetimi açısından önem taşımaktadır [6]. Bu çalışmanın amacı ise herhangi bir sebeple

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi İç Hastalığı Polikliniklerine başvuran ve okuryazar olan bireylerde sağlık okuryazarlığı düzeylerinin ve ilişkili faktörlerin belirlenmesidir.

## Gereç ve yöntem

Analitik kesitsel tipteki bu araştırma Ağustos 2018 tarihinde yapıldı. Araştırma evrenini Pamukkale Üniversitesi Dahiliye Polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran ve okuryazar olan hastalar oluşturmaktaydı.

Araştırmanın örneklem büyüklüğü evrendeki birey sayısı bilinmeyen örnek büyüklüğü formülüne göre; ( $n=t^2 \cdot p \cdot q/d^2$ ) kullanılarak %95 güven aralığında, %5 sapma ve %50 bilinmeyen prevalans değeri ile "384" olarak hesaplandı.

Verilerin toplanmasında anket formu kullanıldı. Anket formu, katılımcıların sosyodemografik özelliklerini, sağlık durumunu ve sağlık hizmetlerini kullanımını sorgulayan 13 soruyu ve sağlık okuryazarlık durumlarını ölçen 32 soruluk Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32'yi (TSOY-32) içermektedir. Araştırmanın bağımlı değişkeni TSOY-32 Ölçeği ile belirlenen sağlık okuryazarlığı düzeyidir. Araştırmanın bağımsız değişkenleri ise:

•Sosyodemografik ve sosyoekonomik özellikler (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi, çalışma durumu, sağlık güvencesinin türü, en uzun süre yaşadığı yerleşim yeri, gelir algısı). Yaş gruplarının örneklem içinde adil temsiliyetini sağlayabilmek için 2017 TÜİK nüfus verileri kullanıldı [7].

•Kendi sağlığını nasıl değerlendirdiği

•Sağlık durumu ile ilgili özellikler (kronik hastalığın olup olmama durumu, düzenli ilaç kullanımını gerektiren bir hastalık olup olmama durumu, hastalık durumunda ilk başvurduğu sağlık kuruluşu, ayda ortalama kaç kere sağlık kuruluşuna başvurduğu)

TSOY-32 Ölçeği HLS-EU Çalışması Kavramsal Çerçevesi (HLS-EU CONSORTIUM, 2012) temel alınarak geliştirilmiş ve ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2016 yılında Okyay ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçeğin iç tutarlılık analizi sonucu Cronbach's alfa katsayısı 0,927 olarak hesaplanmıştır. TSOY-32 Ölçeği toplam puanı formül ( $\text{indeks}=(\text{ortalama}-1) \times (50/3)$ ) yardımıyla hesaplanmakta ve 0-50 puan aralığında değişmektedir. TSOY-32

ölçeğinden alınan toplam puan dört kategoride sınıflandırılmaktadır ve 0-25 puan yetersiz sağlık okuryazarlığı, >25-33 puan sorunlu-sınırlı sağlık okuryazarlığı, >33-42 puan yeterli sağlık okuryazarlığı ve >42-50 puan ise mükemmel sağlık okuryazarlığı olarak değerlendirilmektedir [8].

Veriler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede isimsel değişkenlerin analizinde ki-kare testi, sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sağlık okuryazarlığı düzeyine etki eden değişkenleri saptamak için lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

Araştırma için gerekli olan 26/07/2018 tarihli 60116787-020/50510 sayılı Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay ve Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği idari izni alındı. Araştırmayı kabul eden hastalara anket uygulandı.

## Bulgular

Araştırmaya 388 kişi katılmış olup; yaş ortalaması  $42,1 \pm 16,4$ , %37,6'sı erkek, %62,4'ü kadın, %58,1'i evli, %36,9'u yüksekokul/üniversite mezunudur. Yaş grupları; 18-34 %37,6 (146), 35-49 %29,1 (113), 50-64 %21,4 (83), 65 yaş ve üzeri %11,9 (46) dir. Yaş ortalaması  $42,14 \pm 16,47$  min18- max 88 dir. Ayda ortalama başvuru sayısı min 0- max 1,16 ortalama  $0,97 \pm 0,404$  dür (Tablo 1).

Yaş ile sağlık okuryazarlığı arasında önemli bir farklılık mevcuttur ( $p<0,001$ ). Dul/ Boşanmış/ Ayrı grubu ile Yüksekokul/ Üniversite Mezunu ve üzeri gruplarının sağlık okuryazarlık düzeyi de diğer gruplara oranla fazla bulunmuştur ( $p<0,001$ )(Tablo 3).

Araştırmaya katılanların çalışma durumlarına göre; %36,6 sı çalışan, %18,8'i ise emeklidir. %47,2'si SSK güvencesinde iken, %52,6'sı en uzun süre yaşadıkları yerleşim birimlerini il merkezi olduğunu, %43,8'i algılanan gelir durumunu geliri gidere eşit olduğunu belirtmiştir (Tablo 1). Çalışan durumuna göre halen çalışanların ( $p<0,001$ ), en uzun süre yaşadığı yerin il olduğunu belirtenlerin ( $p=0,004$ ) ve geliri giderinden fazla olanların sağlık okuryazarlık düzeyi yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ )(Tablo

3). Katılımcıların herhangi bir sağlık kuruluşuna başvuru ortalaması ayda  $1,16 \pm 0,97$  ( $p=0,404$ ) dir. Araştırmaya en fazla katılım genel dahiliye (%32,0), endokrin (%28) poliklinik başvuruları sırasında olmuştur. Herhangi bir hastalık durumunda katılımcıların ilk başvurdukları sağlık kuruluşları; %35,3 aile hekimi, %27,6 devlet hastaneleri ve %27,6 üniversite hastaneleridir (Tablo 1). Endokrin ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuranların sağlık okuryazarlık düzeyleri yüksek saptanmıştır ( $p=0,006$ )(Tablo 3).

Hastaların kendi sağlık durumlarını değerlendirmesi istendiğinde; %37,9'u iyi olduğunu ifade ederken, %35,3'ü fena değil yanıtını vermiştir. %55,2 bir ya da daha fazla kronik hastalığa sahiptir. %59,3 ü de düzenli ilaç kullanmaktadır (Tablo 1). Katılımcılardan kendi sağlık düzeyini fena değil ve iyi olarak değerlendirenlerin sağlık okuryazarlık düzeyi daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Kronik hastalığa sahip olanların sağlık okuryazarlık düzeyi yüksek iken ( $p<0,001$ ), düzenli ilaç kullanımı ile sağlık okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,092$ )(Tablo 3). Araştırmaya katılan 388 kişinin sağlık okuryazarlık düzeyi için kullanılan TSOY-32 ölçeğinin indeks puan ortalaması minimum 5,07- maksimum 50,0 iken ortalama değeri " $31,18 \pm 9,20$ " dir.

Araştırmaya katılanların TSOY-32 ölçeğine göre sağlık okuryazarlığı düzeyleri; %25,8 yetersiz, %34,5 sorunlu /sınırlı, %27,3 yeterli ve %12,4 mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyindedir (Tablo 2).

Yaş ile TSOY-32 ölçeğinden aldıkları indeks puanları Spearman korelasyon analizine göre negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r/\rho=0,364$ ) ( $p<0,001$ ).

Sağlık okuryazarlığına etki eden faktörleri araştırmak için yapılan regresyon analizinde yaş (O.R 0,92; %95 GA 0,97-0,978;  $p<0,001$ ), en uzun süre yaşanan yerin il olması (O.R 4,896; %95 GA 1,614-14,848;  $p=0,005$ ), geliri giderinden fazla olması (O.R 3,098; %95 GA 1,571-6,11;  $p=0,001$ ) durumu etkili bulunmuştur. Algılanan sağlığını fena değil (O.R 4,120; %95 GA 1,374-12,354;  $p=0,012$ ), oldukça iyi (O.R 4,120; %95 GA 1,374-12,354;  $p=0,012$ ) ve mükemmel (O.R 29,687; %95 GA 4,341-203,00;  $p=0,001$ ) olarak belirtenlerin sağlık

okuryazarlığı puan ortalamaları regresyon modelinde anlamlılık göstermektedir (Tablo 4).

## Tartışma

Son yıllarda sağlık okuryazarlığı kavramı ülkemizde de önem kazanmaktadır. Yaptığımız çalışmada TSOY-32 ölçeği kullanılarak herhangi bir sebeple dahiliye polikliniğine başvuran hastaların sorunlu-sınırlı (31,18) sağlık okuryazarlığı düzeyinde olduğunu saptadık. Sorensen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, sekiz Avrupa ülkesinde sağlık okuryazarlığını 33,78 olarak tespit etmiştir [1]. Ülkemizde, Okyay ve Abacıgil yaptığı araştırmada sağlık okuryazarlığı puan ortalamasını "29,5" olarak, Tanrıöver ve ark. ise "30,4" olarak bulmuştur [5, 8]. Araştırmamızda, dahiliye polikliniğine başvuran hastaların puan ortalamaları (31,18) yukarıdaki verilen iki araştırmadaki puan ortalamasına benzerdir. Aynı zamanda hastaların %25,8 yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. Sorensen ve ark.'nın çalışmasında ise katılımcıların %12,4'ü yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyine sahiptiler [1]. Okyay ve Abacıgil'in çalışmasında bu oran %27,2, Tanrıöver ve ark.'nın çalışmasında ise %24,5 olarak belirtilmektedir [5, 8]. Bizim araştırma verilerimiz, Türkiye'de yapılan çalışmalara benzer olsa da, yetersiz sağlık okuryazarlığı oranı açısından bakıldığında Avrupa ülkelerinin gerisindedir. Araştırmamızda hastaların %12,4'ünün mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyinde olduğu tespit edilmiştir. Sorensen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bu oran %16,5, Okyay ve Abacıgil'in çalışmasında %5,8, Tanrıöver ve ark.'nın çalışmasında ise %7,5 olarak bulunmuştur [1, 5, 8]. Mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyinin yukarıdaki diğer araştırmalardan yüksek olmasını, üniversite hastanesi başvurularına ve başvuran profiline (yüksek eğitim düzeyi) bağlayabiliriz. Sorensen ve ark., Tanrıöver ve ark., Okyay ve Abacıgil'in çalışmalarında eğitim düzeyi ile birlikte sağlık okuryazarlığı düzeyinin arttığı belirtilmektedir [1, 5, 8]. Bizim çalışmamız eğitim düzeyi ile sağlık okuryazarlığı ilişkisinin anlamlı olarak farklı olduğunu doğrulamaktadır ( $p<0,001$ ). Sorensen ve ark. yaş arttıkça ve gelir düzeyi azaldıkça da sağlık okuryazarlığı düzeyinin düşmekte olduğunu ifade etmişlerdir [1]. Bu sonuç araştırmamız için benzer bulunmuştur. Çalışmamızda sağlık okuryazarlığını etkileyen

**Tablo 1.** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, sağlık durumları ve sağlık hizmet kullanımları.

	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	146	37,6
Kadın	242	62,4
<b>Medeni Durum</b>		
Evli	225	58,1
Bekar	121	31,3
Dul / Boşanmış / Ayrı	41	10,6
<b>Öğrenim Düzeyi</b>		
Okuryazar	18	4,6
İlkokul Mezunu	91	23,5
Ortaokul Mezunu	41	10,6
Lise Mezunu	95	24,5
Yüksekokul / Üniversite Mezunu Ve Üzeri	143	36,9
<b>Çalışma Durumu</b>		
Emekli	73	18,8
Çalışmıyorum	173	44,6
Çalışıyorum	142	36,6
<b>Sağlık Güvencesi</b>		
Emekli Sandığı	101	26,0
SSK	183	47,2
Bağkur	64	16,5
Yeşilkart	16	4,1
Özel Sağlık Sigortası	9	2,3
Yok	14	3,6
<b>En Uzun Süre Yaşadığı Yer</b>		
İl	204	52,6
İlçe	96	24,7
Kasaba	37	9,5
Köy	51	13,1
<b>Gelir Algısı</b>		
Gelir Giderden Az	142	36,6
Gelir Gidere Eşit	170	43,8
Gelir Giderden Fazla	76	19,6
<b>Başvurulan Poliklinik</b>		
Endokrin	109	28,1
Gastroenteroloji	10	2,6
Genel Dahiliye	124	32,0
Hepatoloji	4	1,0
Nefroloji	14	3,6
Romatoloji	68	17,5
Diğer	59	15,2
<b>İlk Başvurulan Sağlık Kuruluşu</b>		
Aile Hekimi	137	35,3
Devlet Hastanesi	107	27,6
Üniversite Hastanesi	107	27,6
Özel Hastane	35	9,0
Özel Muayenehane	2	0,5
<b>Sağlık Değerlendirmesi</b>		
Mükemmel	12	3,1
Oldukça İyi	49	12,6
İyi	147	37,9
Fena Değil	137	35,3
Kötü	43	11,1
<b>Kronik Hastalık</b>		
Evet	214	55,2
Hayır	174	44,8
<b>Düzenli İlaç Kullanımı Gerektiren Hastalık</b>		
Evet	230	59,3
Hayır	158	40,7



**Tablo 2.** Katılımcıların sağlık okuryazarlığı düzeyleri.

	n	%
<b>Sağlık Okuryazarlık Düzeyi</b>		
Yetersiz Sağlık Okuryazarlığı	100	25,8
Sorunlu - Sınırlı Sağlık Okuryazarlığı	134	34,5
Yeterli Sağlık Okuryazarlığı	106	27,3
Mükemmel Sağlık Okuryazarlığı	48	12,4

**Tablo 3.** Katılımcıların sağlık okuryazarlığı düzeyleriyle ilişkili etmenler.

	Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi								p
	Yetersiz SOY		Sorunlu - Sınırlı SOY		Yeterli Sağlık SOY		Mükemmel SOY		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>									
Erkek	30	20,5	52	35,6	39	26,7	25	17,1	0,076
Kadın	70	28,9	82	33,9	67	27,7	23	9,5	
<b>Medeni durum</b>									
Evli	57	25,3	92	40,9	54	24,0	22	9,8	<0,001
Bekar	20	16,5	28	23,1	48	39,7	25	20,7	
Dul/Boşanmış/ Ayrı	23	56,1	14	34,1	3	7,3	1	2,4	
<b>Öğrenim Düzeyi</b>									
Okuryazar	14	77,8	3	16,7	1	5,6	0	0	<0,001
İlkokul Mezunu	34	37,4	35	38,5	17	18,7	5	5,5	
Ortaokul Mezunu	10	24,4	18	43,9	11	26,8	2	4,9	
Lise Mezunu	16	16,8	39	41,1	24	25,3	16	16,8	
Yüksekokul / Üniversite Mezunu ve Üzeri	26	18,2	39	27,3	53	37,1	25	17,5	
<b>Çalışma Durumu</b>									
Emekli	30	41,1	27	37,0	13	17,8	3	4,1	<0,001
Çalışmıyorum	48	27,7	60	34,7	43	24,9	22	12,7	
Çalışıyorum	22	15,5	47	33,1	50	35,2	23	16,2	
<b>Sağlık Güvencesi</b>									
Emekli Sandığı	17	16,8	35	34,7	28	27,7	21	20,8	0,144
Ssk	55	30,1	59	32,2	49	26,8	20	10,9	
Bağkur	15	23,4	29	45,3	15	23,4	5	7,8	
Yeşilkart	4	25,0	4	25,0	7	43,8	1	6,3	
Özel Sağlık Sigortası	3	33,3	3	33,3	2	22,2	1	11,1	
Yok	6	42,9	4	28,6	4	28,6	0	0,0	
<b>En uzun süre yaşadığı yer</b>									
İl	43	21,1	76	37,3	62	30,4	23	11,3	0,004
İlçe	22	22,9	33	34,4	27	28,1	14	14,6	
Kasaba	12	32,4	6	16,2	11	29,7	8	21,6	
Köy	23	45,1	19	37,3	6	11,8	3	5,9	
<b>Gelir Algısı</b>									
Gelir Giderden Az	46	32,4	55	38,7	28	19,7	13	9,2	0,001
Gelir Gidere Eşit	41	24,1	62	36,5	43	25,3	24	14,1	
Gelir Giderden Fazla	13	17,1	17	22,4	35	46,1	11	14,5	

**Tablo 3.** Katılımcıların sağlık okuryazarlığı düzeyleriyle ilişkili etmenler. (devamı)

<b>Başvurulan Poliklinik</b>									
Endokrin	27	24,8	45	41,3	26	23,9	11	10,1	
Gastroenteroloji	1	10,0	5	50,0	3	30,0	1	10,0	
Genel Dahiliye	32	25,8	26	21,0	48	38,7	18	14,5	0,006
Hepatoloji	3	75,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0	
Nefroloji	3	21,4	9	64,3	2	14,3	0	0,0	
Romatoloji	14	20,6	26	38,2	17	25,0	11	16,2	
Diğer	20	33,9	23	39,0	10	16,9	6	10,2	
<b>İlk Başvurulan Sağlık Kuruluşu</b>									
Aile Hekimi	45	32,8	48	35,0	33	24,1	11	8,0	
Devlet Hastanesi	26	24,3	39	36,4	30	28,0	12	11,2	0,185
Üniversite Hastanesi	19	17,8	38	35,5	32	29,9	18	16,8	
Özel Hastane	10	28,6	8	22,9	11	31,4	6	17,1	
Özel Muayenehane	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	
<b>Sağlık Değerlendirmesi</b>									
Mükemmel	2	16,7	0	0	8	66,7	2	16,7	
Oldukça İyi	10	20,4	6	12,2	16	32,7	17	34,7	<0,001
İyi	23	15,6	62	42,2	45	30,6	17	11,6	
Fena Değil	45	32,8	49	35,8	32	23,4	11	8,0	
Kötü	20	46,5	17	39,5	5	11,6	1	2,3	
<b>Kronik Hastalık</b>									
Evet	66	30,8	87	40,7	41	19,2	20	9,3	<0,001
Hayır	34	19,5	47	27,0	65	37,4	28	16,1	
<b>Düzenli İlaç Kullanımı Gerektiren Hastalık</b>									
Var	66	28,7	83	36,1	59	25,7	22	9,6	0,092
Yok	34	21,5	51	32,3	47	29,7	26	16,5	

**Tablo 4.** Katılımcıların sağlık okuryazarlığı düzeyleri üzerinde etkili değişkenlerin çoklu analizle değerlendirilmesi.

	<b>OR</b>	<b>%95 GA</b>	<b>p</b>
Yaş	0,952	0,957-0,978	<0,001
Dul/Boşanmış/Ayrı	-		
Evli	3,599	1,116-11,607	0,032
Bekar	4,410	1,179-16,497	0,027
Köy	-		
Kasaba	1,834	0,774-4,343	0,168
İlçe	2,156	0,865-5,374	0,099
İl	4,896	1,614-14,848	0,005
Gelir Giderden Az	-		
Gelir Gidere Eşit	1,639	0,940-2,858	0,082
Gelir Giderden Fazla	3,098	1,571-6,111	0,001
Kötü	-		
Mükemmel	29,687	4,341-203,000	0,001
Oldukça İyi	8,537	2,580-28,256	<0,001
İyi	4,385	1,502-12,803	0,007
Fena Değil	4,120	1,374-12,354	0,012

\*Modele yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi, çalışma durumu, en uzun süre yaşanan yer, gelir durumu, başvuru poliklinik, ayda ortalama başvuru sayısı, sağlık değerlendirmesi, kronik hastalık varlığı değişkenleri dahil edilip lojistik regresyon analizi (backward) yapılmıştır.

\*\*Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0,36

faktörleri incelediğimizde yaş, il merkezinde yaşayanların, geliri giderinden yüksek olan bir sosyoekonomik algıya sahip olanların ve kendi sağlığını mükemmel olarak değerlendirenlerin sağlık okuryazarlık düzeyleri diğerlerinden yüksek saptanmıştır. Özkan ve ark. HLS-EU kullanarak 2139 kişi üzerinde yaptığı genel araştırma verilerinde, her 4 kişiden 3'ünde (%73,5) sınırlı (yetersiz/sorunlu) sağlık okuryazarlığı olduğunu, %30,5' inin yetersiz ve %43,0'ünün sorunlu-sınırlı sağlık okuryazarlığı olduğunu tespit etmişlerdir. Çoklu analizler göstermiştir ki; sınırlı sağlık okuryazarlığı düzeyleri daha çok yaşlı kesimde, düşük eğitim düzeyinde ve düşük ekonomik seviyede görülmektedir [9]. Başkent Üniversitesi'nde 303 hasta ile yapılan bir tez çalışmasında, yaş ortalaması 46,21±15,76, yarısından fazlasının evli (%72,2) ve kadın (%67,6) olduğu bulunmuştur. Büyük çoğunluğu sağlığını iyi/çok iyi ve mükemmel olarak değerlendirirken, %68,9'u tanı konulmuş bir hastalığı olduğu, sağlık okuryazarlığı durumlarının genel olarak yüksek olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada okuyazar olmayanların, sadece okuma yazma bilenlerin, geliri giderinden az olan bir sosyoekonomik algıya sahip olanların, kendi sağlık düzeylerini kötü/çok kötü olarak ifade edenlerin, Genel Sağlık Anketine (GSA) göre yüksek riskli gruptaki hastaların sağlık okuryazarlığı ile ilgili puanlarının diğer hastalardan daha düşük olduğu bulunmuştur [10]. Bizdeki, demografik veriler ve sağlık okuryazarlığı puan ortalamaları açısından kısmen benzerlik göstermektedir. Yurt dışı kaynaklı çalışma 8 Avrupa (İrlanda, Almanya, Avusturya, Bulgaristan, Hollanda, Polonya, İspanya, Yunanistan) ülkesinde gerçekleşen 12 alt başlık ve 47 sorudan oluşan sağlık okuryazarlığı ölçümleri, Hollanda'yı %29, Bulgaristan'ı %62 oranında yetersiz/sorunlu bulurken, Bulgaristan'ın %37'sini ve İspanya'nın %42'sinin yeterli ve çok iyi bulduğunu ilan etmiştir [11]. Tunceli ilinde TSOY-32 kullanılarak yapılan bir çalışmada; katılımcıların %11,8'i (n=47) yetersiz, %43,0'ü (n=173) sorunlu, %28,8'i (n=115) yeterli, %16,5 'i (n=66) mükemmel düzeyde sağlık okuryazarlığı düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sağlık okuryazarlık düzeyinin eğitim düzeyi ve gelir durumu arttıkça arttığı, yaş arttıkça azaldığı belirlenmiştir (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,046$ ,  $p<0,001$ ). Kronik hastalığı olanların, 65 yaş üzeri bireylerin ve sosyal güvencesi

olmayanların sağlık okuryazarlık düzeyi daha düşük saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,010$ ). Bu sonuçlar bizim araştırmamıza göre bazı yönlerden benzemekte olup, sınırlı/sorunlu sağlık okuryazarlığı açısından daha iyi bulunmuştur [12]. Kronik hastalık olma durumu çalışmamızda regresyon modeline alınmış fakat istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir. İstanbul ilinde Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Türkçe Uyarlaması (ASOY-TR) ile yapılan çalışmada; kadınların %22'si yetersiz, %42,4'ü sorunlu/sınırlı, %35,6'sı yeterli sağlık okuryazarlığına sahip iken, erkeklerin %21,3'ü yetersiz, %40,4 sorunlu/sınırlı %38,3'ü yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde tespit edilmiş ve toplam olarak %37'sinde yeterli sağlık okuryazarlığı bildirilmiştir. Sağlık okuryazarlığı, cinsiyet, eğitim durumu, gibi bağımsız değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Araştırmamız her ne kadar ASOY-TR ile yapılmamış olsa da, cinsiyetle sağlık okuryazarlığı arasında istatistiksel fark bulunmazken, eğitim durumuyla hem ki-kare analizi hem de regresyon modeli ile anlamlılık göstermiştir [13]. Yukarıkır ve ark. tarafından, yüz yüze anket tekniğiyle yapılan hastalara sosyo-demografik özelliklerini ve tıbbi geçmişini içeren 10 soru, sağlık okuryazarlığını değerlendiren ve uluslararası ölçekleri içeren 10 soru ve sağlık hizmetlerinden faydalandığı sıradaki davranışlarını içeren üç sorudan oluşan anket formuyla yapılan çalışmada; gelir düzeyi, öğrenim düzeyi arasında anlamlı farklılık görülmüş, cinsiyetin, yaşın, kronik hastalığı olma durumunun sağlık okuryazarlığı düzeyi ile bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Bu hali ile bizdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Her iki araştırmanın da üniversite hastanesinde yapılmış olması bu durumu yaratmış olabilir [14].

**Güçlü yanlar:** Çalışmanın dahiliye polikliniklerinde yapılmasına karar vermek, hasta yoğunluğunun durumu, kronik hastalık başvurularının çok daha sık olması ve üniversitede hastanesinde geneli içeren hastalara tanı olanağı sağlaması açısından sağlık okuryazarlığı düzeyini belirlemekte doğru bir ilk adımdı. Bu güçlü yanımızdı.

**Kısıtlıklar:** Çalışmanın sadece İç Hastalıkları polikliniği başvuranları ile sınırlı kalması kısıtlılığımızı oluşturdu.



Sonuç olarak; bu çalışmada iç hastalıkları polikliniğine herhangi bir sebepten dolayı başvuranların TSOY-32 ölçeğine göre sorunlu-sınırlı sağlık okuryazarlığı düzeyinde olduğunu ve sağlık okuryazarlığı düzeyinin yaş, en uzun süre yaşanan yer, gelir algısı durumu, kendi sağlık düzeyi algısı gibi kimi bağımsız değişkenlerden etkilendiğini bulduk.

Günümüzde bireylerin sağlıkla ilgili mesajları doğru anlayabilmelerinin ve kendi sağlık durumları hakkında yeterli bilgiye sahip olabilmelerinin ve tedavi başta olmak üzere bazı hayati uygulamaları başarı ile yapabilmelerinin ön koşulun sağlık okuryazarlığı düzeyini artırmak olduğu görüşündeyiz.

Toplumun yapısına uygun örneklerle; örgün eğitimde sağlık bilincine erişmek, genç kuşaklar arasında akran eğitimine önem vermek, sağlık çalışanları başta olmak üzere hastane çalışanlarında sağlık iletişim becerilerini geliştirmek gibi faaliyetlerin; ülke genelinde sağlık okuryazarlık düzeyine etki edeceğine inanıyoruz. Bu konuda başarının anahtarının sağlık çalışanlarında olduğu kadar politika yapıcılarının olduğunu da hatırlatmak isteriz.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan ederler.

#### Kaynaklar

1. Sorensen K, Pelikan JM, Röthlin F, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). Eur J Public Health. 2015;25:1053-1058. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv043>
2. Göçmen L, Kankılıç M, Demirbaş AR, Akçay E, Zaralı F, Dede S. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkın teşviki ve geliştirilmesi sözlüğü Anıl Matbaacılık 1. Baskı, Ankara, 2011.
3. Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD. WHO health literacy: the solid facts, WHO Regional Office for Europe UN City, Marmorvej 51 DK-2100 Copenhagen, Denmark, 2013, ISBN: 978 92 890 00154.
4. Weiss BD. Health literacy and patient safety: help patients understand. Manual for clinicians. 2nd ed. Chicago, AMA Foundation, 2007.
5. Durusu Tanrıöver M, Yıldırım HH, Demiray-Ready FN, Çakır B, Akalın HE (2014). Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması, Birinci Baskı, Sağlık-Sen Yayınları, Ankara.-
6. Glasgow RE, Orleans CT, Wagner EH, Curry SJ, Solberg LI. Does the chronic care model serve also as a template for improving prevention? Milbank Q 2001;79:579-612.
7. TÜİK; İl, yaş grubu ve cinsiyete göre nüfus, 2007-2017.
8. Okyay P, Abacıgil F. Türkiye sağlık okuryazarlığı ölçeği-32 (TSOY-32). Okyay P, Abacıgil F, Editörler. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. 1. Baskı. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1025. ISBN: 978-975-590-594-5. Ankara. Anıl Reklam Matbaa. 2016;43-62.
9. Ozkan S, Dikmen AU, Tuzun H, Karakaya K. Prevalence and determiners of health literacy in Turkey, Eur J Public Health 2016;26. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw175.072>
10. Uğurlu Z. Sağlık kurumlarına başvuran hastaların sağlık okuryazarlığının ve kullanılan eğitim materyallerinin sağlık okuryazarlığına uygunluğunun değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2011. Erişim adresi: <https://docplayer.biz.tr/18109437-Baskent-universitesi-saglik-bilimleri-enstitusu-halk-sagligi-anabilim-dali.html>. Erişim tarihi 19.07.2019
11. Bilir N. Sağlık okuryazarlığı. Turk J Public Health 2014;12:61-68 <https://doi.org/10.20518/thsd.46492>
12. Önal AE, Bozbuğa Ulusoy N, Akyurt Aydın LE, Şeker N, Gül H. İki kamu kurumu çalışanlarında sağlık okuryazarlığı. 19. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Antalya, Halk Sağlığı Barışa Köprü 2017;438.
13. Yukarıkır N, Özvarış ŞB, Güçüz Doğan B, ve ark. Bir üniversite hastanesi polikliniklerine başvuranlarda sağlık okuryazarlığının değerlendirilmesi. 18. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Konya, 2015;814-815. Erişim adresi: [https://drive.google.com/open?id=1Qtn3Ck8CkALSndtarKfrS\\_5mp3KgeAzD](https://drive.google.com/open?id=1Qtn3Ck8CkALSndtarKfrS_5mp3KgeAzD). Erişim tarihi 05-09 Ekim 2015
14. Özaydın S, Güneşli Özdemir S, Aktaş H, Mercan V, Ataç K. Tunceli merkezde 18 yaş ve üzeri bireylerde sağlık okuryazarlığı prevalansı ve ilişkili faktörler. 2. Uluslararası 20. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Antalya, Kongre Kitabı 2018;271-273.

**Teşekkür:** Katkılarından dolayı Osman Gazi Sağlam, Rıdvan Khasonov, Gülsüm Akkeçeli, Saniye Küçükakın, Sinem Karaarslan, Özge Özden, Halil İbrahim İnanöz, Muzaffer Yüce, Emre Dere, Alperen Halil Hayla, Halil Sevimli, Mustafa Kaya ve Salih Keskin'e teşekkür ederiz.

2. Uluslararası 20. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26/07/2018 ve 60116787-020/50510 sayı ile onay alınmıştır.



## Akut romatizmal ateş tedavisinde aspirine bağlı hepatotoksisitenin değerlendirilmesi

### *Evaluation of aspirin-induced hepatotoxicity in the treatment of acute rheumatic fever*

Münevver Yılmaz, Dolunay Gürses

Gönderilme tarihi:11.12.2019

Kabul tarihi:14.02.2020

#### Özet

**Amaç:** Akut romatizmal ateş (ARA) tedavisinde artrit veya hafif kardit tablosunda ilk tercih edilen ilaç aspirindir ve aspirine bağlı hepatotoksisite sık görülmesine karşın, bu konu ile ilgili az sayıda güncel çalışma vardır. Bu çalışmada, ARA tanısı ile aspirin tedavisi alan çocuklarda hepatotoksisite sıklığı, etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2008 ile Haziran 2019 arasında akut atak ARA tanısı ile aspirin tedavisi verilen toplam 133 çocuk retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, hepatotoksisite gelişen ve hepatotoksisite gelişmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı. Aspirin ile ilişkili hepatotoksisite gelişimine etki edebilecek demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri analiz edildi.

**Bulgular:** Toplam 133 hastanın 50'sinde (%37,6) aspirine bağlı hepatotoksisite gelişmişti. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen grupların yaş ortalamaları, erkek/kız oranları ve aspirin dozları benzerdi ( $p>0,05$ ). Hepatotoksisite gelişen grupta yedinci, on beşinci ve yirmi sekizinci günlerde bakılan AST ve ALT düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). On bir yaş altındaki çocuklarda hepatotoksisite gelişme oranı daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ). Bu çocuklarda ortalama aspirin dozu daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Hepatotoksisite gelişen 24 hastada aspirin kesilmek zorunda kalmıştı ve yedi hastaya N-asetilsistein tedavisi uygulanmıştı.

**Sonuç:** Yüksek doz ve uzun süreli aspirin kullanan hastalar herhangi bir bulgu olmasa da, karaciğer enzimleri açısından düzenli olarak izlenmelidir. Özellikle göreceli daha yüksek dozlar kullanan 11 yaşından küçük çocuklar daha yakından takip edilmelidir. Aspirin dışında diğer antienflamatuvar ilaçlar gibi yeni tedavi seçenekleri ile bu hastalarda gelişebilecek hepatotoksisite azaltılabilir.

**Anahtar sözcükler:** Aspirin, çocuk, hepatotoksisite.

Yılmaz M, Gürses D. Akut romatizmal ateş tedavisinde aspirine bağlı hepatotoksisitenin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:268-274.

#### Abstract

**Purpose:** Aspirin is the first choice drug in the treatment of arthritis or mild carditis in the acute rheumatic fever (ARF). Although aspirin-induced hepatotoxicity is common, there are few studies on this issue. The aim of this study was to investigate the incidence of hepatotoxicity and the factors that affect hepatotoxicity in children who were diagnosed ARF and received aspirin treatment.

**Materials and methods:** Between January 2008 and June 2019, total 133 children with acute attack ARF who were treated with aspirin were retrospectively evaluated. Patients were divided into two groups as with hepatotoxicity and non-hepatotoxicity. Demographic, clinical and laboratory parameters that may affect the development of aspirin-induced hepatotoxicity were analyzed.

**Results:** Aspirin-induced hepatotoxicity developed in 50 (37.6%) patients. The mean age, male/female ratio and doses of aspirin used in the groups were similar ( $p>0.05$ ). Liver enzymes levels were significantly higher in the hepatotoxicity group at 7th, 15th and 28th days ( $p<0.05$ ). Hepatotoxicity rate was found to be higher in children aged under eleven years ( $p<0.05$ ). The mean dose of aspirin was also higher in these children ( $p<0.05$ ). Aspirin had to be discontinued in 24 of the patients who developed hepatotoxicity and N-acetylcysteine treatment was administered in seven patients.

**Conclusion:** Patients receiving high-dose and long-term aspirin should be monitored frequently for liver enzymes, although there are no symptoms. Special attention must be paid to children especially younger than 11 years who might use relatively higher doses. Hepatotoxicity could be reduced with new treatment options such as anti-inflammatory drugs other than aspirin.

**Key words:** Aspirin, children, hepatotoxicity.

Yılmaz M, Gürses D. Evaluation of aspirin-induced hepatotoxicity in the treatment of acute rheumatic fever. Pam Med J 2020;13:268-274.

Münevver Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: munevveryl@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-5076-1479) (Sorumlu Yazar)

Dolunay Gürses, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dolunayk@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-7456-9791)

## Giriş

Akut romatizmal ateş (ARA) *A grubu beta hemolitik streptokoklara* bağlı üst solunum yolu enfeksiyonuna otoimmün cevap sonucu ortaya çıkan, sıklıkla eklem ve kalbi daha az sıklıkla beyni, deri ve deri altı dokusunu tutan multisistemik bir hastalıktır. ARA ülkemizde çocuklarda ve genç erişkinlerde edinsel kalp hastalıklarının en sık nedenidir. Akut dönemde kalp yetmezliği ve ölüme neden olabilmekte, sonraki yıllar içinde ise romatizmal kalp hastalığına ilerleyebilmektedir. Antienflamatuvar tedaviler ile klinik bulgularda iyileşme, akut faz reaktanlarında gerileme ve hastane yatış süresinde azalma sağlamakla birlikte; bu ilaçların romatizmal kalp hastalığına ilerleyişi azalttığı gösterilememiştir [1-5].

ARA tedavisinde artrit veya hafif kardit tablosunda ilk tercih edilen ilaç aspirindir. Aspirinin kulak çınlaması, bulantı, kusma, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, metabolik asidoz, hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gibi yan etkileri vardır [1, 6]. ARA hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ilk kez 1955 yılında gösterilmiş; daha sonraki yıllarda ise aspirin tedavisi ile ilişkili olduğu bulunmuş ve 1971 yılında aspirinin hepatotoksisiteye yol açtığı kabul edilmiştir [7-9]. ARA'lı çocuklarda %50'lerin üzerine çıkan oranlarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme bildirilmektedir [9].

Aspirine bağlı hepatotoksisitenin uzun yıllardır bilinmesine ve günlük pratiğimizde sık karşılaşılmamasına karşın, bu konu ile ilgili az sayıda güncel çalışma vardır [10]. Çalışmamızda, ARA tanısı ile aspirin tedavisi alan çocuklarda hepatotoksisite sıklığı ve etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Ocak 2008 ile Haziran 2019 tarihleri arasında ARA tanısı ile yatırılarak antienflamatuvar tedavi verilen 202 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İzlemede tanı değişikliği olanlar, sistemik hastalığı olanlar, aspirin dışında karaciğer enzimlerini yükseltebilecek ek ilaç kullananlar ve kayıtlarında eksiklik saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 133 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

ARA tanısı modifiye Jones kriterlerine göre koyuldu. Tanı kriterlerinin 2015 yılında güncellenmesi nedeni ile; 2015 yılı öncesi 1992 kriterleri [3], 2015 yılı sonrası ise son güncel kriterler kullanıldı [4].

İzole artrit ve/veya hafif karditli hastalara aspirin (80-100 mg/kg/gün, maksimum 3,5 g/gün) başlandı, 1-3 haftanın sonunda aspirin dozu azaltıldı ve tedavi 4-6 haftaya tamamlandı. Orta veya şiddetli karditli hastalara ise prednizolon tedavisi iki hafta boyunca verildi. İkinci haftanın sonunda, prednizolon dozu tedricen azaltılarak kesildi. Steroid tedavisi azaltılırken aspirin (60-80 mg/kg/gün, maksimum 3,5 g/gün) başlandı ve 6-8 hafta boyunca devam edildi [1, 2]. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri tedavinin üçüncü, yedinci, on beşinci ve yirmi sekizinci günlerinde değerlendirildi. Tedavi ve ayaktan izlem sırasında görülen aspirin ile ilişkili yan etkiler kaydedildi.

Karaciğer enzimlerinde iki kat veya daha fazla artış olması hepatotoksisite olarak kabul edildi [11]. Hepatotoksisiteye eşlik edebilecek klinik bulguları olmadan sadece karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda öncelikli olarak aspirin dozları azaltıldı (60-65 mg/kg/gün). Karaciğer enzimleri normalleşme eğilimi olan hastalarda antienflamatuvar tedavi, aspirin ile tamamlandı. Karaciğer enzimlerinde yükselme ile birlikte hepatotoksisitenin klinik bulguları olan veya karaciğer enzimleri hızla yükselen hastalarda aspirin tedavisi kesildi [11, 12]. Tedavi değişikliği sonrası karaciğer testlerinde yükselişi devam hastalara N-asetilsistein tedavisi uygulandı [13, 14]. Yeterli süre aspirin tedavisi almayan hastaların klinik durumuna göre tedavileri diğer antienflamatuvar ilaçlarla tamamlandı.

Aspirin alan hastalar hepatotoksisite gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hepatotoksisite sıklığı üzerinde yaşın etkisini araştırmak için, hastalar 11 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırıldı. Total günlük aspirin dozları, kilogram başına aspirin dozları, kreatinin kinaz (CK) düzeyleri, hepatotoksisite ortaya çıkma ve karaciğer enzimlerinin normale dönme süreleri kaydedildi. Aspirin ile ilişkili hepatotoksisite gelişimine etki edebilecek demografik veriler (yaş, cinsiyet), klinik ve laboratuvar parametreleri analiz edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde; "Statistical Package Social Sciences for Windows" (SPSS 18, Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin dağılımına uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren kategorik veriler için Ki-kare testi, parametrik veriler için Student's t testi ve Pearson korelasyon testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney-u testi ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p<0,05$  değeri olarak kabul edildi.

### Bulgular

Hastaların yaş ortalaması  $10,5\pm 2,8$  yıl ve erkek/kız oranı 78/55 idi. En yaygın majör bulgular artrit (%72,2) ve kardit (%64,7) idi. Hastaların %3,8'inde eritema marginatum ve %2,3'ünde Sydenham koresi vardı. Subkutan nodül hiç bir hastada saptanmadı. Minör bulgulardan ateş %27,1, artralji %12,8 ve PR uzaması %9 hastada saptandı. Akut faz reaktanları tüm hastalarda yüksekti. Tedavi öncesi ortalama C-reaktif protein (CRP) düzeyi  $7,7\pm 6,2$  mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)  $79,9\pm 26,6$  mm/sa ve beyaz küre sayısı  $10495,5\pm 2899,5/\mu\text{L}$  olarak saptandı. Anti streptolizin O (ASO) hastaların %87,7'sinde yüksekti, ortalama ASO düzeyi  $757,98\pm 540$  IU/mL idi. Hastaların %9'unda boğaz kültüründe *A grubu beta hemolitik streptokok* üremesi vardı.

Tedavide tüm hastalara aspirin verilmişti. Aspirin; hastaların 77'sinde (%58) hafif kardit ve/veya artrit bulguları nedeni ile başlangıç tedavisi olarak verilirken, 56 (%42) hastada ise steroid tedavisi azaltılırken tedaviye eklenmişti. Ortalama aspirin dozu  $73,6\pm 15,8$  mg/kg/gün ve günlük toplam aspirin dozu  $2,8\pm 0,7$  g/gün idi. Başlangıç tedavisi olarak aspirin alan hastalarda hastalığa ait semptomların ortalama  $2,9\pm 1,6$  günde düzeldiği; CRP'nin ortalama  $10,7\pm 8,5$  gün ve ESH'nin ise ortalama  $16\pm 11,5$  günde normale döndüğü görüldü. Aspirin kullanım süresi ortalama  $35\pm 19,9$  gün ve hastanede yatış süresi ortalama  $24,5\pm 12,7$  gün idi.

Toplam 133 hastanın 50'sinde (%37,6) aspirine bağlı hepatotoksiste gelişmişti. Hepatotoksitenin aspirin tedavisinin başlangıcından ortalama  $11,4\pm 6,1$  (3-40)

gün sonra geliştiği görüldü. Hepatotoksiste geliştiği sıradaki ortalama ALT düzeyi  $299\pm 418,8$  IU/mL idi. Yedi (%14) hastada ALT değerleri 500 IU/mL'nin üzerine çıkmıştı. Bu hastalara tedavi değişikliği sonrası karaciğer testlerinde yükselişin devam etmesi nedeniyle N-asetilsistein tedavisi uygulandı. Kaydedilen en yüksek ALT değeri 2785 IU/mL idi. ALT yüksekliği olan hastalarda kas hasarını dışlamak için bakılan CK normal sınırlarda saptandı. Hastaların tümünde karaciğer fonksiyon testleri normale döndü. Ölüm ve kalıcı organ hasarı gözlenmedi. Hepatotoksiste gelişen toplam 50 hastada 7. gün, 15. gün ve 28. gün bakılan AST ve ALT düzeyleri hepatotoksiste gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 1). Hepatotoksiste gelişen ve gelişmeyen grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, klinik bulgular, tedavi öncesi bakılan akut faz reaktanları, albümin, karaciğer enzimleri ve verilen aspirin dozları açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

On bir yaş altında olan çocuklarda hepatotoksiste sıklığı %47,3 saptanırken; 11 yaş ve üzerinde olanlarda ise %25,4 saptandı ( $p<0,05$ ). On bir yaşa kadar olan çocuklarda ortalama aspirin dozu  $82,9\pm 8,7$  mg/kg/gün bulunurken; 11 yaş üstünde olanlarda ortalama aspirin dozu  $71,3\pm 16,3$  mg/kg/gün bulundu ( $p<0,05$ ). On bir yaş altındaki çocuklarda hepatotoksiste sıklığı ve kullanılan ortalama aspirin dozu daha fazlaydı ( $p<0,05$ ).

Toplam 133 hastanın 17 (%12,8)'sinde aspirin tedavisi sırasında hepatotoksiste dışında aspirin ile ilişkili diğer yan etkiler de olduğu görüldü. Burun kanaması, uzamış adet kanaması gibi kanama bozuklukları 11 (%8,3) hastada; karın ağrısı, kusma ve bulantı gibi gastrointestinal sistem bulguları ise 8 (%6) hastada izlendi. Hastaların hiç birinde tinnitus gelişmemişti. Hepatotoksiste gelişen grupta 9 (%18) hastada, hepatotoksiste gelişmeyen grupta ise 8 (%9,6) hastada aspirin ile ilişkili diğer yan etkiler olduğu görüldü. Kanama bozuklukları hepatotoksiste gelişen grupta 6 (%12) hastada ve gastrointestinal yan etkiler 3 (%6) hastada saptandı. Hepatotoksiste gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yan etkilerin sıklığı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1.** Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplarda izlemde AST ve ALT düzeyleri.

	Hepatotoksisite var (n:50)	Hepatotoksisite yok (n:83)	p	Hepatotoksisite var (n:50)	Hepatotoksisite yok (n:83)	p
	AST (IU/ml)			ALT (IU/ml)		
3. gün	23,1±10,4	20,7±8,2	0,197	21,7±16,6	23,1±14,7	0,623
7. gün	96±210	24,6±10,9	0,000	102,7±190,7	28,5±15,6	0,000
15. gün	156,2±242,7	25,3±8,9	0,000	229,3±384,5	31,3±14,5	0,000
28.gün	33,2±17,7	26,5±8,2	0,028	52,6±47,9	28,9±13,9	0,000

ALT:Alanin aminotransferaz AST:Aspartat aminotransferaz

**Tablo 2.** Hepatotoksisiteye etki edebilecek demografik verilerin, klinik ve laboratuvar parametrelerinin analizi.

		Hepatotoksisite var (n:50)	Hepatotoksisite yok (n:83)	p
Cinsiyet	Erkek	30 (%60)	48 (%57,8)	0,806
	Kız	20 (%40)	35 (%42,2)	
Yaş (yıl)		10,1±2,5	10,6±3	0,277
Vücut ağırlığı (kg)		38,8±10,2	42,1±18	0,271
Artrit		37 (%74)	59 (%71,1)	0,716
Kardit		29 (%58)	57 (%68,7)	0,212
Aspirin dozu (mg/kg)		76,7±13	71,8±17	0,095
Toplam günlük aspirin dozu (g)		2,86±0,7	2,8±0,7	0,476
Albümin (mg/dl)		4,1±0,4	3,95±0,4	0,065
Alanin aminotransferaz (IU/ml)		16,3±12,9	22,2±16,8	0,068
Aspartat aminotransferaz (IU/ml)		19,2±6,2	20,2±9,6	0,555
Gama glutamil transpeptidaz (IU/ml)		17,5±7,4	22±14	0,256
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa)		76±31	82,3±24	0,470
C-Reaktif protein (mg/dl)		6,7±5	8,4±6,8	0,306

Hepatotoksisite gelişen hastaların 26'sinde (%52) aspirin dozu azaltılırken; 24 hastada (%48) ise aspirin kesilmek zorunda kalınmıştı. Akut faz reaktanları normale yakın değerlere inen 13 hastaya yeni tedavi başlanmazken, akut faz reaktanlarında yükseklik devam eden 11 hastaya diğer antienflamatuvar ilaçlar başlanmıştır.

Karaciğer enzimlerinin ortalama 17,7±6,7 (6-35) günde normal değerlere döndüğü görüldü. Hepatotoksisitenin ortalama gelişme ve karaciğer enzimleri normal değerlere

dönme sürelerinde cinsiyet açısından farklılık saptanmadı (Tablo 3). Hepatotoksisite gelişme ve karaciğer enzimlerinin normal değerlere dönme sürelerine demografik verilerin ve laboratuvar parametrelerinin etkisi değerlendirildiğinde; yaş, vücut ağırlığı, toplam aspirin dozu, kilogram başına aspirin dozu, tedavi öncesi CRP, ESH, albumin, ALT, GGT ve AST seviyeleri ile hepatotoksisitenin gelişme ve karaciğer enzimlerinin normale dönme sürelerinde arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.** Hepatotoksisite gelişme ve karaciğer testlerinin normale dönme süresine cinsiyetin etkisi.

	Kız (n: 20)	Erkek (n:30)	p
Hepatotoksisite gelişme süresi (gün)	11,6±7,5	11,2±5,2	0,824
Karaciğer testlerinin normale dönme süresi (gün)	18±7,4	17,6±6,3	0,858



## Tartışma

ARA tedavisinde artriti ve hafif karditi olan hastalarda aspirin antienflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Aspirin kullanımına bağlı hepatotoksiste gelişen hastaların çoğunluğunu, yüksek dozda ve uzun süreli tedavi alan kişiler oluşturmaktadır [7-9]. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar uzun süre önce yapılan çalışmalardır ve tarihsel değer taşımaktadır [15-17]. Günümüzde ARA dışındaki romatizmal ve romatizmal olmayan hastalıklarda yüksek dozda ve uzun süreli aspirin tedavisi kullanımı çok azalmıştır. Bu nedenle aspirin hepatotoksitesine ilişkin ARA dışında güncel çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda ARA hastalarında aspirin ile ilişkili hepatotoksiste gelişimine etki eden demografik, klinik veya laboratuvar parametrelerini değerlendirdik.

Antienflamatuvar dozda uzun süreli aspirin kullanımında hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmektedir. İlaça bağlı hepatotoksiste tanısı için ALT düzeyinin normalin en az iki katı kadar yükselmiş olması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir [11]. Akut romatizmal ateşli hastalarda aspirine bağlı hepatotoksiste sıklığı değişik çalışmalarda %17 ile %50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [7, 18, 19]. Ülkemizden yapılan çalışmalarda da %24-%42,6 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir [11, 20-22]. Biz de çalışmamızda aspirine bağlı hepatotoksiste sıklığını %37,6 gibi yüksek oranda bulduk.

Aspirine bağlı hepatotoksiste, asemptomatik hafif karaciğer enzim yüksekliğinden sarılığın eşlik ettiği ağır hepatite hatta karaciğer yetmezliğine kadar değişen şiddetteki klinik tablolara neden olabilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın şişkinliği ve ağrı sıklıkla görülebilen klinik bulgulardır ancak hastaların yaklaşık %3-4'ünde hepatomegali, sarılık, ensefalopati ya da koagülopati gibi daha şiddetli bulgular da görülebilmektedir [8, 10]. Çalışmamızda hepatotoksiste gelişen hastalarımızda karın ağrısı, kusma, bulantı gibi hafif gastrointestinal sistem bulgularını %6 oranında tespit ettik. Ayrıca yan etkilerin sıklığı açısından hepatotoksiste gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında farklılık saptamadık. Bu nedenle herhangi bir klinik bulgu olmasa da, aspirin alan hastaların karaciğer enzimleri açısından düzenli aralıklarla takip edilmesinin oldukça önemli olduğunu düşünüyoruz.

Aspirine bağlı hepatotoksistede karaciğer fonksiyon testlerindeki artışlar genellikle hafiftir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 100 IU/ml'nin altında ve %45'inde 300-500 IU/ml arasında ve %10'unda da 1000 IU/ml'yi aşan düzeylerde artışlar bildirilmiştir [12, 23]. Bizim de hastalarımızın %14'ünde AST ve ALT değerleri 500 IU/ml'nin üzerindedir.

Aspirin dozunun ve kullanılma süresinin karaciğer hasarı oluşumunda önemli bir rolü vardır. Aspirine bağlı hepatotoksiste aspirinin yüksek dozlarda günlerce kullanılması ile gelişen kümülatif bir olaydır [6, 11, 23]. Biz de çalışmamızda hepatotoksistenin tedavinin ortalama 11,4. gününde geliştiğini ve hastalarımızın ortalama 76,7 mg/kg/gün gibi yüksek dozda aspirin kullandığını tespit ettik. Literatürde ortalama 14,8. ve 14,7. gününde hepatotoksistenin ortaya çıktığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [10, 20]. Karademir ve arkadaşları [21] ise birinci haftada geliştiğini tespit etmişlerdir. Literatürle uyumlu olarak hastalarımız yüksek doz aspirin kullanıyordu ancak hepatotoksiste gelişen ve gelişmeyen gruplarda kilogram başına aspirin dozları (mg/kg/gün) ve toplam günlük aspirin dozları (gram/gün) arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yapılan çalışmalar yaşın aspirine bağlı hepatotoksiste duyarlılığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir, on bir yaşından küçük çocuklarda hepatotoksiste sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır [15, 16, 24]. Çalışmamızda da 11 yaş altındaki çocuklarda hepatotoksiste oranı daha fazla bulundu. Bunun nedeni kilogram başına aspirin dozunun daha fazla olması olabilir.

Athreya ve arkadaşları [17] aspirine bağlı karaciğer hasarında kadınların erkeklere oranla daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ancak diğer çalışmalar bu bulguyu desteklememiştir [23, 24]. Biz de çalışmamızda cinsiyetin hepatotoksiste sıklığına, ortaya çıkış ve karaciğer testlerinin normal değerlere dönme süresine etkisini gösteremedik.

Aspirine bağlı hepatotoksisteyi etkileyen faktörlerden birisi de hipoalbuminemidir. Yapılan çalışmalarda aspirin kullanan hastalarda, serum albümin değeri 3,5 gr/dl'den düşük ise serum serbest salisilat miktarının daha fazla olmasına bağlı olarak ilaca bağlı hepatotoksiste gelişme riskinin artmış olduğu bildirilmiştir [24,

25]. Çalışmamızda serum albümin düzeylerini hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzer bulduk. Bunun çalışmamızdaki serum albümin düzeyi 3,5 gr/dl'nin altında olan hasta sayısının azlığına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Karaciğer fonksiyon testlerindeki artış birçok hastada aspirin dozunun azaltılması veya kesilmesi ile normale dönmekte ise de, kaybedilen hastalar bildirilmiştir [6, 23]. Parasetamol dışındaki akut karaciğer hasarında N-asetilsistein kullanımı konusunda tartışmalar devam etmekle birlikte, faydalı etkileri gösterilmiştir [13, 14]. Bu nedenle biz de tedavi değişikliği sonrası karaciğer testlerinde artışın devam ettiği yedi hastamıza N-asetilsistein tedavisi uyguladık. Hastalarımızın tümünde karaciğer fonksiyon testlerinin normale döndüğü görüldü.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, aspirin ARA tedavisinde artrit ve hafif karditte ilk tedavi rejimi olarak yaygın kullanılan bir ilaçtır. ARA hastalarında aspirin hepatotoksisitesini araştırdığımız bu çalışmamızda 11 yaş altındaki çocuklarda hepatotoksisite gelişim oranı daha fazla bulundu. Bu çocuklarda kilogram başına kullanılan aspirin dozu daha yüksekti. Aspirin hepatotoksisitesini ön gören kesin bir belirteç bulunmamakla birlikte özellikle göreceli daha yüksek dozlar kullanan küçük çocuklar daha yakından takip edilmelidir. Yüksek doz ve uzun süreli aspirin kullanan hastalar herhangi bir bulgu olmasa da, karaciğer enzimleri açısından düzenli olarak izlenmelidir. Aspirin dışında diğer antienflamatuvar ilaçlar gibi yeni tedavi seçenekleri ile bu hastalarda gelişebilecek hepatotoksisite azaltılabilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2018;392:161-174. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30999-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30999-1)
2. Zühlke LJ, Beaton A, Engel ME, et al. Group A Streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: epidemiology and clinical considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:1-23 <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0513-y>

3. Dajani AS, Ayooub E, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. Special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis and kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young the American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069-2073.
4. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of the rheumatic fever in the era of doppler echocardiography: a-scientific statement of the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1806-1818. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000205>
5. Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:1-10. <https://doi.org/10.5543/tkda.2013.71430>
6. Turgut NH, Söylemezoğlu T. Aspirinin hepatotoksik etkisi ve Reye sendromu. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2011;33:125-132.
7. Nydick I, Tang J, Stollerman GH, Wroblewski F, Ladue JS. The influence of rheumatic fever on serum concentrations of the enzyme glutamic oxaloacetic transaminase. *Circulation* 1955;12:795-806. <https://doi.org/10.1161/01.cir.12.5.795>
8. Prescott LF. Hepatotoxicity of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:373-379.
9. Manso C, Taranta A, Nydick I. Effect of aspirin administration on serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvictransaminases in children. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;93:84-88. <https://doi.org/10.3181/00379727-93-22671>
10. Olgun H, Bulgan M, Ceviz N, Yolcu C, Sahin IO, Laloglu F. Incidence of aspirin-related hepatotoxicity in pediatric cases with acute rheumatic fever. 51st annual meeting of the association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC). *Cardiology in the Young* 2017;27:73-74. <https://doi.org/10.1017/S1047951117000373>
11. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:72-78. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80417-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80417-1)
12. Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipyretic analgesics. *Am J Med* 1983;14:85-93. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90237-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90237-1)
13. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:25-30. <https://doi.org/10.1002/lt.21246>
14. Singh S, Hynan LS, Lee WM. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2013;58:1397-1402. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2512-x>



15. Bernstein BH, Singsen BH, Kinng KK, Hanson V. Aspirin induced hepatotoxicity and its effect on juvenile romatoid arthritis. *Am J Dis Child* 1977;131:659-663. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1977.02120190053012>
16. Miller JJ, Weissman DB. Correlations between transaminase concentrations and serum salicylate concentrations in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:115-118. <https://doi.org/10.1002/art.1780190121>
17. Athreya BH, Moser G, Cecil HS, Myers AR. Aspirin induced hepatotoxicity in juvenile rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Rheum* 1975;18:347-352. <https://doi.org/10.1002/art.1780180409>
18. Singh H, Chugh JC, Shembesh AH, Ben-Musa AA, Mehta HC. Hepatotoxicity of high dose salicylate therapy in acute rheumatic fever. *Ann Trop Paediatr* 1992;12:37-40. <https://doi.org/10.1080/02724936.1992.11747544>
19. Hamdan JA, Manasra K, Ahmed M. Salicylate-induced hepatitis in rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1985;139:453-455. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140070027021>
20. Gngr Ő, Doksz , Fettah A, Nacaroglu HT, rn UA, Karademir S. Akut romatizmal ateş tanısı ile izlenen hastaların geriye dnk olarak değerlendirilmesi: beş yıllık tek merkez deneyimi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2014;4:87-96. <https://doi.org/10.5222/buchd.2014.087>
21. Karademir S, Oğuz D, Senocak F, Ocal B, Karakurt C, Cabuk F. Tolmetin and salicylate therapy in acute rheumatic fever: comparison of clinical efficacy and side-effects. *Pediatr Int* 2003;45:676-679. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2003.01801.x>
22. Ekici F, Kale Y, KocabaŐ A. Akut romatizmal ateşin değişen yz; klinik gzlemlerimiz. *Anadolu Kardiol Derg* 2013;13:502-508. <https://doi.org/10.5152/akd.2013.157>
23. Zimmerman HJ. Effect of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med* 1981;141:333-342. <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340030065013>
24. Fry SW, Seef LB. Hepatotoxicity of analgesics and anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:875-905.
25. Gitlin N. Salicylate hepatotoxicity: the potential role of hypoalbuminemia. *J Clin Gastroenterol* 1980;2:281-285.

**Etik onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.10.2019 tarih ve 18 sayısı ile onay alındı.



## Ateş nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi

*Retrospective evaluation of the febril patients hospitalized in the infectious diseases and clinical microbiology department*

Işıl Deniz Alırvacı, Esragül Akıncı, Sevil Alkan Çeviker

Gönderilme tarihi:28.10.2019

Kabul tarihi:03.01.2020

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada ateş nedeniyle servisimize yatırılan hastalara ait verilerin değerlendirilmesi, ateş nedenlerinin irdelenmesi ve güncel durumun tekrar gözden geçirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında ateş şikayetiyle Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'mize yatırılarak izlenmiş olan 230 hasta retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 226 hastanın 208'inde ateş enfeksiyon kaynaklı, 18'inde ise enfeksiyon dışı nedenlere bağlı idi. Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, selülit ve solunum yolu viral enfeksiyonları sırasıyla en sık saptanan enfeksiyonlardı. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) kriterlerine uyan 19 hasta mevcuttu. NBA olgularının %53'ü enfeksiyon, %21'i inflamatuvar hastalık, %10,5'i malignite, %10,5'i etiyojisi saptanamayan hastalık, %5,3'ü diğer hastalıklar olarak gruplandırıldı. Başvuru öncesi hastaların %65'i diğer sağlık kuruluşlarına başvurmuş, %43'ü öncesinde antibiyotik kullanmıştı.

**Sonuç:** Bu çalışmada, hastaların büyük bir kısmında ateşin enfeksiyon kaynaklı olduğu, NBA grubunun ise küçük bir oranı oluşturduğu görülmektedir. Ateşe neden olan enfeksiyonlar arasında pnömoni ve üriner enfeksiyonların halen önemini koruduğu ve ateşli hasta grubunda etiyojisi belli olmadan antibiyotik kullanımının çok yaygın olduğu anlaşılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ateş, nedeni bilinmeyen ateş, enfeksiyon.

Alırvacı ID, Akıncı E, Alkan Çeviker S. Ateş nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:276-283.

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the data of patients hospitalized for fever, to investigate the causes of fever and to review the current situation.

**Materials and methods:** Between January 2011 and May 2013, 230 patients who were admitted to our Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department with fever were retrospectively evaluated.

**Results:** Of the 226 patients included in the study, fever was due to infection origin in 208 patients and non-infectious causes in 18 patients. Pneumonia, urinary tract infection, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, cellulitis and respiratory viral infections were the most common infections respectively. There were 19 patients with fever unknown origin (FUO) criteria. 53% of FUO cases were classified as infection, 21% inflammatory disease, 10.5% malignancy, 10.5% undetectable disease, 5.3% other diseases. 65% of the patients had applied to the health institutions before the admission and 43% had used various antibiotics.

**Conclusion:** In this study, it was seen that fever was the origin of infection in the majority of the patients and the FUO group constituted a small proportion. It is understood that pneumonia and urinary infections are still important among the infections causing fever and antibiotic use is very common in the febrile patients without specific etiology.

**Key words:** Fever, fever of unknown origin, infection.

Alırvacı ID, Akıncı E, Alkan Çeviker S. Retrospective evaluation of the febril patients hospitalized in the Infectious Diseases And Clinical Microbiology Department. Pam Med J 2020;13:276-283.

Işıl Deniz Alırvacı, Uzm. Dr. Manavgat Devlet Hastanesi, Antalya, Türkiye, e-posta: dr\_isild Deniz@hotmail.com, (orcid.org/0000-0002-4740-1579) (Sorumlu Yazar)

Esragül Akıncı, Prof. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye, e-posta: esragulakinci@gmail.com, (orcid.org/0000-0003-3412-8929)

Sevil Alkan Çeviker, Uzm. Dr. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Kütahya, Türkiye, e-posta: s-ewil@hotmail.com, (orcid.org/0000-0003-1944-2477)

## Giriş

Vücut sıcaklığının normal günlük değişkenliğinin üzerine çıkacak şekilde yükselmesi ateş olarak tanımlanır [1]. Enfeksiyon hastalıklarının en sık karşılaşılan bulgularından biri olan ateş; tümörler, kollajen vasküler hastalıklar ve ilaçlar gibi enfeksiyon dışı nedenlere de bağlı olabilir [2, 3]. Ateş nedeni ile kliniklere başvuran hastaların çoğunluğuna tanı konulmakla birlikte, bir bölümünde yapılan inceleme ve araştırmalara rağmen ateş nedeni uzun süre saptanamamaktadır. Bu tablo ilk olarak Petersdorf ve Beeson tarafından 1961 yılında tanı konulmakta güçlük çekilen ateşlere yaklaşım kolaylığı getirmek amacıyla nedeni bilinmeyen ateş (NBA) olarak tanımlanmıştır [4]. Bugün de geçerliliğini koruyan bu tanıma göre üç haftadan uzun süren, 38,3°C'nin üzerinde seyreden ve bir haftalık hastanede yapılan incelemeler sonucunda nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır. 1991 yılında Durack ve Street klasik NBA'nın yanı sıra nozokomiyal NBA, nötropenik NBA ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) varlığında NBA'yı tanımlamıştır [5, 6].

Bu çalışmada ateş nedeniyle servisimize yatırılan hastalara ait verilerin değerlendirilmesi, ateş nedenlerinin irdelenmesi ve güncel durumun tekrar gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle yatırılan hastalar değerlendirilerek ateşe neden olan hastalıklar ortaya konulmuştur.

## Gereç ve yöntem

Çalışma üçüncü basamak tedavi hizmeti veren 1100 yataklı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Ocak 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında yapıldı. Ateş nedeniyle (>37,3°C, aksiller) kliniğe yatırılarak izlenen 230 erişkin hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Ateş şikayeti ile kliniğe yatırılan fakat takibinde ateşi olmayan olgular, akkiz immün yetmezlik tanısı alanlar, nötropenik ateş tanımına giren hastalar (nötrofil <500/mm<sup>3</sup>), nozokomiyal enfeksiyonu olanlar, diğer kliniklerden veya dış merkezlerden nakil alınan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu hastalar üzerinde iki farklı değerlendirme yapıldı. İlk değerlendirmede enfeksiyon orjinli ateş olan olgular ile, enfeksiyon dışı nedenlere bağlı ateşi olan olgular karşılaştırıldı. İkinci

değerlendirmede ise nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tanımına giren olgular irdelendi.

Çalışma verileri bilgisayara kaydedilerek, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 19.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum-maksimum) yanı sıra, verilerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar, verilerin karşılaştırılmasında Kikare, Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Sonuçlar 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmanın yapılabilmesi için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden yerel etik kurul onayı alındı.

## Bulgular

Ocak 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında kriterlere uyan 230 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 19'u NBA nedeni ile yatırıldı. Tanısı konulan 226 hastanın 208'inde ateş enfeksiyon orjinli, 18'inde ise enfeksiyon dışı nedenlere bağlı idi. Hastaların 124'ü (%54) erkek, 106'sı (%46) kadın, yaş ortalaması 53±21 (17-94) idi. Eşlik eden kronik hastalıklar 142 (%62) hastada tespit edildi.

Yatışta alınan öykülerine göre 80 hasta (%35) kliniğimize yatırılmadan önce herhangi bir sağlık kurumuna başvurmamış, 15'i (%6) I. basamak sağlık kurumlarında, 50'si (%22) II. basamak sağlık kurumlarında, 85'i (%37) III. basamak sağlık kurumlarında değerlendirilmişti. Başvuru öncesi hastaların %43'ü çeşitli antibiyotikler kullanmıştı. Hastaların çoğunun acil servisten yatışı yapılmış olup (Tablo 1), NBA grubundaki olgularının ise tamamı dış merkezlerden yönlendirilmiş; 4'ü (%21,1) II. basamak, 15'i (%78,9) III. basamak sağlık kuruluşlarından hastanemize gönderilmiş, 8 (%42) hasta ise son 3 ay içinde çeşitli hastanelerde yatırılarak araştırılmıştı. NBA hastalarının antibiyotik kullanma oranı %84 gibi yüksek bir oranda idi. Enfeksiyon orjinli ateş ve enfeksiyon dışı ateş grubundaki olgular medikal öyküleri açısından kıyaslandığında, enfeksiyon dışı ateş grubundakilerin başvuru öncesi antibiyotik kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 2).

Tüm hastaların yatış esnasındaki ortalama ateş değeri 37,9±0,8°C (maksimum 40,1°C), hastanedeki ortalama ateş süresi 1-15 gün,

ortalama yatış süresi 1-45 gün idi. NBA grubundaki hastalarının hastaneye yatış sırasındaki ortalama ateş değeri  $37,7 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$  (maksimum  $39,0^{\circ}\text{C}$ ), hastanedeki ortalama ateş süresi  $7 \pm 4$  (1-15) gün, başvuru öncesi ortalama ateşli gün sayısı  $31 \pm 24$  gün (20-90), ortalama yatış süresi  $16 \pm 10$  (4-45) gün olarak bulundu. Olguların 5'inde (%26,3) ateş süresi 60 günden uzun idi. Bu olguların üçünde enfeksiyon (ikisinde enfektif endokardit, birinde apse), birinde kollajen vasküler hastalık (Behçet hastalığı) tespit edildi. Bir olguya ise tanı konulamadı. Başvuru öncesi ateşin ortalama süresi enfeksiyon dışı ateş grubunda, enfeksiyon orjinli ateş grubuna göre daha yüksek idi ( $p > 0,05$ ). Yatıştaki ortalama ateş değeri ise enfeksiyon orjinli ateş grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,05$ ). Hastanedeki ortalama yatış süresi ve saptanan en yüksek ateş değeri her iki grupta benzer idi ( $p > 0,05$ ).

Hastalarda en sık şikayetleri halsizlik (%76), bulantı (%43) ve öksürük (%40); en sık saptanan fizik muayene bulguları akciğer seslerinde değişiklik (%31), bilinç değişikliği (%18) ve kooperasyon kısıtlılığı idi.

Laboratuvar değerleri incelendiğinde enfeksiyon dışı ateş grubunda ortalama trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3).

Tüm hastaların 39'una (%17) tanısal amaçlı invazif girişim uygulandı. Tanısal amaçlı yapılan bazı invazif girişimlerin (biyopsi, endoskopi, kolonoskopi vb) ve bazı görüntüleme yöntemlerinin (Ekokardiyografi, tomografi vb.) enfeksiyon orjinli ateş grubunda daha yüksek oranda olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ). NBA grubundaki hastaların ise 15'ine (%79) tanısal amaçlı invaziv girişim uygulandı. İki (%10,5) olguya perkütan apse aspirasyonu, 7 (%36,8) olguya biyopsi, 6 (%31,5) olguya endoskopi/kolonoskopi, bir (%5,3) olguya torasentez ve bir (%5,3) olguya da endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi yapıldı. Görüntüleme yöntemleri arasında en fazla posterior anterior (PA) AC grafisi ve ultrasonografi; serolojik testler arasında ise Rose-Bengal, ELISA ve *Brucella* aglütinasyon testleri istendiği saptandı. Hastalardan alınan kültür sonuçları değerlendirildiğinde alınan 205 kan kültüründen 14 tanesinde üreme olduğu, bir hastanın kanında üreyen *Staphylococcus hominis*'in

kontaminasyon olarak değerlendirildiği görüldü. Üç enfektif endokardit hastasında üreyen etkenler *Staphylococcus epidermidis* ve Viridans grubu streptokoklar idi. NBA grubundaki hastalardan ikisine kan kültürü sonucu ile *Salmonella* bakteriyemisi tanısı konuldu. Alınan 154 idrar kültürünün 48'inde, 34 gayta kültürünün birinde, 14 yara kültürünün 9'unda, 13 balgam kültürünün beşinde ve 8 beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürünün birinde üreme saptandı. Bir NBA hastasının BOS kültüründe *Brucella spp.* üredi. Üreyen mikroorganizmaların sayılarına bakıldığında, mevcut üremelerin çoğunluğunu *Escherichia coli* suşlarının oluşturduğu tespit edildi.

Çalışma grubunda yer alan 230 olgunun 226'sına fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ışığında tanı konuldu. Tanı konulamayan dört hastanın ateşleri kendiliğinden düştü. Tanısı konulan 226 hastanın çoğunluğunu enfeksiyon hastalıklarının oluşturduğu saptandı. Enfeksiyon orjinli ateş grubunda 208, enfeksiyon dışı ateş grubunda 18 hasta yer aldı (Tablo 4). Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, KKA, selülit ve solunum yolu viral enfeksiyonları sırasıyla en sık saptanan enfeksiyonlardı. NBA olgularının %53'ü enfeksiyon, %21'i inflamatuvar hastalık, %10,5'i malignite, %10,5'i etyolojisi saptanamayan hastalık, %5,3'ü diğer hastalıklar olarak gruplandırıldı. NBA hastalarında en sık saptanan enfeksiyon enfektif endokardit idi (Tablo 5). Non-enfekte hasta grubunda yer alan hastaların tanıları; malignite, Behçet hastalığı, pulmoner emboli, Crohn hastalığı aktivasyonu, erişkin Still hastalığı, Adisson krizi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenme, serebrovasküler hastalık, Çölyak hastalığı, toksik olmayan multinodüler guatr, Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever) (FMF) alevlenmesi, megaloblastik anemi, *Henoch-Schönlein purpurası*, akut kolesistit ve vaskülit idi.

Tüm hastaların 188'inde antibiyotik tedavisi ile, 42'sinde semptomatik tedavi ile klinik iyileşme sağlandı. Seftriakson (%31,4), meropenem/imipenem (%15,4), moksifloksasin (%15,4), ampicilin-sulbaktam (%13,3) ve klaritromisin (%12,2) en sık kullanılan ilk beş antibiyotik arasında yer aldı. Hastaların %90'ı (208 hasta) tedavi sonrası taburcu edildi; 11 hasta hastane içindeki ilgili kliniklere nakil verildi, 11 hasta ise kaybedildi.

**Tablo 1.** Enfeksiyon kaynaklı, enfeksiyon dışı ateş ve nedeni bilinmeyen ateş (NBA) grubundaki hastaların medikal öykülerinin değerlendirilmesi.

n (%)		Toplam	Enfeksiyon	Enfeksiyon	NBA (n:19)	p
		(n:230)	Kaynaklı Ateş (n:193)	Dışı Ateş (n:18)		
		n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Daha Önce Başvurduğu Sağlık Kurumu</b>	Direkt Başvuru	0 (34,8)	76 (39,4)	4 (22,2)	0	0,407
	1. Basamak	15 (6,5)	15 (7,8)	0	0	
	2. Basamak	0 (21,7)	41 (21,2)	5 (27,8)	4 (21,1)	
<b>Hastanemize İlk Başvuru Yeri</b>	Acil Servis	162 (70,4)	147 (76,2)	10 (55,6)	5 (26,3)	0,227
	Poliklinik	68 (29,6)	46 (23,8)	8 (44,4)	14 (73,7)	
<b>Son 3 Ay İçinde Hastanede Yatış Öyküsü</b>		47 (20,4)	42 (21,8)	4 (22,2)	8 (42,1)	0,7477
<b>Başvuru Öncesi Antibiyotik Kullanımı</b>		100 (43,5)	72 (37,3)	12 (66,7)	16 (84,2)	0,022

\*NBA: Nedeni bilinmeyen ateş.

**Tablo 2.** Hastalardaki ateş süresinin değerlendirilmesi.

	Efekte (n=208)		Non-efekte (n=18)		p
	Ortalama Değer	Standart Sapma	Ortalama Değer	Standart Sapma	
<b>Başvuru öncesi ateş süresi (gün)</b>	6	10	13,5	17	0,064
<b>Yatış esnasında ortalama ateş (°C)</b>	37,9	0,8	37,4	0,9	0,023
<b>En yüksek ateş (°C)</b>	38,4	0,7	38,4	1,0	0,730
<b>Hastanedeki ateş süresi (gün)</b>	3	2	3,5	4	0,918
<b>Hastanedeki yatış süresi (gün)</b>	7,4	6	6,6	4	0,791

**Tablo 3.** Olguların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.

	Toplam Ortanca (min-max)	Non enfeksiyöz Ortanca (min-max)	Enfeksiyöz Ateş Ortanca (min-max)	NBA Ortanca (min-max)	p
<b>Üre (mg/dL)</b>	31 (5-161)	28 (5-124)	32 (8-161)	30 (13-123)	0,199
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,8 (0,1-10,8)	0,8 (0,2-2)	0,8 (0,1-10,8)	0,8 (0,5-6,2)	0,881
<b>AST (U/L)</b>	25 (6-1663)	26 (12-221)	25 (6-1663)	22 (9-181)	0,942
<b>ALT(U/L)</b>	19 (1-1861)	27 (9-327)	18 (1-1861)	19 (8-202)	0,256
<b>ALP(U/L)</b>	72,5 (23-423)	67 (36-394)	72,5 (23-423)	100 (27-303)	0,221
<b>GGT(U/L)</b>	29,5 (5-3904)	32 (6-298)	27 (5-3904)	46 (16-206)	0,053
<b>T BİL (mg/dl)</b>	0,5 (0,1-15,5)	0,6 (0,1-15,5)	0,6 (0,1-7,7)	0,5 (0,1-1,8)	0,168
<b>LDH(U/L)</b>	341 (79-2655)	394 (127-1990)	330 (92-2655)	341 (79-1020)	0,564
<b>ESR (mm/saat)</b>	38 (0-150)	36 (4-150)	35,5 (0-140)	67 (9-120)	0,019
<b>CRP (U/l)</b>	55 (0,5-20000)	92 (0,5-347)	49,5 (0,5-20000)	85 (1,4-296)	0,197
<b>WBC(/mm<sup>3</sup>)</b>	10 (1-38,3)	8,7 (1,3-24,5)	10,1 (1-33)	11,7 (4,8-38,3)	0,162
<b>NOT(/mm<sup>3</sup>)</b>	7700 (100-940)	7200 (100-910)	7800 (250-940)	7400 (260-940)	0,286
<b>HGB(g/dL)</b>	12,6	12,3	12,7	11,3	0,086
<b>PLT(/mm<sup>3</sup>)</b>	206	195	203,5	292	<0,001

\*ALT: Alanin Amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, CRP: C- reaktif protein, GGT: Gama-glutamil transferaz, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, HGB: Hemoglobin, LDH: Laktat dehidrogenaz, min: minimum, max: maximum, NBA: nedeni bilinmeyen ateş, PLT:Platelet, NÖT:Nötrofil, WBC: White blood cell (beyaz kan hücresi).



**Tablo 4.** Hastalara uygulanan tanısal yöntemlerin değerlendirilmesi.

		Enfekte (n=208)	Non-enfekte (n=18)	p
<b>İnvaziv girişim</b>	Apse aspirasyonu	5	0	0,506
	Lomber ponksiyon	8	0	0,397
	Biyopsi	10	4	0,003
	Endokopi/kolonoskopi	6	4	0,000
	Torasentez/plevral drenaj	4	1	0,315
	Nefrostomi değişimi	1	0	0,768
	Perkütan kolesistostomi	1	0	0,768
<b>Direkt grafi</b>	PA AC grafisi	208	18	0,210
	Waters sinüs grafisi	7	0	0,429
<b>İleri görüntüleme yöntemleri</b>	USG	118	13	0,201
	BT	37	6	0,107
	Doppler USG	10	2	0,253
	MRI	16	2	0,837
	EKO	26	8	0,000
	BT anjiyografi	6	0	0,465
	MR venografi	2	1	0,102
	EEG	0	1	0,001

**Tablo 5.** Nedeni bilinmeyen ateş grubundaki hastaların tanıları.

	Sayı	%
<b>1-ENFEKSİYONLAR</b>	10	53
<b>Enfektif endokardit</b>	3	15,7
<b>Apse</b>	2	10,5
<b>Nörobruselloz</b>	1	5,3
<b>Fasciola hepatica</b>	1	5,3
<b>Salmonella bakteriyemisi</b>	2	10,5
<b>Akut sinüzit</b>	1	5,3
<b>2-Kollajen-vasküler hastalıklar</b>	4	21
<b>Behçet hastalığı</b>	2	10,5
<b>Erişkin Still hastalığı</b>	1	5,3
<b>Lökositoklastik vaskülit</b>	1	5,3
<b>3-Malignite</b>	2	10,5
<b>Rektum</b>	1	5,3
<b>Mide</b>	1	5,3
<b>4- Diğer</b>	1	5,3
<b>Toksik olmayan multinoduler guatr</b>	1	5,3
<b>5-Tanı Konulamayan</b>	2	10,5

## Tartışma

Bu çalışmada, enfeksiyon hastalıkları kliniğine ateş nedeni ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunun (%90) ateş nedeninin enfeksiyon orjinli olduğu, NBA grubunun %8 gibi küçük bir oranı teşkil ettiği görülmüştür. Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, KKKA, selülit ve solunum yolu viral enfeksiyonları sırasıyla en sık saptanan enfeksiyonlar idi.

Çalışmada ateş nedeniyle hastaların çoğunlukla 3. basamak sağlık kuruluşlarına başvurdıkları ve genellikle de acil servisten giriş yaptıkları görülmüştür. Bu sonuç, ateşin halk arasında acil ve ciddi bir durum olarak algılandığı ve tam teşekküllü hastanelere başvurma ihtiyacı oluşturduğu izlenimini vermektedir. Acil serviste randevu sistemi olmaması ve sıra beklemeden muayene olunması, hastaların mesai saatlerinde hastaneye yetişememesi gibi nedenlerin de bu sonucu etkileyen faktörler olduğu düşünülmektedir. NBA hasta grubundaki hastalarda ise acil servisten başvuru oranı daha düşüktür. Bu hastalarda ateşin daha uzun süredir devam ediyor olması ve önceden başka hastanelere başvuru yapılmış olması bu kişilerde acil bir durum olmadığı kanaatini oluşturmuş olabilir. Karan ve ark. [7] çalışmasında NBA olguları üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %35'inin 3. basamaktan, %23'ünün 2. basamaktan sevk edildiği belirtilmiştir.

Diğer taraftan, ateşli hastalarda başvuru öncesi antibiyotik kullanım oranının çok yüksek olduğu, NBA olgularında bu oranın daha da arttığı dikkati çekmektedir. Başvuru öncesi antibiyotik kullanımı NBA olgularında %84,2 gibi yüksek bir oranda tespit edilirken tüm hastalarda bu oran %43,5 idi. Olguların çoğunda ilk basamak tetkiklerle tanıya gidilmesine rağmen NBA grubunda daha fazla ek tetkike ihtiyaç duyulmuştur. Demir ve ark. [8] çalışmasında NBA hastalarında yaptıkları çalışmada hastaların %40'ında son altı ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olduğu görülmektedir. Tetkik olanağı yetersiz olan veya hekimin yetersiz kaldığı sağlık merkezlerinde ateş odağı saptanmasa dahi antibiyotik kullanımı sık rastlanan bir durumdur. Ateşli hastaya antibiyotik başlamış olmanın psikolojik olarak rahatlatıcı bir etkisi olduğu bilinen bir gerçektir. Özellikle NBA grubunda antibiyotik kullanım sıklığının %84,2 olması; enfeksiyon dışı ateş grubunda, enfeksiyon orjinli ateş grubuna oranla anlamlı olarak daha

fazla antibiyotik kullanmış olması bu düşünceyi desteklemektedir.

Köse ve ark. [1] çalışmasında yüksek ateş şikayetiyle başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada olguların ortalama ateş yüksekliğinin 8 gün olduğunu bildirmiştir. NBA olgularında Çağatay ve ark. [9] çalışmasında ortalama ateş süresini 43 gün, Alpat ve ark. [9] 24 gün, Zorlu ve ark. [10] 20 gün olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise, tüm grupta başvuru öncesi ortalama ateş süresi 7 gün, NBA grubunda ortalama 31 gün olarak tespit edildi. Hastaların daha önce başka merkezlere başvurusu ve tetkik edilmesinin bu sonuçta etkili olduğu; NBA hastalarının komplike olması nedeniyle başvurduğu her basamakta daha uzun süre tetkik ve tedavi edilmesinin süreyi daha da uzattığı düşünülmektedir. Köse ve ark. [1] çalışmasında yüksek ateş şikayetiyle başvuran hastalarda ortalama yatış süresini 12 gün olarak tespit etmiştir. Zorlu ve ark. [6] NBA grubunda yaptıkları çalışmada hastaları ortalama olarak 20 gün, Alpat ve ark. [10] ise 11 gün kadar yatırarak tedavi etmişlerdir. Bu çalışmada ise, bulunan sonuçlar benzer olup hastanede ortalama yatış günü ateşli hastaların tümünde 7 gün, NBA grubunda 16 gün olarak saptandı.

Nedeni bilinmeyen ateş hastalarında, fizik muayenenin tamamlanmasından sonra ateşe yönelik odak bulunamaması sık rastlanan bir durum olup, bu hastalarda günde 2-4 kez ayrıntılı muayene yapılması önerilmektedir [11]. Bu çalışmada en sık fizik muayene bulgusunun akciğer dinleme bulgusu olduğu, bunu bilinç değişikliği ve kooperasyon kısıtlılığının takip ettiği saptanmıştır. En sık enfeksiyon grubunun pnömoni olması, akciğerlerdeki dinleme bulgusunun sıklığını açıklamaktadır. Yüksek ateşin kendisi özellikle yaşlı ve komorbid nörolojik hastalığı (Alzheimer, epilepsi vb.) olan hastalarda bilinç değişikliğine yol açmaktadır. Ayrıca bilinç bulanıklığı ve kooperasyon kısıtlılığı santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarının önemli semptomları arasında yer almaktadır. Çalışmada diğer önemli bir fizik muayene bulgusu olarak batında ağrılı hassasiyet, kostovertebral açı hassasiyeti ve suprapubik hassasiyet saptandı. Bu bulgular da ikinci en sık tanı olan idrar yolu enfeksiyonu varlığı ile açıklanabilir. NBA grubundaki fizik muayene bulguları incelendiğinde, benzer şekilde akciğer dinleme bulgularının daha sık saptandığı

görülmektedir. Yaşlı hastalarda toplum kaynaklı enfeksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonu en sık saptanan enfeksiyonlar olarak belirtilmiştir [12]. Köse ve ark. [1] ateşli hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların en sık akut menenjit ile takip edildikleri, bunu takiben idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoninin yer aldığı görülmektedir. Goto ve ark. [13] çalışmasında ateşli hastalarda en sık pnömoni ve bronşit, bunu takiben pyelonefrit tespit edilmiştir. Bu çalışmada en sık pnömoni, ikinci sıklıkla pyelonefrit, üçüncü sıklıkta ise KKKK yer almıştır. Bunun en önemli sebebi hasta popülasyonumuzun yaşlı, bakımevlerinde kalan hasta grubu olması ve/veya predispozan faktörleri içermesidir. Ayrıca yakın geçmişte ülkemizde hızla yayılan KKKK enfeksiyonu için hastanemizin önemli bir merkez olması sebebiyle hastalığın görüldüğü bahar ve yaz aylarında KKKK hasta sayısında artış olmaktadır. Goto ve ark. [13] ateşli hastalar üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada olguların %12,8'si, Çağatay ve ark. [9] ise çalışmasında %3,4'ü NBA olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yer alan tüm hastaların %8,3'ünün NBA grubu olduğu saptanmıştır. NBA hastalarının %53'ü enfeksiyonlar, %21'i inflamatuvar hastalıklar, %10,5'i maligniteler, %10,5'i etyolojisi saptanamayan hastalıklar ve %5,3'ü diğer hastalıklar olarak tespit edilmiştir. Saka ve ark. [14] çalışmasında olguların %42'si enfeksiyonlar, %30'u inflamatuvar hastalıklar, %18'i maligniteler, %10'u etyolojisi saptanamayan grup olarak belirtilmiştir. Küçükardalı ve ark. [15] ise çalışmasında vakaların %60'ı enfeksiyonlar, %7'si inflamatuvar hastalıklar, %11'i maligniteler, %20'si etyoloji saptanamayan, %2'si diğer olarak tanımlanmıştır. Alpat ve ark. [10] çalışmasında, vakaları %32 enfeksiyonlar, %19 inflamatuvar hastalıklar, %9 maligniteler, %25 etyolojisi saptanamayan, %15 de diğer grup olarak sınıflamıştır. Geçmiş dönemde yapılan çalışmalarda ülkemizde NBA grubunda en sık enfeksiyon tüberküloz iken günümüzde tüberkülozun azalması ve göğüs hastalıkları kliniğine yönlendirilmesi sebebiyle bu çalışmada tüberküloz enfeksiyonuna hiç rastlanmamıştır [10]. Zorlu ve ark. [6] çalışmasında NBA hastalarındaki en sık üç enfeksiyöz nedenden biri infektif endokardit olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise NBA grubunda en sık saptanan enfeksiyon endokardit idi. Kollajen vasküler hastalıklar çeşitli serilerde genellikle

ikinci, bazen de üçüncü sırada görülmekte olup bu olgularda Sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodosa, temporal arterit, erişkin Still hastalığı ilk sıralarda yer almaktadır [11, 16, 17]. Kollajen vasküler hastalıklar içinde yer alan ve tanısı klinik bulgularla konulan erişkin Still hastalığının NBA nedeni olarak giderek arttığı bildirilmektedir [18-20]. NBA hastalarında tanı konulamayan grup yurt içi serilerde %4-17, yurt dışı serilerde %5-25 oranında bildirilmiştir [7, 20-29]. Bu çalışmada NBA hastaları arasında tanı konulamayan hastaların oranı %10,5 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada, enfeksiyon hastalıkları kliniğine ateş nedeniyle kabul edilen hastaların büyük bir kısmında ateşin enfeksiyon orjinli olduğu, NBA grubunun ise küçük bir oranı oluşturduğu görülmektedir. Ateşe neden olan enfeksiyonlar arasında pnömoni ve üriner enfeksiyonların halen önemini koruduğu ve ateşli hasta grubunda etiyoloji belli olmadan antibiyotik kullanımının çok yaygın olduğu anlaşılmaktadır. Diğer taraftan, enfeksiyon orjinli ateşin ayırıcı tanısında lökosit sayısı, C-reaktif protein gibi tetkiklerin her zaman yol gösterici olmayabileceği düşünülmektedir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Köse Ş, Akkoçlu G, Türken M, Gozaydın A, Cavdar G, Ersan G. Ateş yüksekliği nedeniyle başvuran 88 olguda ateş etyolojisinin araştırılması. *Klinik Derg* <https://doi.org/2010;23:18-21.10.5152/kd.2010.06>
2. Rayhan HH, Roberts NJ. Fever and fever of unknown etiology. In: Betts RF, Penn RL, Stanley W, eds. *Reese and Betts' a Practical Approach to Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;1-19.
3. Tabak F. Ateş Patogenezi, ateş tipleri, erişkinde ateş yönetimi. In: Öztürk R, Mert A, ed. *Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyumu*. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Dizisi 2006;53:27-36.
4. Öncü S, Ertuğrul MB, Özüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Nedeni bilinmeyen ateş: 66 olgunun analizi. *Klinik Derg* 2003;16:108-112.
5. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Aykaç İ, Süve İ, Aktuğlu Y. Nedeni bilinmeyen ateş: 50 olgu bildirisi, *Klinik Derg* 1996;9:18-21.
6. Zorlu S, Akalın H, Yılmaz E, Heper Y, Mıstık R, Helvacı S. Nedeni bilinmeyen ateş: 2007-2008 yıllarında kliniğimizde izlediğimiz 38 olgunun retrospektif analizi. *Flora* 2009;14:159-164.

7. Karan MA, Erten N, Araz M, Taşçıoğlu C, Kaysı A. Nedeni bilinmeyen ateş: 26 vaka bildirisi. *Klinik Derg* 1995;8:124-126.
  8. Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2006.
  9. Çağatay AA, Karadeniz A, Özşüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Nedeni bilinmeyen ateş: 150 olgu. Poster Bildiri. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi; 2005 Antalya; Türkiye.
  10. Nayman Alpat S, Ünlü F, Erben N, Doyuk Kartal E, ÖZGÜNEŞ İ, Usluer G. Eskişehir'de nedeni bilinmeyen ateş etyolojisi. *Flora* 2009;14:67-71.
  11. Mert A. Nedeni bilinmeyen ateşli hastaya klinik yaklaşım. In: Öztürk R, Mert A, ed. Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyumu. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Dizisi 2006;53:95-106.
  12. Saçar S, Hırçın Cenger D, Asan A, Toprak Kavas S, Demir M, Turgut H. Geriatrik infeksiyonların 50 olguda değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2008;2:84-86 .
  13. Goto M, Koyama H, Takahashi O, Fukui T. A Retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. *Intern Med* 2007;46:17-22. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6038>
  14. Erten N, Saka B, Ozturk G, Karan MA, Tascioglu C, Dilmener M, Kaysı A. Fever of unknown origin: A report of 57 cases. *Int J Clin Pract* 2005;59:958-960.
  15. Küçükardalı Y, Koçak N, Yazıcı H, Çankır Z, Nalbant S, Top C, Danacı M. Nedeni bilinmeyen ateş: 82 olgu bildirisi. *Flora* 2001;6:171-177.
  16. Hu Y, Lu H, Zhang Y, Jiang W, Yin Y, Pan X, Weng X. Fever of unknown origin: Revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital. *Biosci Trends* 2008;2:44-46.
  17. Willke A, Ergönül Ö. Nedeni bilinmeyen ateş: 25 olgunun incelenmesi. VII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi; 11/15 Eylül 1994, Ürgüp; Türkiye.
  18. Likuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med* 1994;33:67-73. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.33.67>
  19. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: Review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992;15:968-973. <https://doi.org/10.1093/clind/15.6.968>
  20. Tabak F. Nedeni bilinmeyen ateş: 17 yıllık deneyim. *Flora Derg* 2001;6:260-266.
  21. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30. <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00001>
  22. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982;61:269-292. <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00001>
  23. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992;152:51-55. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400130077008>
  24. Çalangu S, Kayısı A, Dilmener M, Oran M, Ergun S. Nedeni bilinmeyen ateş (70 vakanın değerlendirilmesi). *Tıp Fak Mecm* 1984;47:480-489.
  25. Çalangu S, Dilmener M, Eraksoy H, et al. Fever of unknown origin (Report of 40 cases)(abstrac). Paper presented at: 4 th European Congress of Clinical Microbiology; 17-20 April 1989 Nice; France.
  26. Aktaş F, Gürdoğan K, Şenol E, Hızal K, Ulutan F. Nedeni belli olmayan ateş: 34 olgunun değerlendirilmesi. Poster Bildiri. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi; 6-10 Ekim 1997 Antalya; Türkiye.
  27. Deal WB. Fever of unknown origin. *Postgrad Med* 1971;50:182-188. <https://doi.org/10.1080/00325481.1971.11697674>
  28. Howard P, Hahn HH, Palmer PI, Hardin WJ. Fever of unknown origin: A prospective study of 100 patients. *Tex Med* 1977;73:56-59.
  29. Eyckmans L, Wouters R, Vandembroucke J. Unexplained fever: Seven year experience. *Acta Clin Belg* 1973;28:232-237.
- Etik onayı:** Ankara Numune Hastanesi Etik Kurulu tarafından 2013 yılında onayı alınmıştır.
- Dip not:**\* 5. EKMUD Bilimsel Platformu, 1-4 Nisan 2015, Çeşme'de özlüsunum olarak sunulmuştur.
- \* KLİMİK (Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği) 30. Yıl Kurultayı, 09-12 Mart 2016 Antalya'da poster sunum olarak sunulmuştur.
- \*7. EACID( Eurasia Congress Of Infectious Diseases), 30 September-3 October 2015, Tbilisi, Georgia'da poster sunum olarak sunulmuştur.
- XX. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ (KLİMİK Uluslararası Kongresi) , 13 -16 MART 2019, Antalya'da poster sunum olarak sunulmuştur.

## Determination of biological variation components and quality specifications for serum thyrotropin

### Serum tirotropin için biyolojik varyasyon bileşenleri ve kalite spesifikasyonlarının belirlenmesi

Müjgan Ercan Karadağ, Emiş Deniz Akbulut, Adnan Kirit

Gönderilme tarihi:15.11.2019

Kabul tarihi:29.01.2020

#### Abstract

**Purpose:** Serum thyroid hormone levels are used in the diagnosis and follow-up of thyroid disorders. The present study aims calculation and evaluation of biological variation (BV) measures for serum thyrotropin (TSH). **Materials and methods:** Blood samples were collected from ten volunteers (10) (five women, five men; ages ranging between 20 to 35) weekly throughout five weeks. Serum TSH level was measured on Architect ci8200 immunoassay system and BV estimates were obtained using nested ANOVA test according to the method of Fraser.

**Results:** Calculated analytical variation ( $CV_A$ ), within-subject BV ( $CV_I$ ), between-subject BV ( $CV_G$ ), index of individuality (II) and reference change value (RCV) for serum TSH were 5.4%, 26.2%, 26.9%, 0.99 and 74.2%, respectively. Desirable performance goals for imprecision, bias and total allowable error ( $TE_A$ ) were <13.1%, <6.7% and <28.3% respectively.

**Conclusion:** When we compared our results with the results from BV database ( $CV_I=19.3\%$  and  $CV_G=24.6\%$ ) for serum TSH we found out higher  $CV_I$  and  $CV_G$  values. Calculated low II meaning marked individuality indicates that population-based reference values are less useful for the evaluation of results while monitoring serum TSH.

**Key words:** TSH, biological variation, intra-individual variation, inter-individual variation, reference change value.

Ercan Karadağ M, Akbulut ED, Kirit A. Determination of biological variation components and quality specifications for serum thyrotropin. Pam Med J 2020;13:284-289.

#### Özet

**Amaç:** Serum tiroid hormon düzeyleri tiroid hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılır. Bu çalışma serum tirotropin (TSH) için biyolojik varyasyonu (BV) hesaplanması ve değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

**Gereç ve yöntemler:** Kan örnekleri, on (10) gönüllüden (beş kadın, beş erkek; yaşları 20-35 arasında değişen) beş hafta boyunca, haftalık olarak alındı. Serum TSH seviyeleri Abbott Architect ci8200 immunoassay cihazında ölçüldü ve Biyolojik varyasyon (BV) hesaplamaları Fraser'in yöntemine göre nested ANOVA testi kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Serum TSH için hesaplanan analitik varyasyon ( $CV_A$ ), birey içi BV ( $CV_I$ ), bireylerarası BV ( $CV_G$ ), bireysellik indeksi (II) ve referans değişim değeri (RCV) değerleri sırasıyla %5,4, %26,2, %26,9, 0,99 ve %74,2 idi. Belirsizlik, bias ve izin verilen toplam hata ( $TE_A$ ) için istenen performans hedefleri sırasıyla <%13,1, <%6,7 ve <%28,3 idi.

**Sonuç:** BV veri tabanındaki ( $CV_I=19,3\%$  ve  $CV_G=24,6\%$ ) sonuçlar ile karşılaştırdığımızda serum TSH için elde ettiğimiz  $CV_I$  ve  $CV_G$  değerlerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik. Düşük bireysellik indeksi bireyselliğin belirgin olduğunu ve toplum bazlı referans değerlerin TSH takibi sırasında sonuçların değerlendirilmesi için daha az kullanışlı olduğunu gösterir.

**Anahtar kelimeler:** TSH, biyolojik varyasyon, birey-içi biyolojik varyasyon, bireyler arası biyolojik varyasyon, referans değişim değeri.

Ercan Karadağ M, Akbulut ED, Kirit A. Serum tirotropin için biyolojik varyasyon bileşenleri ve kalite spesifikasyonlarının belirlenmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:284-289.

Müjgan Ercan Karadağ, Assoc. Prof., Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Harran University, Şanlıurfa, Turkey, e-mail: mujganercan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9291-4197) (Corresponding Author)

Emiş Deniz Akbulut, MD. Biochemistry Laboratory, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey, e-mail: denizatagun@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1107-9650)

Adnan Kirit, Ass. Prof., Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Harran University, Şanlıurfa, Turkey, e-mail: adnankirit@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-2799-8416)



## Introduction

Thyrotropin (TSH) is a pituitary hormone which stimulates the production and release of thyroxine and triiodothyronine hormones from thyroid gland. It is a glycoprotein with a molecular weight of approximately 28,000 daltons which is consisted of two subunits, alpha and beta. Release of TSH is regulated by secretion of TSH-releasing hormone (TRH) from hypothalamus. Levels of TSH and TRH are inversely related with thyroid hormone levels. When there is an increase in blood thyroid hormone concentration, less TRH is released by hypothalamus, so less TSH is secreted by the pituitary gland. The opposite is also true for the decreased thyroid hormone concentrations in blood. This downregulation is named as negative feedback and is responsible for the maintenance of blood thyroid hormone levels [1].

Thyroid diseases are common in general population and cause serious public health issues. Laboratory testing is necessary for the diagnosis and management of these diseases. Serum TSH measurement is the first step laboratory test for a patient with suspected thyroidal illness. Generally a TSH level within the reference interval is an important finding to exclude hypo- or hyperthyroidism [2]. Just like the other tests analyzed in the clinical laboratory serum TSH also has three sources of variation including preanalytical, analytical and biological variation [3-5]. Biological variation has both intra-individual and inter-individual components. The term  $CV_I$  is used for intra-individual, while  $CV_G$  is used for inter-individual variation. Intra-individual variation is defined as the random fluctuations seen around the homeostatic setting point of an analyte in an individual while inter-individual variation is caused by the variations seen among the different equilibrium points of different individuals [6]. There are several important applications of BV data commonly used in clinical practice. Setting quality goals for analytical performance, evaluation of the usefulness for population based reference values and interpretation of difference between two consecutive results of an individual are examples of these applications [7]. Therefore, estimation of  $CV_I$  and  $CV_G$  values are quite important for clinical laboratories.

Aims of the present study are to obtain and evaluate biological variation parameters of serum TSH in healthy individuals.

## Materials and methods

### Study subjects and specimen collection

The study was initially planned to include 13 healthy participants, but 3 of them were excluded from the study during follow-up due to discontinuing sample collection. Afterwards the study was continued with ten volunteers (five women, five men; ages ranging between 20 to 35). The inclusion criteria were not having concomitant autoimmune or autoinflammatory disease, acute or chronic infection, malignancy, systemic diseases, previously known thyroid diseases, pregnancy or being in postpartum 6 months. During the study period, the participants were asked to maintain their stable settled lifestyles. The study protocol was approved by the local ethics committee and written informed consent was obtained from all participants.

Blood samples were collected on the same day of 5 consecutive weeks. Venous blood samples were collected between 09.00 and 09.30 a.m. in the sitting position after 8 h fasting with minimal stasis by the same skilled phlebotomist to minimize procedural variations. Blood specimens were taken into vacuum tubes containing separator gel [BD Vacutainer SST II advance (Becton, Dickinson and Company Franklin Lakes, NJ, USA)] and were centrifuged at 1500g for 10 minutes. Separated serum samples were stored at -80 °C until the time of analysis.

### TSH measurement

Serum TSH level was analyzed with a two-step Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) on Architect ci8200 immunoassay analyzer. To minimize inter-batch analytical variation, all samples from the same volunteer were assayed in the same batch. Each serum sample was analyzed duplicately. Two levels of internal quality control material were run on the study day. Same lot numbers of calibrator, reagent and quality control materials were maintained and analyses were done by the same technician during the study in order to avoid variability.



### Statistical analyses

Statistical data was processed using Analyse it for Microsoft Excel® 4.0 (Analyse-it Software, Ltd. Leeds, UK). Normality assessment for serum TSH results of each individual was performed separately using Shapiro-Wilk test. The Cochran test and the Reed test were applied to exclude outlying values. Outlier values of two subjects were excluded from the estimations. After exclusion of outliers, data belonging to 8 individuals were used to calculate components of biological variation.  $CV_A$ ,  $CV_I$ ,  $CV_G$  and the confidence intervals of these components were estimated using Nested ANOVA test. The index of individuality (II) was calculated using the  $CV_I/CV_G$  ratio. And RCV was calculated using the following formula:

$$2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} \quad (Z=1.96 \text{ at } 95\% \text{ confidence interval, CI})$$

### Results

Results assessed for  $CV_A$ ,  $CV_I$ ,  $CV_G$ , II and RCV from serial measurements of serum TSH in healthy subjects are shown in table 1.

Table 2 presents the calculated desirable quality goals for imprecision, bias and total analytical error. Mean values of TSH results are shown in Figure 1.

### Discussion

The present study obtained the biological variation estimates of serum TSH measured by CMIA at weekly intervals throughout 5 weeks in 8 healthy subjects. High within and between individual biological variation values with low individuality index were found according to the results.

There are previous studies in the literature related with BV parameters of TSH (Table 3). These studies have reported similar  $CV_I$  and  $CV_G$  values with our results. Maes et al conducted a study including 26 (13 male, 13 female) volunteers for 12 months, using IRMA for TSH measurement [8]. In a study by Ankras-Tetteh et al 10 (4 M, 6 F) subjects were enrolled and competitive immunoassay method was used [9]. Erden et al. included 46 subject and results for  $CV_I$  and  $CV_G$  were 37.2% and 37.6%, respectively [10]. Ricos et al reported 19.3% and 19.7% for  $CV_I$  and  $CV_G$  respectively from a study including 15 healthy subjects and using competitive immunoassay [11]. In the study by Browning et al. which included 12 volunteers  $CV_I$  and  $CV_G$  were estimated as 16.2% and 31.7% respectively [5]. Limited number of subjects and sampling period were the disadvantages of our study. However Fraser and Harris suggested that components of variation could be assessed

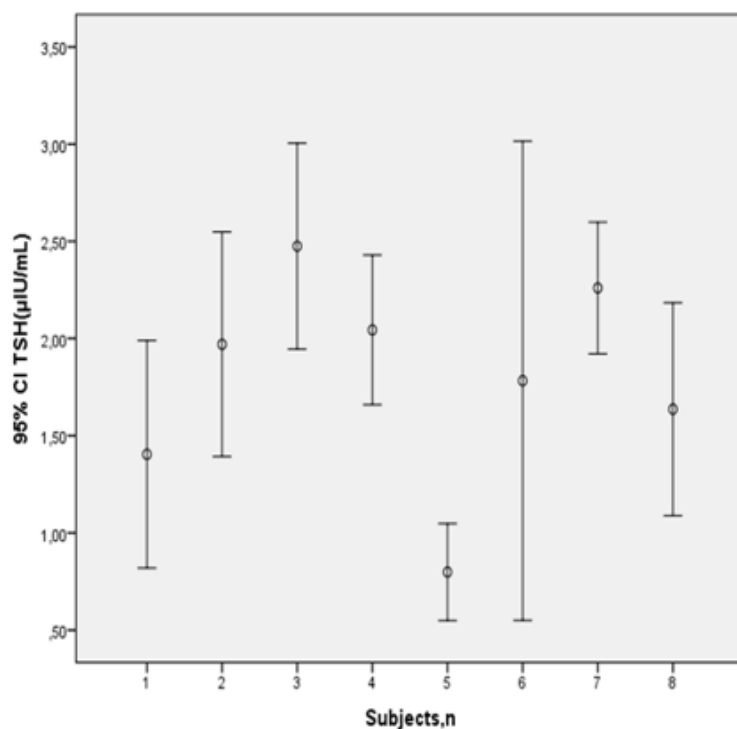


Figure 1. Mean values and absolute range of TSH concentrations of study subjects.

**Table 1.** Variance components for TSH measurement and estimates (II and RCV) derived from data on BV.

TSH ( $\mu\text{IU/mL}$ )	$\text{CV}_A\%$	$\text{CV}_I\%$	$\text{CV}_G\%$	II	RCV%
(Mean $\pm$ SD)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)		
1.69 $\pm$ 0.61	5.4 (4.4-7)	26.2 (22.1-33.8)	26.9 (14.3-63.5)	0.99*	74.2**

\* $(\text{CV}_A^2 + \text{CV}_I^2)^{1/2} / \text{CV}_G$  (used if  $\text{CV}_A < \text{CV}_I$ )

\*\* $2^{1/2} \times Z \times (\text{CV}_A^2 + \text{CV}_I^2)^{1/2}$  ( $Z = 1.96$  at 95% CI).

**Table 2.** Desirable quality specifications for TSH measurement.

	Imprecision, %	Bias, %	$\text{TE}_A\%$
Desirable	<13.1	<6.7	<28.31

$\text{TE}_A$ : total allowable error

Desirable imprecision  $\text{CV}_A < 0.50 \text{CV}_I$ , Bias  $< 0.250 (\text{CV}_A^2 + \text{CV}_G^2)^{1/2}$ ,  $\text{TE}_A < 0.250 (\text{CV}_A^2 + \text{CV}_G^2)^{1/2} + 1.65 (0.5 \text{CV}_I)$

**Table 3.** Previously published data on BV of TSH.

	$\text{CV}_A\%$	$\text{CV}_I\%$	$\text{CV}_G\%$	II
Erden et al. [10]	4.91	37.2	37.6	0.98
Maes et al. [8]	5.8	19.7	27.2	0.72
Ankrah-Tetteh et al. [9]	13.5	25.1	36.9	0.68
Browning et al [5].	7.5	16.2	31.7	0.52
Ricos et al [11]	4.7	19.3	19.7	0.97
Present study	5.4	26.2	26.9	0.97

from a relatively small number of specimens collected from a small group of subjects over a reasonably short period of time [12].

While setting performance targets for analytical imprecision desirable goal was defined as half of the  $\text{CV}_I$  [11]. The present study and all the previous studies with the exception Ankrah-Tetteh et al's met this target.

The Index of individuality (II) is helpful in determination of whether population based reference intervals are appropriate or not in the evaluation of a subject test result. A value of II  $< 0.6$  reflects strong individuality for the test of interest and comparison of consecutive results is recommended instead of using population

based reference intervals. Conversely in the case of a high II especially  $> 1.4$  it has been suggested that reference intervals will be more useful. When the II is less than 1, two consecutive results of an individual may be still within the population based reference interval but between difference of the results being outside the RCV [13]. In this case the reference interval is limited especially for deciding whether a significant change has occurred. Very few analytes have an II greater than 0.6 most of them are  $< 1.0$  [13]. In the present study II was found 0.97 which means that reference interval has limited utility for serum TSH. This finding was supported by the previous studies in the literature. For the interpretation of significant

difference between serial results RCV is the recommended parameter derived from  $CV_A$  and  $CV_I$ . In the present study we found a RCV value of 74.2%. In the studies of Erden et al and Tankrah-Tetteh et al [9, 10] RCV was reported as 104.04% and 78.94% respectively.

Since clinical laboratory has an increasing effect on clinical decision making appropriate quality specifications are needed in order to evaluate the analytical performance objectively [13]. In the present study desirable analytical goals for imprecision, bias and total error were calculated based on the components of biological variation data (Table 2). The desirable performance goals for imprecision, bias and total allowable error were <13.1%, <6.7% and <28.31% respectively.

In conclusion, serum TSH in healthy subjects displayed high within- and between-subject biological variations, with an II lower than 1 in agreement with the previous studies. Therefore, RCV which was found as 74.2% may be more useful while interpretation of results and clinical decision making instead of population-based reference intervals.

Applications of BV data are helpful for the quality improvement in clinical laboratories via setting objective analytical goals, calculation of RCV and evaluation of the utility of population based reference intervals for the analytes assayed.

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

## References

1. Physiology, thyroid stimulating hormone (TSH). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519566/>. Accessed November 14, 2019.
2. Stockigt J. Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory-clinical approach. *Clin Biochem Rev* 2003;24:109-122.
3. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126. <https://doi.org/10.1089/105072503321086962>
4. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:138-140. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01681.x>

5. Browning MC, Ford RP, Callaghan SJ, Fraser CG. Intra and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results. *Clin Chem* 1986;32:962-966.
6. Fraser CG. Inherent biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:758-764. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.128>
7. Perich C, Minchinela J, Ricos C, et al. Biological variation database: structure and criteria used for generation and update. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:299-305. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0739>
8. Maes M, Mommen K, Hendrickx D, et al. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:587-598. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1881002.x>
9. Ankrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intraindividual variation in serum thyroid hormones, parathyroid hormone and insulin-like growth factor-1. *Ann Clin Biochem* 2008;45:167-169. <https://doi.org/10.1258/acb.2007.007103>
10. Erden G, Barazi AÖ, Tezcan G, Yildirimkaya M. Biological variation and reference change values of TSH, free T3 and free T4 levels in serum of healthy Turkish individuals. *Turk J Med Sci* 2008;38:153-158.
11. Ricos C, Arbos MA. Quality goals for hormone testing. *Ann Clin Biochem* 1990;27:353-358. <https://doi.org/10.1177/000456329002700412>
12. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27:409-437. <https://doi.org/10.3109/10408368909106595>
13. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. AACC 2001.

**Ethics approval:** The study was approved by Harran University Faculty of Medicine Ethics Committee's, decision dated 11.02.2019 and number: HRU 19.02.09



## Bir tıp fakültesi 1. ve 3. sınıf öğrencilerinde sosyal medyadaki gelişmeleri kaçırma korkusu ve ilişkili faktörler

*The fear of missing out on social media among the first and third grade students of a medical faculty and related factors*

Betül Akbay, Havva Kasal, Caner Özdemir, Nurhan Meydan Acımış, Ahmet Ergin

Gönderilme tarihi:18.08.2019

Kabul tarihi:29.01.2020

### Özet

**Amaç:** Sosyal ortamlarda gelişmeleri kaçırma korkusu (GKK), bireylerin sosyal ağlarda gelişmeleri kaçırma ve gelişmelerden haberdar olamama korkusu yaşamaları olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışma ile bir tıp fakültesi 1. ve 3. sınıf öğrencilerinde GKK yaygınlığının ve ilişkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve yöntem:** Kesitsel tipteki bu araştırmanın evrenini bir tıp fakültesi 1. ve 3. sınıfta eğitim gören toplam 534 öğrenci oluşturmaktadır. Örneklem seçilmeden evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırma katılan öğrencilere, literatür taranarak oluşturulan ve katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve akıllı telefon ile sosyal medya kullanım alışkanlıklarını sorgulayan bir anket formu uygulanmış; Sosyal Ortamlarda Gelişmeleri Kaçırma Korkusu Ölçeği (GKKÖ) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma değerleri hesaplanmış; bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında t testi, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. GKKÖ puanı ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi için çoklu doğrusal regresyon analizi (backward) yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ( $p$ )<0,05 kabul edilmiştir. Çalışma öncesinde etik kurul ve gerekli kurumsal izinler alınmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya toplamda 435 (%81,4) kişi katılmıştır. Katılımcıların %60,3'ü kadın ve %54,5'i üçüncü sınıftır. GKKÖ puan ortalaması 23,6±6,9'dur. Birinci sınıfta olmanın (B:2,554, %95 GA:1,289-3,818,  $p$ <0,001), akıllı telefonu günlük kontrol etme sıklığının >50 üzeri olmasının (B:2,818, %95 GA:1,430-4,206,  $p$ <0,001), yanında akıllı telefon şarj cihazı taşımanın (B:1,916, %95 GA:0,631-3,201,  $p$ =0,004) ve daha fazla sosyal medya hesap sayısına sahip olmanın (B:0,927, %95 GA:0,566-1,287,  $p$ <0,001) yüksek GKK düzeyi için bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Katılımcıların sosyal ortamlarda gelişmeleri kaçırma korkusu tıp yazınındaki araştırmalar ile benzer düzeydedir. GKK, akıllı telefon kullanım özellikleri ile ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Sosyal medya, bağımlılık, tıp fakültesi, öğrenciler.

Akbay B, Kasal H, Özdemir C, Meydan Acımış N, Ergin A. Bir tıp fakültesi 1. ve 3. sınıf öğrencilerinde sosyal medyadaki gelişmeleri kaçırma korkusu ve ilişkili faktörler. Pam Tıp Derg 2020;13:291-302.

### Abstract

**Purpose:** Fear of Missing Out (FoMO) was defined as the fear of missing the developments and not being aware of the developments in the social networks. The aim of this study was to determine the prevalence of FoMO among the first and third grade students of a medical faculty and the related factors.

**Materials and methods:** The universe of this cross-sectional study consisted of 534 students in the 1st and 3rd grades of a medical faculty. It is aimed to reach the whole universe without selecting the sample. A questionnaire which was prepared by surveying the literature and questioning the sociodemographic characteristics and social media usage habits of the participants was applied to the students and FoMO scale was used. Independent Sample T Test, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used to comparasion of independent group means and medians. Backward linear regression analysis was performed to determine the factors associated with the FOMO score. Statistical significance level ( $p$ ) was accepted as <0.05. Ethical committee and required permissions were obtained before the study.

Betül Akbay, Arş. Gör. Dr. Uzm. Dr. Ağrı Merkez Toplum Sağlığı Merkezi, Halk Sağlığı Birimi, Ağrı, Türkiye, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: betulakbay@gmail.com, (orcid.org/0000-0003-4424-2063) (Sorumlu Yazar)

Havva Kasal, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: havvakasal@gmail.com, (orcid.org/0000-0003-1741-4456)

Caner Özdemir, Uzm. Dr. Ağrı İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Kliniği, Ağrı, Türkiye, e-posta: canerozdemir88@hotmail.com, (orcid.org/0000-0003-2940-8694)

Nurhan Meydan Acımış, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: nurhan88@hotmail.com, (orcid.org/0000-0001-9616-1033)

Ahmet Ergin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: aergin@pau.edu.tr, (orcid.org/0000-0001-5236-7507)

**Results:** The sample consisted of 435 (81.4%) respondents. Sixty percent of the participants were female and 54.5% were third grade. The mean FOMO score was  $23.6 \pm 6.9$ . Being in the first grade (B:2.554, 95% CI:1.289-3.818,  $p < 0.001$ ), the frequency of checking the smartphone daily  $> 50$  (B:2.818, 95% CI:1.430-4.206,  $p < 0.001$ ), carrying a smartphone charger (B:1.916, 95% CI:0.631-3.201,  $p = 0.004$ ) and more social media accounts (B:0.927, 95% CI:0.566-1.287,  $p < 0.001$ ) were independent risk factors for high FOMO level.

**Conclusion:** The participants' fear of missing out is similar to the research in medical literature. FOMO has been associated with smartphone usage features.

**Key words:** Social media, dependency, medical faculty, students.

Akbay B, Kasal H, Özdemir C, Meydan Acımış N, Ergin A. The fear of missing out on social media among the first and third grade students of a medical faculty and related factors. Pam Med J 2020;13:291-302.

## Giriş

Eğlence, eğitim, bilgi paylaşımı ve iletişim amacıyla kullanımı her gün yaygınlaşan internetin 2019 yılı itibari ile dünya genelinde 4,8 milyarın üzerinde kullanıcısı bulunmaktadır [1-3]. İnternet kullanımının büyük kısmını oluşturan sosyal medya kullanımı da her geçen gün artmaktadır ve 2019 yılında dünya genelinde yaklaşık 3,7 milyar insanın sosyal medya kullanıcısı olduğu, bunların ise %93'e yakınının akıllı telefon aracılığı ile sosyal medyayı kullandıkları belirtilmektedir [3, 4]. İnternet ve sosyal medyanın artan kullanımı ile kişilerde bağımlılık geliştiği, zaman içinde tolerans gelişimiyle daha fazla kullanım isteği duydukları literatürde yer alan çalışmalarla gösterilmiş; bu bağımlılık günümüzün önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak tanımlanmıştır [5]. Bireyin fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik hali üzerine olumsuz pek çok etkisi bulunan bu bağımlılık sonucunda uyku problemleri, akademik başarısızlık, sosyal anksiyete, özgüven kaybı, depresyon görülebilmektedir [6-8].

İnternet ve sosyal medya bağımlılıkları tanımlandıktan sonra kişilerin sosyal ortamlarda gelişmelerden haberdar olamama korkusu yaşamaları nedeniyle sosyal ağlarda oldukça uzun süreler geçirmelerine neden olan yeni bir bağımlılık türü olan sosyal medyada gelişmeleri kaçırma korkusu (GKK) [Fear of Missing Out (FoMO)] tanımlanmış, sosyal medya kullanımının ardındaki önemli itici güçlerden biri olduğu belirtilmiştir [3, 9, 10]. Sosyal ağlarda güncellemelerin izlenememesi GKK olan bireyleri rahatsız etmekte, kişinin psikolojik iyilik halini ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir [3, 10]. Bu durum sonucunda yüksek GKK düzeyine sahip kişiler sosyal ortamlarda daha fazla geçirmekte, uygunsuz

ve tehlikeli durumlarda da sosyal ortamlarda zaman geçirebilmektedirler [3].

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de sosyal medya kullanımı oldukça yaygın olup, 2019 verilerine göre ülke genelinde aylık aktif sosyal medya hesabı sıklığı %63 olup, dünya ortalamasının üzerindedir [2]. Türkiye'de sosyal ağların kullanımındaki bu yaygınlık dikkate alındığında sosyal medyada gelişmeleri kaçırma korkusundan etkilenme sıklığının incelenme gerekliliği görülmekle birlikte literatürde bu konu ile yapılan araştırma sayısı kısıtlılık göstermektedir. Bu çalışma ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I ve Dönem III öğrencilerinde sosyal medyada gelişmeleri kaçırma korkusu yaygınlığının ve ilişkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

## Gereç ve yöntem

Kesitsel tipteki bu araştırmanın evrenini bir tıp fakültesi birinci ve üçüncü sınıfta eğitim gören toplam 534 öğrenci oluşturmaktadır. Araştırmada örneklem seçilmemiş olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Nisan-Mayıs 2018 tarihleri arasında yürütülen araştırmanın bağımlı değişkeni sosyal ortamda gelişmeleri kaçırma korkusudur. Bağımsız değişkenlerini sosyodemografik özellikler, yaşam memnuniyeti, akıllı telefon kullanım özellikleri ve sosyal medya kullanım özellikleri oluşturmaktadır. Veri toplama işlemi araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan anket formu aracılığıyla yapılmıştır. Araştırmada Przybylski VD. tarafından 2013 yılında geliştirilen, Gökler tarafından Türkçeye uyarlanan Sosyal Ortamda Gelişmeleri Kaçırma Korkusu Ölçeği (GKKÖ) kullanılmıştır (Cronbach Alpha 0,81) [9]. Beşli derecelendirme sisteminde 10 soruda ölçekten en az 10, en fazla 50 puan alınabilmektedir. Kesim noktası olmayan



ölçekten alınan puan arttıkça katılımcıların sosyal medyadaki gelişmeleri kaçırma korku düzeyleri de artmaktadır. Çalışma öncesinde 03.04.2018 tarih ve 07 sayılı etik kurul kararı ile araştırmanın yapılmasının etik açıdan sakınca olmadığı onaylanmıştır. Gerekli kurumsal izinler ve katılımcıların sözlü onamları alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 17,0 paket programı kullanılmış olup; tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyrekler arası fark verilmiştir. Bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi; ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Sosyal ortamda gelişmeleri kaçırma korkusu ile ilişkili bağımsız faktörlerin belirlenmesi için çoklu doğrusal regresyon analizi (backward) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

### Bulgular

Araştırmaya 435 kişi katılmıştır (%81,4). Katılımcıların yaş ortalaması  $20,4 \pm 1,6$  olup, %60,3'ü kadın, %54,5'i üçüncü sınıf öğrencisidir

(Tablo 1). Araştırmaya katılanların %58,7'sinin 4-6 yıldır akıllı telefona sahip olduğu, %10,8'inin her zaman, %18,2'sinin sıklıkla telefonunun şarj cihazını yanında taşıdığı, %31,3'ünün her zaman uyumadan önce akıllı telefon ile vakit geçirdiği, %36,9'unun her zaman uyanır uyanmaz akıllı telefonunu kontrol ettiği, %62,5'nin hiçbir zaman geceleri akıllı telefonunu kapatmadığı saptanmıştır (Tablo 2).

Katılımcıların %19,3'nün sosyal medyada 1-3, %60,7'sinin 4-6, %20'sinin ise 7 ve üzeri hesabı vardır. En çok sahip olunan sosyal medya hesapları Whatsapp (%99,3), Instagram (%86,7), Facebook (%78,2), Youtube (%73,1) ve Snapchat (%55,6)'tır. Yüzde 97,2'si akıllı telefon üzerinden sosyal medya kullandığını belirtmiştir. Öğrencilerin %70,4'ü günde 1-3 saat, %14,7'si günde 4-6 saat sosyal medya kullanmaktadır (Tablo 3).

Araştırmaya katılanların %5,3'ü yaşamından hiç memnun olmadığını belirtirken, %12'si memnun olmadığını, %35,9'u orta düzeyde memnun olduğunu, %38,7'si ise memnun olduğunu belirtmiştir (Şekil 1).

**Tablo 1.** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.

Yaş (Ort $\pm$ SS)	20,46 $\pm$ 1,67	
Değişkenler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	260	60,3
Erkek	171	39,7
Dönem		
I	198	45,5
III	237	54,5
Yaşamının çoğunu geçirdiği yer		
İl	279	64,2
İlçe	125	28,7
Kasaba/köy	31	7,1
Kaldığı yer		
Aile ile birlikte evde	114	26,3
Arkadaşları ile birlikte apartta/evde	65	15,0
Akrabaları ile evde	8	1,8
Tek başıma apartta/evde	143	32,9
Yurtta	104	24,0

**Tablo 1.** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri. (devamı)

Anne öğrenim		
Okuryazar değil	3	0,7
Okuryazar	6	1,4
İlkokul mezunu	103	23,7
Ortaokul mezunu	45	10,3
Lise mezunu	135	31,0
Üniversite /yüksek lisans/doktora	143	32,9
Baba öğrenim		
Okuryazar değil	-	-
Okuryazar	7	1,6
İlkokul mezunu	60	13,8
Ortaokul mezunu	32	7,4
Lise mezunu	102	23,4
Üniversite /yüksek lisans/doktora	234	53,8
Algılanan gelir düzeyi		
Düşük	21	4,8
Orta	219	50,3
İyi	172	39,6
Çok iyi	23	5,3
Kardeş sayısı		
Yok	8	1,8
1	43	9,9
2	234	53,8
3	109	25,1
4 ve üstü	37	9,4

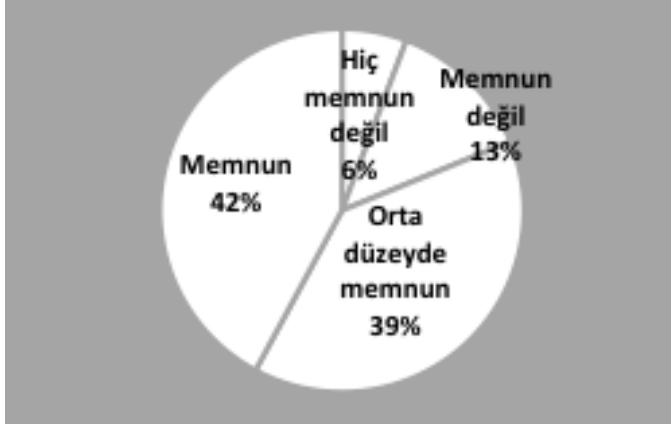
**Tablo 2. Öğrencilerin akıllı telefon kullanımı ile ilgili özellikleri.**

<b>Değişkenler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Akıllı telefona sahip olma süresi		
1-3 yıl	54	12,5
4-6 yıl	253	58,7
7 yıldan fazla	124	28,8
Akıllı telefonu günlük kontrol etme sıklığı		
0-50	303	70,6
51 ve üzeri	126	29,4
Yanında şarj cihazı taşıma		
Her zaman	47	10,8
Sıklıkla	79	18,2
Bazen/ara sıra	123	28,3
Nadiren	120	27,5
Hiçbir zaman	66	15,2
Uyumadan önce akıllı telefonla vakit geçirme durumu		
Her zaman	136	31,3
Sıklıkla	179	41,2
Bazen/ara sıra	59	13,6
Nadiren	35	8,1
Hiçbir zaman	25	5,8
Akıllı telefonu gece kapatma durumu		
Her zaman	26	6,0
Sıklıkla	25	5,7
Bazen/ara sıra	22	5,1
Nadiren	90	20,7
Hiçbir zaman	272	62,5
Uyanır uyanmaz akıllı telefonu kontrol etme durumu		
Her zaman	160	36,9
Sıklıkla	164	37,8
Bazen/ara sıra	56	12,9
Nadiren	47	10,8
Hiçbir zaman	7	1,6

**Tablo 3. Öğrencilerin sosyal medya kullanımı ile ilgili özellikleri.**

Değişkenler	n	%
Sosyal medyada sahip olunan hesap sayısı		
1-3	84	19,3
4-6	264	60,7
7 ve üzeri	87	20,0
Sahip olunan sosyal medya hesapları*		
Whatsapp	432	99,3
Instagram	377	86,7
Facebook	340	78,2
Youtube	318	73,1
Snapchat	242	55,6
Twitter	201	46,2
Swarm	109	25,1
Pinterest	70	16,1
Tumblr	41	9,4
LinkedIn	16	3,7
Scope	33	7,6
Sosyal medya hesabına sahip olma süresi		
1-3 yıl	49	12,4
4-6 yıl	103	26,2
7-9 yıl	136	34,5
10 yıl ve üzeri	106	26,9
Akıllı telefon üzerinden aktif olarak sosyal medya kullanımı		
Evet	423	97,2
Hayır	12	2,8
Günlük sosyal medya kullanım süresi		
<1 saat	57	13,5
1-3 saat	298	70,4
4-6 saat	62	14,7
7 saat ve üzeri	6	1,4

\*Birden fazla seçenek işaretlenebilmektedir.



**Şekil 1.** Öğrencilerin yaşam memnuniyet durumları.

Katılımcıların GKKÖ'den aldığı puan ortalaması  $23,6 \pm 6,9$  ( $1,11 \pm 0,07$ )'dur. Birinci sınıf öğrencilerinin üçüncü sınıf öğrencilerine göre ( $p=0,024$ ), anne öğrenim düzeyi lise ve üzeri olanların ortaokul ve altı olanlara göre ( $p=0,015$ ), akıllı telefonunu günde 50'den fazla kontrol edenlerin elliden az kontrol edenlere göre ( $p<0,001$ ), yanında şarj cihazı taşıyanların taşımayanlara göre ( $p<0,001$ ), uyanır uyanmaz akıllı telefonunu kontrol edenlerin etmeyenlere göre ( $p=0,010$ ), akıllı telefon üzerinden sosyal medya kullananlara kullanmayanlara göre ( $p=0,007$ ), sosyal medya hesap sayısı fazla olanlarda ( $p<0,001$ ), günlük sosyal medya kullanım süresi yüksek olanlarda ( $p=0,015$ ) GKKÖ puan ortalaması daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Yaşam memnuniyeti ile sosyal ortamda gelişmeleri kaçırma korkusu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4).

Çok değişkenli analizde birinci sınıfta olanlarda (B:2,554, %95 GA:1,289-3,818,  $p<0,001$ ), akıllı telefonu günlük kontrol etme sıklığı ellinin üzerinde olanlarda (B:2,818, %95 GA:1,430-4,206,  $p<0,001$ ), yanında akıllı telefon şarj cihazı taşıyanlarda (B:1,916, %95 GA:0,631-3,201,  $p=0,004$ ) ve sosyal medya hesap sayısı fazla olanlarda (B:0,927, %95 GA:0,566-1,287,  $p<0,001$ ) sosyal ortamlarda gelişmeleri kaçırma korkusu daha fazladır (Tablo 5).

### Tartışma

Katılımcıların sosyal ortamlarda gelişmeleri kaçırma korkusu literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla benzer düzeydedir. Gökler ve ark. [10] tarafından 2015 yılında üniversite

öğrencilerinde yapılan çalışmada GKKÖ puan ortalaması  $24,3 \pm 7,68$  olarak bulunmuştur. Fuster ve ark. [11] tarafından 2016 yılında 13-50 yaş arası sosyal medya kullanıcısı 5280 kişi ile yürütülen bir çalışmada GKKÖ puan ortalaması  $21,4 \pm 8,3$  olarak saptanmıştır. Oberst ve ark. [12] tarafından 16-18 yaş arası sosyal medya kullanıcılarında GKKÖ ortalaması  $21,3 \pm 7,8$  olarak bulunmuştur. Kuzey Amerikalı Amazon kullanıcılarında yapılan bir çalışmada ise puan ortalaması  $21,2 \pm 7,2$  olarak saptanmıştır [13]. Hoşgör ve ark. [14] tarafından 2017 yılında İstanbul'da öğrenim gören 210 üniversite öğrencisinde yapılan çalışmada ise GKKÖ puan ortalaması 2,86 olarak belirlemiştir. Tozkoparan ve ark. [15] tarafından üniversitede eğitim gören öğretmen adayları ile yapılan çalışmada ise puan ortalaması 28,60 olarak belirlenmiştir. Çınar ve ark. [16] ise yine üniversite öğrencilerinde yaptıkları çalışmada GGKÖ puan ortalamasını 2,30 olarak bulmuştur. Puan ortalamaları arasındaki farklılıklar yaş gruplarının, örnekleme alınan grupların ve sosyokültürel özelliklerin farklılık göstermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmamız sonuçlarına göre tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin GKK düzeyi daha yüksektir. Abel ve ark. [17] tarafından 202 üniversite öğrencisi ile yapılan çalışmada bulgularımızdan farklı olarak GKKÖ puan ortalaması birinci sınıflarda en düşük saptanırken, en yüksek 3. sınıf öğrencilerindedir. Bu durum tıp fakültesi üçüncü sınıf öğrencilerinin daha yoğun ders programına sahip olmasına bağlı olarak sosyal medya kullanımlarını kısıtlama davranışına gitmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

**Tablo 4.** Öğrencilerin sosyodemografik, akıllı telefon ve sosyal medya kullanım özelliklerine göre SGKK puanları.

Değişkenler	SGKK Puanı (Ort ± SS)	p değeri
Cinsiyet		
Kadın	23,98±6,70	0,158
Erkek	23,12±7,30	
Dönem		
I	24,60±7,75	0,024
III	22,92±6,09	
Yaşamının çoğunu geçirdiği yer		
İl	23,71±7,13	0,830
İlçe/kasaba/köy	23,63±6,59	
Anne öğrenim		
Ortaokul ve altı	22,54±6,60	0,015
Lise ve üzeri	24,34±7,05	
Baba öğrenim		
Ortaokul ve altı	23,10±6,41	0,494
Lise ve üzeri	23,86±7,08	
Algılanan gelir düzeyi		
Düşük /Orta	23,30±6,36	0,627
İyi /Çok iyi	24,14±6,93	
Akıllı telefona sahip olma süresi		
1-3 yıl	23,09±6,31	0,063
4-6 yıl	23,12±6,96	
7 yıldan fazla	24,84±6,98	
Akıllı telefonu günlük kontrol etme sıklığı		
0-50	22,60±6,57	<0,001
51 ve üzeri	26,33±7,19	
Yanında şarj cihazı taşıma taşıma		
Evet (Her zaman/Sıklıkla/Bazen)	24,86±7,40	<0,001
Hayır (Nadiren/Hiçbir zaman)	22,14±5,95	
Uyanır uyanmaz akıllı telefonu kontrol etme		
Evet (Her zaman/Sıklıkla/Bazen)	24,04±6,96	0,010
Hayır (Nadiren/Hiçbir zaman)	21,28±6,31	



**Tablo 4.** Öğrencilerin sosyodemografik, akıllı telefon ve sosyal medya kullanım özelliklerine göre SGKK puanları. (devamı)

Uyumadan önce akıllı telefonla vakit geçirme		
Evet (Her zaman/Sıklıkla/Bazen)	23,92±6,99	0,117
Hayır (Nadiren/Hiçbir zaman)	22,18±6,47	
Akıllı telefonu gece kapatma		
Evet (Her zaman/Sıklıkla/Bazen)	23,65±7,17	0,896
Hayır (Nadiren/Hiçbir zaman)	23,69±6,90	
Sosyal medyada sahip olunan hesap sayısı		
1-3	19,92±6,27	<0,001
4-6	23,72±6,29	
7 ve üzeri	27,11±7,58	
Sosyal medya hesabına sahip olma süresi		
1-3 yıl	22,02±6,96	0,072
4-6 yıl	22,68±7,00	
7-9 yıl	23,85±5,87	
10 yıl ve üzeri	24,76±7,40	
Akıllı telefon üzerinden sosyal medya kullanımı		
Evet	23,83±6,87	0,007
Hayır	18,41±7,35	
Günlük sosyal medya kullanım süresi		
<1 saat	21,69±7,68	0,015
1-3 saat	23,83±6,52	
4-6 saat	24,90±7,46	
7 saat ve üzeri	28,00±6,87	
Yaşam memnuniyet durumu		
Memnun değil	23,98±7,42	0,570
Orta düzeyde memnun	23,88±6,63	
Memnun	23,39±7,01	

**Tablo 5.** Sosyal medyada gelişmeleri kaçırma korkusunu etkileyen faktörler\*

Değişkenler	B	%95 GA	p
Sınıf			
Birinci sınıf	2,554	1,289-3,818	<0,001
Üçüncü sınıf	-		
Akıllı telefonu günlük kontrol etme sıklığı			
50 ve altında	-		<0,001
50 üzerinde	2,818	1,430-4,206	
Yanında şarj cihazı taşıma			
Taşıyor	1,916	0,631-3,201	0,004
Taşımıyor	-	-	
Sosyal medya hesap sayısının fazlalığı	0,927	0,566-1,287	<0,001

\*Modele yaş, cinsiyet, dönem, anne öğrenim düzeyi, akıllı telefon günlük kontrol sıklığı, yanında şarj cihazı taşıma durumu, uyanır uyanmaz akıllı telefonu kontrol etme durumu, sosyal medya hesap sayısı, akıllı telefon üzerinden sosyal medya kullanım durumu, günlük sosyal medya kullanım süresi dahil edilerek Lineer Regresyon Analizi (Backward) yapılmıştır.

Yanlarında sürekli olarak akıllı telefon şarj cihazı taşıyan ve telefonunu sık kontrol eden öğrencilerin daha yüksek GKKÖ puan ortalamasına sahip oldukları belirlenmiştir. Çalışmamıza benzer olarak Hoşgör ve ark. [14] tarafından üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmada da yanında şarj cihazı kullananların ve telefonu kontrol etme sıklığı yüksek olanların daha yüksek GKKÖ puanına sahip olduğu görülmüştür. Gökler ve ark. [10] 2015 yılında üniversite öğrencileri ile yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde etmiştir. Sosyal medya kullanımının sıklıkla akıllı telefonda sağlanması bu bulgunun ortaya çıkmasındaki temel faktör olabilir.

Çalışmamızda sosyal medya hesap sayısının artmasının GKK düzeyini arttırdığı belirlenmiştir. Gezin ve arkadaşlarının [18] 2016 yılında Trakya Üniversitesi'nde yürüttüğü çalışmada da bulgularımıza benzer olarak sosyal medya hesap sayısı ile GKK seviyesi ilişkili bulunmuş; yedi veya daha fazla hesaba sahip olanların daha az sayıda hesaba sahip olanlara kıyasla daha yüksek GKK seviyesine sahip olduğu saptanmıştır. Gökler ve ark. [10] tarafından da benzer bulgular elde edilmiştir. Hesap sayısı ile olan bu ilişki kişilerin tüm gelişmelerden haberdar olma isteğinden kaynaklanıyor olabileceği gibi, sosyal medya bağımlılığından da kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde yaşam memnuniyeti ile GKK düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu, yüksek GKKÖ puan ortalamasına sahip bireylerde yaşam memnuniyetinin daha düşük olduğu bildirilmektedir [9, 10]. Çalışmamızda yaşam memnuniyeti ile GKK düzeyi arasında ilişki saptanamamış olup bu durum memnuniyet düzeyinin ölçülmesinde geçerliliği gösterilmiş bir ölçek kullanılmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmamızın kısıtlılıklarını GKK ile depresyon, anksiyete gibi psikolojik faktörler, günlük yaşamdaki sosyal ilişkiler, internet ve telefon bağımlılığı vb. gibi çeşitli değişkenlerle olan ilişkisinin değerlendirilmemesi ve çalışmanın sadece tıp fakültesi birinci ve üçüncü sınıf öğrencilerinde yapılmış olup diğer dönemlerin, fakültelerin ve yaş gruplarının araştırmaya dahil edilmemesi oluşturmamaktadır.

Sonuç olarak, tıp fakültesi birinci ve üçüncü sınıf öğrencilerin GKK düzeyi literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla benzer düzeydedir. GKK düzeyi; birinci sınıf öğrencilerinde, akıllı telefonunu kontrol sıklığı yüksek olanlarda, yanında akıllı telefon şarj cihazı taşıyanlarda, sosyal medya hesap sayısı fazla olanlarda daha yüksektir. Problemler sosyal medya kullanımının önüne geçilmesi için özellikle gençler başta olmak üzere toplumun tüm

kesimine, ebeveynlere internet, akıllı telefon ve sosyal medyanın akılcı kullanımına yönelik eğitimler verilmesi, gençlerin sosyal ortamlardan uzaklaşmasını sağlamaya yönelik spor, sanat gibi gerçek sosyal aktiviteleri teşvik eden programlar geliştirilmeli ve yürütülmelidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkileri bulunmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Lai C, Altavilla D, Ronconi A, Aceto P. Fear of missing out (FOMO) is associated with activation of the right middle temporal gyrus during inclusion social cue. *Computers in Human Behavior* 2016;61:516-521. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.03.072>
2. We are social. Digital in 2019:Global overview. Erişim adresi: <https://wearesocial.com/digital-2019-global>. Erişim tarihi 7 Ocak 2020
3. Kuss DJ, Griffiths MD. Social networking sites and addiction: ten lessons learned. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:311. <https://doi.org/10.3390/ijerph14030311>
4. Statista. Global digital population as of October 2019. Available at: <https://www.statista.com/statistics/617136/digital-population-worldwide/>. Accessed January 07, 2020
5. Heo J, Oh J, Subramanian SV, Kim Y, Kawachi I. Addictive internet use among korean adolescents: a national survey. *PLoS One* 2014;9:e87819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087819>
6. Ko CH, Yen JY, Yen CF, Chen CS, Chen CC. The association between Internet addiction and psychiatric disorder: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2012;27:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.04.011>
7. Schou Andreassen C, Billieux J, Griffiths MD, et al. The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: a large-scale cross-sectional study. *Psychol Addict Behav* 2016;30:252-262. <https://doi.org/10.1037/adb0000160>
8. Sampasa-Kanyinga H, Hamilton HA, Chaput JP. Use of social media is associated with short sleep duration in a dose-response manner in students aged 11 to 20 years. *Acta Paediatr* 2018;107:694-700. <https://doi.org/10.1111/apa.14210>
9. Przybylski AK, Murayama K, Dehaan CR, Gladwell V. Motivational, emotional, and behavioral correlates of fear of missing out. *Computers in Human Behavior* 2013;29:1841-1848. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2013.02.014>
10. Gökler ME, Aydın R, Ünal E, Metintaş S. Sosyal ortamlarda gelişmeleri kaçırma korkusu ölçeğinin Türkçe sürümünün geçerlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2016;17:53-39.
11. Fuster H, Chamarro A, Oberst U. Fear of missing out, online social networking and mobile phone addiction: a latent profile approach. *Aloma* 2017;35:23-30.
12. Oberst U, Wegmann E, Stodt B, Brand M, Chamarro A. Negative consequences from heavy social networking in adolescents: the mediating role of fear of missing out. *J Adolesc* 2017;55:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2016.12.008>
13. Elhai JD, Levine JC, Dvorak RD, Hall BJ. Fear of missing out, need for touch, anxiety and depression are related to problematic smartphone use. *Comput Human Behav* 2016;509-516. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.05.079>
14. Hoşgör H, Koç Tütüncü S, Gündüz Hoşgör D, Tandoğan Ö. Üniversite öğrencileri arasında sosyal medyadaki gelişmeleri kaçırma korkusu yaygınlığının farklı değişkenler açısından incelenmesi. *JAVSTUDIES* 2017;3:213-223. <https://doi.org/10.23929/javs.668>
15. Tozkoparan SB, Kuzu A. Öğretmen adaylarının gelişmeleri kaçırma korkusu (FOMO) düzeyleri ve siberaylaklık davranışları arasındaki ilişki. *Anadolu Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2019;9:87-110. <https://doi.org/10.18039/ajesi.520825>
16. Çınar ÇY, Mutlu E. Üniversite öğrencilerinde sosyal ortamlarda gelişmeleri kaçırma korkusunun yordayıcıları. *Current Addiction Research* 2018;2:47-53. <https://doi.org/10.5455/car.105-1540197312>
17. Abel JP, Buff CL, Burr SA. Social media and the fear of missing out: scale development and assessment. *Journal of Business&Economics Research* 2016;14:33-44. <https://doi.org/10.19030/jber.v14i1.9554>
18. Gezgin DM, Hamutoğlu NB, Gemikonaklı O, Raman İ. Social networks: fear of missing out in preservice teachers. *Journal of Education and Practice* 2017;8:156-168.

**Teşekkür:** Katkılarından dolayı intern doktorlar Abdullah Akdere, Mesut Akkoş, Kağan Cicioğa, Gülten Coşkundeniz, Merve Dumanlı, Muhammet Bilal Özmen, Celal Taçyıldız, Nazire Nagihan Yağın, İrem Yamacı, Ali Yiğ ve Deniz Yılmaz'a teşekkürlerimizi sunarız.

Bu çalışma, 2. Uluslararası 20. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde Kasım 2018 tarihinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2018KKP290 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Etik onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.04.2018 tarih ve 07 sayılı ile onay alınmıştır.

# Bir Tıp Fakültesi'nde internlerin ve araştırma görevlisi hekimlerin çocuk hakları konusundaki bilgi, tutum ve davranışları

## Knowledge, attitudes and behaviors of medical residents and interns about children's rights

Ahmet Ergin, Betül Akbay, Rabia Melis Gündoğan

Gönderilme tarihi: 16.09.2019

Kabul tarihi: 14.02.2020

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma ile bir tıp fakültesinde son sınıf öğrencilerinin ve araştırma görevlisi hekimlerin çocuk hakları konusunda bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Araştırmanın evrenini 323 kişi oluşturmaktadır. Örneklem seçilmeden evrenin tamamına ulaşılmaya çalışılmıştır. Çalışma öncesinde etik kurul ve gerekli kurumsal izinler alınmıştır. Verilerin toplanmasında Çocuk Haklarına İlişkin Tutum Ölçeği'ni (ÇHTÖ) içeren anket formu kullanılmıştır. Ölçekten en az 22, en fazla 110 puan alınmakta; puanın yüksek olması olumsuz tutumu göstermektedir. On bir sorudan davranış puanı hesaplanmış olup; puanın artması sağlık hizmet sunumu sırasında çocuk haklarına yönelik olumlu davranışlar sergilendiğini göstermektedir (en az 11, en fazla 55). İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 223 (%69) kişi katılmıştır. Yaş ortalaması  $26,8 \pm 3,0$ 'dır. Yüzde 52,7'si erkek, %62,8'i araştırma görevlisi hekimdir. Katılımcıların %45'i Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi (ÇHS) duymamıştır. ÇHTÖ puan ortalaması  $29,8 \pm 7,8$ , çocuk haklarına ilişkin davranış puan ortalaması  $46,2 \pm 4,52$ 'dir. Araştırma görevlisi olmak ve ÇHTÖ'yü duymamak olumsuz tutum ve davranış için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Çocuk haklarına yönelik tutum ve davranış olumlu olmakla birlikte araştırma görevlisi hekimler intern hekimlere göre daha olumsuz tutum ve davranışa sahiptir. ÇHS'yi bilme durumu düşük olup, farkındalığın artırılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** İnsan hakları, çocuk, sağlık personeli.

Ergin A, Akbay B, Gündoğan RM. Bir Tıp Fakültesi'nde internlerin ve araştırma görevlisi hekimlerin çocuk hakları konusundaki bilgi, tutum ve davranışları. Pam Tıp Derg 2020;13:303-310.

### Abstract

**Purpose:** This study was aimed to evaluate the knowledge, attitudes and behaviors of interns and medical residents (MRs) regarding children's rights in a medical school.

**Materials and methods:** The universe of this study is 323 people. It was aimed to reach the whole universe without selecting the sample. Ethical committee and required permissions were obtained before the study. Data were collected by using a questionnaire including The Attitudes towards Children's Rights Scale. Minimum 22 points and maximum 110 points are obtained from the scale; high score indicates negative attitude. Behavior score was calculated from eleven questions. The increase in the score indicates that there are positive behaviors towards children's rights during the provision of health services (min.11, max.55). Statistical significance level was as accepted  $p < 0.05$ .

**Results:** The sample consisted of 223 respondents. The mean age was  $26.8 \pm 3.0$ , 52.7 percent of them are males and 62.8 percent of them are medical residents. 45% of the participants did not hear the Convention on the Rights of the Child (CRC). The mean of the attitude score was  $29.8 \pm 7.8$ . The mean of the behavior score was  $46.2 \pm 4.52$ . Being a MR and not to hearing about the Convention were independent risk factors for both negative attitudes and behaviors towards children's rights.

**Conclusion:** Although attitudes and behaviors towards children's rights are positive, medical residents have more negative attitudes and behaviors than interns. The awareness of the CRC is low and awareness should be increased.

**Key words:** Human rights, children, health personnel.

Ergin A, Akbay B, Gündoğan RM. Knowledge, attitudes and behaviors of medical residents and interns about children's rights. Pam Med J 2020;13:303-310.

Ahmet Ergin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: aergin@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-5236-7507)

Betül Akbay, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: betulakbay@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4424-2063) (Sorumlu Yazar)

Rabia Melis Gündoğan, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: melisgun93@outlook.com (orcid.org/0000-0002-1608-6983)

## Giriş

“Çocuk Hakları”, 18 yaş altındaki bireylerin haklarıdır ve çocukların erişkinlerden farklı fiziksel, fizyolojik ve psikolojik özellikleri olduğu ve sürekli büyüme ve gelişme göstermeleri nedeniyle, erişkinlere tanınan tüm hakların yanı sıra, çocuklara tanınan bazı özel hakları ifade etmektedir [1, 2].

Çocuk hakları, 1989 yılında Birleşmiş Milletler tarafından hazırlanan Çocuk Haklarına Dair Sözleşme (ÇHS) ile tanımlanmış, taraf devletlere bu haklara saygı gösterme, koruma ve yaşama geçirme yükümlülüğü getirilmiştir [2, 3]. Dünya genelinde hemen hemen tüm ülkelerin taraf olduğu bu sözleşmeyi, Türkiye 14 Eylül 1990’da imzalamış, 1995 yılında da onaylamıştır [2]. Çocuk hakları savunuculuğunda ÇHS ile ülkelere düşen sorumluluklar tanımlanmakla birlikte, toplumdaki tüm bireylerin de gerek günlük yaşamda gerekse iş yaşamında önemli sorumluluklar da yüklenmektedir. Sağlık çalışanları da meslekleri gereği çocukların sağlık ve iyilik halinin korunması ve geliştirilmesi sırasında çocuk haklarını dikkate almak durumundadır [4]. Bu kapsamda sağlık hizmetleri sunumunda ÇHS’ye uygun tutum ve davranışlara dikkat edilerek karar ve tedavi sürecine çocuğun katılımının sağlanması, çocuğun mahremiyetine dikkat edilmesi gibi uygulamalar tedaviye uyumu arttırmakta iken, çocuk haklarına aykırı yapılan yanlış davranışlar çocuğun fiziksel ve psikolojik sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir [4-6].

Sağlık personelinin çocuk haklarına saygıyı öngören tutum ve davranışları kazanabilmesi, kendi mesleki uygulamalarında dikkate alıp gözetebilmeleri için eğitim ihtiyacı bulunmakla birlikte tıp fakültesi eğitim müfredatlarında çocuk hakları eğitimi nadiren görülmektedir. Mevcut literatürde sağlık personelinde çocuk hakları ve uygulamaları ile ilgili bilgi birikimi kısıtlıdır. Bu çalışma ile bir tıp fakültesinde öğrenim gören intern hekimlerin ve sağlık hizmeti sunmakta olan araştırma görevlisi hekimlerin çocuk hakları konusunda bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Kesitsel tipteki bu araştırmanın evrenini 2017-2018 Eğitim Öğretim döneminde bir Tıp Fakültesi’nde öğrenim gören 116 intern hekim ile çocuk yaş grubundaki hastalara hizmet sunan

veya uzmanlık döneminde çocuk hastaları olacak anabilim dallarında görevli 207 araştırma görevlisi hekim (Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Anestiziyoloji ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Göğüs Cerrahisi, Göz Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Radyoloji, Üroloji Anabilim Dalları) olmak üzere toplam 323 kişi oluşturmaktadır. Araştırmada örneklem seçilmemiş olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırmanın bağımlı değişkeni katılımcıların çocuk hakları konusundaki bilgi düzeyi, tutum ve davranışlarıdır. Bağımsız değişkenleri yaş, cinsiyet, araştırma görevlisi hekimlerin çalıştıkları anabilim dalı, meslekteki yılı, medeni durum, en uzun süre yaşanan yer, algılanan gelir düzeyi, çocuk sahibi olma durumu, çocuk hakları konusunda eğitim almış olma durumu ve eğitim alma isteğidir. Veri toplama işlemi araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan anket formu aracılığıyla yapılmıştır. Çocuk hakları ile ilgili bilgi durumunun belirlenebilmesi amacıyla katılımcılara çocuk hakları tanımı, çocuk yaş sınırı, çocuk hakları sözleşmesini duyma durumu ve Türkiye’nin bu sözleşmeyi imzalama durumu sorgulanmıştır. Çocuk haklarına yönelik tutumun değerlendirilmesi amacıyla 2006 yılında Karaman Kepenekçi tarafından geliştirilen 22 soruluk Çocuk Haklarına İlişkin Tutum Ölçeği kullanılmıştır (Cronbach alfa=0,85) [7]. Bu çalışmada ise Çocuk Haklarına İlişkin Tutum Ölçeği’nin iç tutarlılığı (Cronbach alfa) 0,796 olarak saptanmıştır. Ölçek beşli derecelendirme sisteminde olup en az 22 en fazla 110 puan alınmakta; alınan puanın yüksek olması çocuk haklarına ilişkin olumsuz tutumu göstermektedir. Katılımcıların sağlık hizmeti sunumu sırasındaki davranışlarını belirlemek amacıyla beşli derecelendirme sisteminde literatür taranarak oluşturulan 11 soru sorulmuş, verilen cevaplara göre davranış puanı hesaplanmıştır. En az 11, en fazla 55 alınabilen bu sorulardan alınan puanın yüksek olması çocuk haklarına ilişkin olumlu davranışı göstermektedir. Çocuk Haklarına İlişkin Davranış Ölçeği’nin iç tutarlılığı (Cronbach alfa) 0,785 olarak saptanmıştır. Çalışma öncesinde etik kurul ve gerekli kurumsal izinler ile katılımcıların sözlü onamları alınmıştır. Verilerin



değerlendirilmesinde SPSS 17.0 paket programı kullanılmış olup; tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyrekler arası fark verilmiştir. Bağımsız grup ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Çocuk haklarına ilişkin tutum ve davranışlarla ilişkili bağımsız faktörlerin belirlenmesi için çoklu doğrusal regresyon analizi (backward) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  kabul edilmiştir.

## Bulgular

Araştırmaya 83 (%72) intern hekim ve 140 (%68) araştırma görevlisi hekim olmak üzere toplamda 223 kişi katılmıştır (%69). Çalışmaya katılan kişilerin yaş ortalaması  $26,8\pm 3,0$  olup, %52,7'si erkektir. Katılımcıların %10,4'ü çocuk sahibidir (Tablo 1).

Katılımcıların %67,7'si çocuk hakları konusunda eğitim almadığını, %89,2'si bu konuda eğitim almak istediğini, %79,7'si kendini çocuk hakları savunuculuğunda yeterli görmediğini belirtmiştir. Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi duymama sıklığı %45,5 ve Türkiye'nin bu sözleşmeyi imzaladığını bilmeme sıklığı %36,8'dir. Katılımcıların %37,7'si çalışma hayatında çocuk haklarına aykırı muameleyle şahit olduğunu ve %92,8'i kendi çalışma yaşamında çocuk haklarını gözetmediğini belirtmiştir (Tablo 2).

Katılımcıların çocuk haklarına ilişkin tutum puan ortalaması  $29,8\pm 7,8$  ve davranış puan ortalaması  $46,2\pm 4,5$ 'tir. İtern hekimlerin ÇHTÖ puan ortalaması  $27,6\pm 7,3$  ve araştırma görevlilerin puan ortalaması  $31,1\pm 7,7$  olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Çocuk hakları ile ilgili eğitim alanların olmayanlara göre ve eğitim alma isteği olanların olmayanlara göre ÇHTÖ puanı daha olumludur ( $p=0,03$ ,  $p=0,045$ ). ÇHS'yi duyanların puan ortalaması  $27,9\pm 6,9$ , duymayanların puan ortalaması  $31,8\pm 8,2$

olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Davranış puan ortalaması intern hekimlerde araştırma görevlisi hekimlere göre ve ÇHS'yi duyanlarda duymayanlara göre daha yüksektir ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 3).

Araştırma görevlisi hekimlerin intern hekimlere göre ( $p=0,003$ ) ve ÇHS'yi duymayanların duyanlara göre ( $p<0,001$ ) daha olumsuz tutumda olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde davranış da araştırma görevlisi hekimlerde intern hekimlere göre ( $p<0,001$ ) ve ÇHS'yi duymayanlarda duyanlara göre ( $p<0,001$ ) daha olumsuzdur (Tablo 4).

## Tartışma

Çocuk haklarına ilişkin bilgi, tutum ve davranışın değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmamızda çocuk haklarına yönelik tutum ve davranışın olumlu olduğu saptanmıştır. Hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin çocuk hakları konusundaki tutumlarının Çocuk Hakları Tutum Ölçeği ile değerlendirildiği bir araştırma sonucunda çalışmamıza benzer olarak katılımcıların ölçek puan ortalaması  $29,8\pm 12,2$  olarak saptanmıştır [8]. 2012 yılında Kurt [9] tarafından sağlık profesyonellerinin çocuk haklarına ilişkin, bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada da katılımcıların tutumlarının çalışmamıza benzer olarak olumlu olduğu saptanmıştır. Karaman Kepenekci ve ark. [7] yürüttükleri çalışmada ÇHTÖ puan ortalamalarının Zihinsel Engelliler Öğretmenliği Programı için 31,1, Sınıf Öğretmenliği Programı için 27,6, Okul Öncesi Öğretmenliği Programı için 27,6 ve Bilgisayar ve Öğretim Teknolojileri Eğitim Programı için 31,3 olarak açıklamış, genel olarak öğrencilerin çocuk haklarına karşı olumlu tutumda olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda insan hakları ve hasta hakları kavramının yaygınlaşmasına bağlı olarak gündeme daha sık gelen çocuk hakları katılımcılarda olumlu tutumun görülmesindeki belirleyicilerden biri olabilir.

**Tablo 1.** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.

<b>Yaş (Ort ± SS)</b>		<b>26,8±3,0</b>
<b>Değişkenler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet*</b>		
Kadın	105	47,3
Erkek	117	52,7
<b>Hekim</b>		
İntern	83	37,2
Araştırma görevlisi	140	62,8
<b>Meslekteki yıl (n=139)*</b>		
1	29	20,9
2	38	27,3
3	24	17,3
4	18	12,9
5 ve üzeri	30	21,6
<b>Medeni durum*</b>		
Evlili	61	27,5
Bekar	161	72,5
<b>Çocuk sahibi olma durumu*</b>		
Var	23	10,4
Yok	199	89,6
<b>En uzun süre yaşanan yer*</b>		
İl	164	74,2
İlçe	51	23,1
Köy	6	2,7
<b>Algılanan gelir düzeyi</b>		
Yeterli	76	34,1
Orta düzeyde yeterli	133	59,6
Yetersiz	14	6,3

\*Araştırmaya toplam 223 kişi katılmış olup yanıtlanmayan sorular olması nedeniyle değişkenlerde sayısal farklılıklar bulunmaktadır.

**Tablo 2.** Katılımcıların çocuk haklarına ilişkin sorulara verdiği yanıtların dağılımı.

Değişkenler	n	%
Çocuk hakları ile ilgili eğitim almış olma		
Evet	72	32,3
Hayır	151	67,7
Çocuk hakları ile ilgili eğitim alma isteği		
Evet	199	89,2
Hayır	24	10,8
Kendini çocuk hakları savunuculuğunda yeterli görme*		
Evet	45	20,3
Hayır	177	79,7
Çocuk yaş sınırını doğru bilme durumu		
Evet	202	90,6
Hayır	21	9,4
Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi duyma durumu*		
Evet	121	54,5
Hayır	101	45,5
Türkiye'nin Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi imzaladığını bilme durumu (n=121)*		
Evet	74	63,2
Hayır	2	1,7
Fikrim yok	41	35,1
Sağlık çalışanlarının çocuk hakları konusunda aktif rol almadığını düşünme		
Evet	211	94,6
Hayır	7	3,1
Fikrim yok	5	2,2
Sağlık hizmetleri sunumunda çocuk haklarına saygı gösterilmediğini düşünme		
Evet	71	31,8
Hayır	101	45,3
Fikrim yok	51	22,9
Çocukken sağlık hizmetlerinde haklarına saygı gösterilmediğini düşünme		
Evet	87	39,0
Hayır	76	34,1
Fikrim yok	60	26,9
Çalışma hayatında çocuk haklarına aykırı muameleye şahit olma		
Evet	84	37,7
Hayır	118	52,9
Fikrim yok	21	9,4

**Tablo 2.** Katılımcıların çocuk haklarına ilişkin sorulara verdiği yanıtların dağılımı. (devamı)

Kendi çalışma yaşamında çocuk haklarını gözetme*		
Evet	206	92,8
Hayır	6	2,7
Fikrim yok	10	4,5

\*Araştırmaya toplam 223 kişi katılmış olup yanıtlanmayan sorular olması nedeniyle değişkenlerde sayısal farklılıklar bulunmaktadır.

**Tablo 3.** Katılımcıların çocuk haklarına ilişkin tutumunu (ÇHTÖ) ve sağlık hizmeti sunumları sırasındaki çocuk haklarına yönelik davranışlarını (Davranış Puanı) etkileyen faktörler.

Değişkenler	ÇHTÖ Puanı	p değeri	Davranış Puanı	p değeri
	(Ort ± SS)		(Ort ± SS)	
Yaş				
25 yaş altı	28,21±7,21	0,003	47,21±4,43	0,042
26-30	30,53±8,28		45,57±4,60	
31 ve üzeri	32,78±6,29		46,88±3,62	
Cinsiyet				
Kadın	29,93±7,51	0,531	46,40±4,23	0,948
Erkek	29,65±8,11		46,19±4,79	
Hekim				
İntern	27,62±7,39	<0,001	47,51±4,42	0,001
Araştırma görevlisi	31,15±7,77		45,58±4,43	
Meslekteki yıl				
1 – 2 yıl	30,46±7,52	0,371	45,24±4,94	0,590
3 yıl ve üzeri	31,78±8,06		45,92±3,95	
Çocuk sahibi olma durumu				
Var	31,96±7,75	0,115	45,86±3,73	0,507
Yok	29,58±7,81		46,31±4,60	
En uzun süre yaşanan yer				
Kır	31,35±8,21	0,090	45,56±4,85	0,159
Kent	29,35±7,64		46,58±4,40	
Eğitim alma durumu				
Evet	28,46±7,77	0,031	46,84±4,99	0,087
Hayır	30,45±7,77		46,04±4,27	
Eğitim alma isteği				
Evet	29,62±7,93	0,045	46,31±4,57	0,723
Hayır	31,55±6,46		46,16±4,13	

**Tablo 3.** Katılımcıların çocuk haklarına ilişkin tutumunu (ÇHTÖ) ve sağlık hizmeti sunumları sırasındaki çocuk haklarına yönelik davranışlarını (Davranış Puanı) etkileyen faktörler. (devamı)

<b>Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi duyma durumu</b>				
Evet	27,99±6,92	<0,001	47,39±4,45	<0,001
Hayır	31,89±8,29		45,14±4,12	
Kendini savunuculukta yeterli görme durumu				
Evet	29,80±7,83	0,931	46,46±5,31	0,584
Hayır	29,82±7,85		46,27±4,31	

**Tablo 4.** Çocuk haklarına ilişkin tutumu etkileyen faktörlerle ilgili regresyon modeli\*.

Değişkenler	Çocuk Haklarına İlişkin Tutum**			Çocuk Haklarına İlişkin Davranış***		
	B	%95 GA	p	B	%95 GA	p
Araştırma görevlisi hekim	3,21	1,12-5,30	0,003	-2,88	-4,45-(-1,32)	<0,001
Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi duymayanlar	3,50	1,47-5,54	0,001	-2,17	-3,32-(-1,01)	<0,001

\* Çocuk haklarına ilişkin tutum puanının yüksek olması çocuk haklarına ilişkin olumsuz tutumu göstermektedir. Fakat çocuk haklarına ilişkin davranış puanının yüksek olması çocuk haklarına ilişkin olumlu davranışı göstermektedir.

\*\*Modele yaş, cinsiyet, meslekteki kıdem durumu, çocuk hakları ile ilgili eğitim almış olma durumu, eğitim alma isteği, Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi duyma durumu dahil edilmiş olup Lineer Regresyon Analizi yapılmıştır.

\*\*\*Modele yaş, cinsiyet, meslekteki kıdem durumu, Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi duyma durumu dahil edilmiş olup Lineer Regresyon Analizi yapılmıştır.

Çalışmamızda literatürde yer alan çalışmalardan farklı olarak çocuk haklarına yönelik tutumla birlikte intern ve araştırma görevlisi hekimlerin sağlık hizmeti sunumları sırasındaki çocuk haklarına ilişkin davranışları da değerlendirilmiş olup katılımcıların olumlu davranış sergilediği belirlenmiştir. Ancak bu değerlendirmenin geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş bir ölçek ile yapılmamış olması ve yanıtların beyana dayalı olması kısıtlılığı göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda intern hekimlerinin tutum ve davranışları araştırma görevlilerine göre daha iyi saptanmış olup, bu durum intern hekimler arasında çocuk haklarıyla ilgili eğitim almış olma sıklığının daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Katılımcıların yarısının Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'yi duymadığı, sözleşmeyi duymayanların tutum ve davranışlarının daha kötü olduğu saptanmıştır. Kurt'un [9] çalışmasında çalışmamıza göre daha iyi sonuçlar elde edilmiş olup; katılımcıların yaklaşık dörtte üçünün sözleşmeyi duyduğu, intern hekimlerde bu sayının daha fazla olduğu gözlemlenmiş, bu fark intern hekimlerin aldıkları derslere bağlanmıştır. Çocuk haklarının temeli

olan ve her bireyin bilmesi gereken bu sözleşmeyi bilme durumunun düşük saptanması eğitim müfredatındaki eksikliği göstermektedir. Nitekim çalışmamızda da katılımcıların sadece üçte birinin çocuk hakları konusunda eğitim aldığı, eğitim alanlarının tutumlarının iyileştiği, kendini çocuk hakları savunuculuğunda daha yeterli gördüğü saptanırken davranış puanında fark olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu verilen eğitimin içselleştirilerek davranışa dönüştürülmesi için verilen eğitimlerin yapılandırılması gerekliliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak, intern hekimlerin ve araştırma görevlisi hekimlerin çocuk haklarına ilişkin tutum ve davranışları olumlu olmakla birlikte, ÇHS farkındalığı düşüktür. Eğitim alanlarda tutum ve davranışın daha iyi olmasına karşın katılımcılar arasında eğitim alma sıklığının düşük olması bu konudaki ihtiyacı göstermektedir. Özellikle sağlık personelinin hizmet sunumu sırasında çocuk haklarına ilişkin davranışlarının değerlendirildiği araştırma sayısı kısıtlı olup ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkileri bulunmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. Ulusal Çocuk Hakları Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2013-2017. Erişim adresi: <https://ailevecalisma.gov.tr/uploads/chgm/uploads/pages/yayinlar/ulusal-cocuk-haklari-strateji-belgesi-ve-eylem-planı.pdf>. Erişim tarihi 06 Ağustos 2019
2. UNICEF. Çocuk Hakları ve Gazetecilik Uygulamaları. Hak Temelli Perspektif. Erişim adresi: <http://www.unicef.org.tr/files/bilgimerkezi/doc/Cocuk%20Haklari%20ve%20Gazetecilik.pdf>. Erişim tarihi 06 Ağustos 2019
3. UNICEF. Sayılarla Dünya Çocuklarının Durumu 2014. Erişim adresi: <http://www.unicef.org.tr/files/bilgimerkezi/doc/Unicef%20SOWC%202014%20web.pdf>. Erişim tarihi 06 Ağustos 2019
4. Uluslararası Çocuk Hakları ve Gelişimi Kurumu. Sağlık Çalışanları İçin CRED\_PRO Çocuk Hakları Müfredatı. Erişim adresi: <http://www.cocukhaklariizleme.org/wp-content/uploads/CREDPRO-Saglik-Mufredat.pdf>. Erişim tarihi 19 Ağustos 2019
5. Waterston T, Goldhagen J. Why children's rights are central to international child health. Arch Dis Child 2006;92:176-180. <https://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.098228>
6. Worthington R. Standards of healthcare and respecting children's rights. J R Soc Med 2006;99:208-210. <https://dx.doi.org/10.1258/jrsm.99.4.208>
7. Karaman Kepenekci Y, Baydık B. Zihin engelliler öğretmen adaylarının çocuk haklarına ilişkin tutumları. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi 2009;42:329-350. [https://doi.org/10.1501/Egifak\\_0000001150](https://doi.org/10.1501/Egifak_0000001150)
8. Aldemir E. Hemşirelik Yüksekokulu Öğrencilerinin Çocuk Hakları Konusundaki Tutumlarının Belirlenmesi (Doktora Tezi). İstanbul Bilim Üniversitesi, 2014
9. Kurt G. Yataklı Sağlık Kuruluşlarında Çocuk ile ilgili Sağlık Hizmetlerinin Çocuk Hakları Sözleşmesine Uygunluğunun ve Sağlık Profesyonellerinin Çocuk Hakları Konusundaki Farkındalık ve Tutumlarının Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Kırıkkale Üniversitesi, 2012

Bu çalışma International Society for Social Pediatrics and Child Health (ISSOP) Kongress, Bonn, Almanya, Kasım 2018 tarihinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2018KRM002-057 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**Teşekkür:** Katkılarından dolayı intern doktorları Ayşegül Atçeken, Burak Can, Süleyman Sencer Çelik, Ceyda Gökçen, Soner Gültaş, Z. Sümeyye Kalkan, Hatice Selma Karaçalık, Muhammet Özgül, Burak Tosuncuk ve Filiz Yılmaz'a teşekkürlerimizi sunarız.

**Etik onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.08.2017 tarih ve 10 sayılı ile onay alınmıştır.



## Üçüncü basamak hastanede 4 yıl süreli mavi kod acil durum protokolü analizi

### *A 4-year analysis of code blue emergency protocol in a tertiary care hospital*

Selçuk Kayır, Arzu Akdağlı Ekici, Güvenç Doğan, Özgür Yağan, Cihangir Doğu, Serhat Özçiftçi, Ali Kemal Erenler

Gönderilme tarihi: 10.12.2019

Kabul tarihi: 03.02.2020

#### Özet

**Amaç:** Hastanemizde etkinleştirilen mavi kodların özelliklerini belirlemek ve mavi kod ekibinin performansını iyileştirmeye yönelik önerilerde bulunmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Üçüncü basamak bir hastanede, 01.01.2015-31.12.2018 tarihleri arasında gerçekleşen mavi kod çağrılarını hastane veri tabanından toplandı. Mavi kod çağrılarının sonuçları ve bu ekibinin performansı kaydedilmiş ve yıllara göre karşılaştırılmıştır. Ayrıca, mavi kod ekibinin başarısı ile ilgili faktörler de araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma süresi boyunca toplam 2527 mavi kod çağrısı kaydedilmiştir. Hatalı mavi kod çağrılarının oranı %2,6'dır. Gerçek mavi kod çağrılarında dair sonuçlar incelendiğinde, kardiyopulmoner resüsitasyon sonrasında toplam 1187 hastanın eks olduğu görülmüştür. "Çalışma saatleri dışında" (17:00-08:00) alınan çağrılarının sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). 2018'de verilen hatalı kodların sayısı 2016 ve 2015 yılları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). 2018'de gerçekleşen ölüm sayısı 404 (%53,8) olarak bulunmuş ve bunun diğer yıllara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Kurumumuzdaki mavi kod çağrılarının oranı önemli ölçüde artış eğilimi göstermektedir. Mavi kod çağrılarındaki bu artışla başa çıkabilmek için, özellikle mesai saati dışındaki zamanlarda mavi kod ekibi hem personel hem de eğitim faaliyetleri açısından takviye edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Mavi kod protokolü, mavi kod ekibi, mortalite, acil tıp.

Kayır S, Akdağlı Ekici A, Doğan G, Yağan Ö, Doğu C, Özçiftçi S, Erenler AK. Üçüncü basamak hastanede 4 yıl süreli mavi kod acil durum protokolü analizi. Pam Tıp Derg 2020;13:311-319.

#### Abstract

**Purpose:** To determine characteristics of code blue activations in our hospital and make suggestions to improve the performance of code blue team.

**Materials and methods:** In a tertiary hospital, blue code calls between 01.01.2015-31.12.2018 were collected from the hospital database. Outcomes of code blue calls and the performance of code blue team were recorded and compared according to years. Also, factors associated with code blue team success were investigated.

**Results:** A total of 2527 code blue calls were recorded during the study period. The proportion of false code blue calls was 2.6%. When outcomes of true code blue calls were investigated, a total of 1187 patients have died following cardiopulmonary resuscitation. Number of calls in "off times (17:00-08:00)" was significantly higher when compared to those in "working hours (08:00-17:00)" ( $p<0.05$ ). Number of false codes were significantly higher in 2018 when compared to 2016 and 2015 ( $p<0.05$ ). The number of deaths in 2018 was found to be 404 (53.8%), and this was found to be higher than in other years.

**Conclusion:** Code blue calls tend to increase significantly in our facility. Code blue team, particularly in off-times, should be supported with both personnel and training activities in order to deal with increasing code blue calls.

**Key words:** Code blue protocol, code blue team, mortality, emergency medicine.

Selçuk Kayır, Dr. Öğr. Üye. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye, e-posta: drskayir@gmail.com (orcid.org/0000-0002-3176-7859) (Sorumlu Yazar)

Arzu Akdağlı Ekici, Dr. Öğr. Üye. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye, e-posta: akekici@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7219-3145)

Güvenç Doğan, Dr. Öğr. Üye. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye, e-posta: guvencdogan@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7351-8968)

Özgür Yağan, Doç. Dr. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye, e-posta: ozgurayagan@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1596-1421)

Cihangir Doğu, Uzm. Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: cihangirdogu@gmail.com (orcid.org/0000-0003-2581-541X)

Serhat Özçiftçi, Dr. Öğr. Üye. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye, e-posta: serhatozciftci@gmail.com (orcid.org/0000-0002-9699-4374)

Ali Kemal Erenler, Doç. Dr. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye, e-posta: akerenler@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-2101-8504)

Kayır S, Akdağlı Ekici A, Doğan G, Yağan Ö, Doğu C, Özçiftçi S, Erenler AK. A 4-year analysis of code blue emergency protocol in a tertiary care hospital. Pam Med J 2020;13:311-319.

## Giriş

Kardiyopulmoner arrest (KPA), solunum ve/veya dolaşımın ani ve beklenmeyen bir şekilde durması olarak tanımlanmaktadır. Klinik uygulamada, “kardiyak mekanik aktivitenin olmaması” anlamına gelmektedir. Tepkisizlik, nabız olmaması ve apneye dayalı olarak klinik tanı konmaktadır. “Kardiyopulmoner resüsitasyon” (KPR) terimi, hayati işlevleri kesintiye uğrayan bir hastada canlılığın korunmasını amaçlayan müdahaleleri ifade etmektedir [1].

Mavi kod (MK), hastanelerde kalp ve solunum durması vakalarına cevap vermek için geliştirilen bir acil çağrı sistemidir [2]. Mavi Kod genellikle, en sıklıkla KPA'nın bir sonucu olarak KPR gerektiren veya acil tıbbi yardım gerektiren bir hastayı tanımlamak için kullanılmaktadır [3]. Kurumların, sağlık hizmeti sağlayıcılarının resüsitasyon konusunda eğitilmesi için önemli kaynaklar ayırdıkları ve performanslarını optimize etmek ve KPA yaşayan hastalardaki sonuçları iyileştirmek için kurum genelinde acil müdahale sistemleri kurdukları bilinmektedir [4]. KPA'lı hastalarda alınan sonuçlar ve bu hastaların hayatta kalması büyük ölçüde KPR'nin deneyimli sağlık çalışanları tarafından zamanında ve etkili bir şekilde uygulanmasına bağlıdır [5].

Bu çalışmada amacımız hastanemizdeki mavi kodların özelliklerini ve mavi kod ekibimizin performansının belirlemek ve bu bulgular ışığında mavi kod ekibinin performansını iyileştirmeye yönelik önerilerde bulunmaktır.

## Gereç ve yöntem

Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nca onay alındıktan sonra, 01 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde verilen tüm mavi kod çağrıları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların yaşı ve cinsiyeti, varış süresi, hatalı MK çağrılarının sayısı, MK bildirilen çağrıların ve servislerin sayısı, KPR süresi ve MK ekibinin oluşumu yıllara göre kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizler, SPSS kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Sürüm 22, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD, Lisans: Hitit Üniversitesi). Tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Değişkenlerin aylık ve yıllık bazda karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışma döneminde, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne toplam 104774 hasta hastaneye yatırılmıştır. Toplamda 2527 MK çağrısı kaydedilmiştir. Bu çağrılardan; %58,7'si kadın, %41,3'ü erkek hastalar için yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 73,8'dir. Hatalı MK çağrılarının oranı %2,6'dır (n=65). Gerçek MK çağrılarının sonuçları incelendiğinde, KPR'yi takiben toplamda 1187 hastanın (%48,2) öldüğü tespit edilmiştir.

MK çağrılarının çoğunluğu mesai saatleri dışında (16:00-08:00) gerçekleşmiştir. Bu çağrılarının aylık dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. 2015 Eylül ayı (n=62, %11,3), 2016 Aralık ayı (n=63, %11,1) ve 2017 ve 2018 yılı Şubat ayındaki (sırasıyla; n=83, %13,5; n=91, %12) çağrı sayılarının diğer aylara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Bildirilen çağrıların sayısı açısından servisler arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir ( $p = 0,906$ ). Çalışmanın süresi boyunca, mavi kod çağrısı yapan servislerin dağılımı sırasıyla; palyatif bakım, iç hastalıkları, onkoloji, göğüs hastalıkları, genel cerrahi servisleri şeklinde gerçekleşmiştir. Bu çağrılarının servislere göre dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

2015 yılında MK ekibi; bir anestezi uzmanı ve bir anestezi teknisyeninden oluşmuştur. 2016 ve 2017 yıllarında ekip; bir anestezi uzmanı, bir anestezi teknisyeni ve bir acil durum hemşiresinden oluşmuştur. Son olarak 2018 yılında ise, acil durum hemşiresi ekipten çıkarılmış ve MK ekibi bir anestezi uzmanı (veya bir dahiliye uzmanı) ve bir anestezi teknisyeninden oluşmuştur.

MK çağrı sayıları, hatalı çağrı sayıları ve ölüm oranları yıllara göre karşılaştırıldığında, diğer yıllara nazaran 2018'de yapılan MK çağrılarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). "Çalışma saatleri içindeki" (08:00-17:00) çağrı sayısı ile karşılaştırıldığında "çalışma saatleri dışında" (17:00-08:00) alınan çağrılarının sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,0001$ ). Yıllara göre KPR süreleri incelendiğinde, 2015, 2016, 2017 ve 2018 yıllarındaki ortalama KPR sürelerinin sırasıyla 22,1 dakika(dk); 24,1 dk; 27,1 dk ve 28,6 dk olduğu tespit edilmiştir. 2018'de yapılan hatalı çağrı sayısının; diğer yıllardaki hatalı çağrı sayısına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Yıllara göre mortalite oranları karşılaştırıldığında, 2018 yılında gerçekleşen mortalite sayısının diğer yıllara göre daha yüksek olduğu görüldü. 2017 yılında mortalite oranının %39,3 olduğu ve bunun diğer yıllara göre daha düşük olduğu görüldü. Vakaya ulaşma zamanları ve KPR sürelerine açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (2015;3,22±1,64; 2016;3,02±1,48; 2017;2,58±1,56; 2018;2,44±1,45). Tablo 3'te, MK çağrıları ve MK ekibi performansı yıllara göre karşılaştırılmıştır.

### Tartışma

Sonuçlarımıza göre; MK çağrılarının sayısı, hatalı MK çağrılarının sayısı ve mortalite yıllar geçtikçe artış göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar aynı zamanda bu çağrılarının ve mortalitenin mesai saatleri dışında önemli ölçüde yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Bakan ve ark.'nın [2] yaptığı bir çalışmada, MK çağrısı yapılan 654 hasta araştırılmış ve hastaların yaş ortalaması 64,25±20,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızla uyumlu olarak, hasta grubu geriatrik hastalardan oluşmaktaydı. Nüfus yaşlandıkça, resüsitasyon ekibine duyulan ihtiyaç da artmaktadır [6].

Sonuçlarımıza göre, hastaların çoğunun erkek olduğunu ortaya çıkmıştır. Koroner sendromlardan kaynaklanan KPA'nın erkeklerde daha sık görüldüğü iyi bilinmektedir. Kadınlarda koroner sendromların daha seyrek görülmesi, KPA ve ölüm oranlarının düşmesine yol açabilmektedir [7-9]. Ayrıca, Türkiye'de erkekler stresli işlere ve sosyal hayata daha sık katıldığından dolayı, KPA'ya maruz kalma olasılığı artmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, 2012 yılında Polonya'da 7775553 hastanın hastane yatışının olduğu ve 25224 KPA vakasının kaydedildiği bildirilmiştir. Bu grup hastanede yatan toplam hasta nüfusunun %0,3'ünü oluşturmuştur [10]. Çalışmamızda bu oran %1,6 olarak bulunmuştur. Yüzdeler veriler, sağlık hizmetleri altyapısına ve bölgeden bölgeye farklı olarak yürütülen sağlık politikalarına göre değişebilmektedir.

Bir çalışmada, MK ekiplerinin hastanelere görevlendirildiği durumlarda ölüm oranının %87'den %78'e düşme eğiliminde olduğu onaylanmıştır [11]. Bununla birlikte, tıp alanında ve MK ekiplerinde yaşanan gelişmelere rağmen ölüm oranlarının yine de %85 gibi yüksek bir orana kadar çıktığı bildirilmektedir [12]. Diğer bir çalışmadan elde edilen bulgular ise, hastane içi mortalite oranının yaklaşık %74 olduğunu ortaya koymuştur [10]. Acil Serviste KPR başarısı üzerine yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 253 hastanın (%85,8) KPR sonrasında öldüğü tespit edilmiştir [1]. Bakan ve ark.'nın [2] yaptığı çalışmada, MK prosedürlerinde mortalite oranının %62,61 sağ kalım oranının ise %38,07 olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, daha yüksek başarı oranlarına sahip çağrılarının bildirildiği raporlar da bulunmaktadır. Patnaik ve ark.'nın [13] yaptığı çalışmada, olguların %54,25'inde spontan dolaşım yeniden kazandırılmış ve bu hastaların %22,80'i bilinçleri açık bir şekilde taburcu edilmiştir. Üçüncü basamak bir sağlık kurumunda 61384 başvuru üzerinde yapılan bir çalışmada, bir yıllık dönem içerisinde 300 KPA'nın gerçekleştiği bildirilmiştir. KPA sonrası sağ kalım oranının %34 olduğu saptanmıştır [14]. Çalışmamızdaki sağ kalım oranı ise %53,4 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda daha yüksek olarak elde edilen bu oran, personelimizin daha deneyimli olması ve spontan dolaşımın yeniden kazanımı, çalışmamızda hastaların nörolojik durumlarından bağımsız olarak yegane sonuç kriteri olmasından kaynaklanmış olabilir. KPA teşhisinin hızlı konulması, gelişmiş KPR uygulamasının bir şekilde gerçekleştirilmesi, hastaların yaşlarının düşük olması ve KPA'nın ortaya çıkışı ile birlikte yaşamsal bulguların izlenmesinin de daha iyi sonuçların alınmasında katkısı bulunduğu bilinmektedir [10].

Tablo 1. Mavi kod çağrılarının aylık dağılımı.

	Aylar												Toplam	
	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık		
<b>2015</b>	n	35	30	35	45	44	56	39	50	62*	53	52	50	551
	%	6,3	5,5	6,3	8,2	8,0	10,2	7,0	9,1	11,3	9,6	9,4	9,1	100
<b>2016</b>	n	57	42	53	46	49	39	42	50	38	48	38	63*	565
	%	10,0	7,4	9,4	8,2	8,7	6,9	7,4	8,9	6,7	8,6	6,7	11,1	100
<b>2017</b>	n	75	85*	61	42	48	78	68	57	30	34	29	22	629
	%	11,9	13,5	9,7	6,8	7,6	12,4	10,8	9,1	4,7	5,4	4,6	3,5	100
<b>2018</b>	n	76	94*	65	48	56	88	83	69	48	52	42	61	782
	%	9,7	12,0	8,3	6,1	7,3	11,3	10,6	8,8	6,1	6,6	5,4	7,8	100
<b>Toplam</b>	n	243	251	214	181	197	261	232	226	178	187	161	196	2527
	%	9,7	9,9	8,6	7,2	7,8	10,3	9,2	9,0	6,8	7,1	6,4	7,6	100

\*İstatistiksel olarak anlamlı,  $p < 0,05$

**Tablo 2.** Mavi kod çağrılarının servislere göre dağılımı.

		Yıllar				Toplam	
		2015	2016	2017	2018		
Servisler	<b>Palyatif Bakım</b>	n	154	166	179	248	747
		%	20,6	22,2	24,0	33,2	100
	<b>Genel Cerrahi</b>	n	41	39	36	46	162
		%	25,3	24,1	22,2	28,4	100
	<b>Ortopedi</b>	n	12	16	14	19	61
		%	19,7	26,2	23,0	31,1	100
	<b>Kardiyoloji/KDC</b>	n	36	42	55	68	201
		%	17,9	20,9	27,3	33,9	100
	<b>İç Hastalıkları</b>	n	75	70	81	87	313
		%	24,0	22,4	25,9	27,7	100
	<b>Onkoloji</b>	n	56	63	68	79	266
		%	21,0	23,7	25,6	29,7	100
	<b>Göğüs Hastalıkları</b>	n	54	61	63	71	249
		%	21,7	24,5	25,3	28,5	100
	<b>Gastroenteroloji</b>	n	33	28	35	46	142
		%	23,3	19,7	24,6	32,4	100
	<b>Nöroloji</b>	n	26	34	44	57	161
		%	16,1	21,1	27,3	35,5	100
	<b>Pediyatri</b>	n	2	1	3	6	12
		%	16,7	8,3	25,0	50,0	100
<b>KBB/Çocuk Cerrahisi</b>	n	1	1	2	3	7	
	%	14,3	14,3	28,6	42,8	100	
<b>Diğerleri</b>	n	61	44	49	52	206	
	%	29,6	21,4	23,8	25,2	100	
<b>Toplam</b>	n	551	565	629	782	2527	
	%	21,8	22,3	24,9	31,0	100	

KDC: Kalp damar cerrahisi, KBB: Kulak-burun-boğaz

**Tablo 3.** Mavi kod çağrılar ve mavi kod ekibi performanslarının yıllara göre karşılaştırılması.

Yıllar		2015	2016	2017	2018
<b>Mavi Kod (n)</b>		551	565	629	782*
Çalışma saatinde	n (%)	226 (40,8)	196 (34,7)	231 (36,7)	321 (41,0)
Mesai dışı	n (%)	325 (59,2)	369 (65,3)	398 (63,3)	461 (59,0)
Chi-Square		18,25	54,26	46,09	25,99
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Hatalı mavi kod (n)</b>		4	11	19	31*
<b>Hastaya ulaşma süresi (dk)</b>		3,22±1,64	3,02±1,48	2,58±1,56	2,44±1,45
<b>KPR zamanı (dk)</b>		22,16	24,12	27,16	28,65
<b>Mortalite n (%)</b>		279 (51,0)	264 (47,6)	240 (39,3)	404 (53,8)
Çalışma saatinde	n (%)	121 (43,3)	103 (39,0)	96 (40,0)	158 (39,1)
Mesai dışı	n (%)	158 (56,7)	161(61,0)	144 (60,0)	246 (60,9)
Chi-Square		4,91	12,74	9,60	19,17
	p	0,027	<0,0001	<0,001	<0,0001

KPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon

MK çağrı sıklığı açısından literatürde servisler arasında farklılıklar olduğu bildirilmektedir. KPA'dan sonra iç hastalıkları ve bununla ilişkili servislerde ölüm oranının yüksek olduğu bilinmektedir [10]. Bir çalışmada, çağrılarının en sık iç hastalıkları servisi tarafından ve ardından ameliyathane tarafından yapıldığı bildirilmiştir [2]. Başka bir çalışmada ise, en sık çağrı yapılan yerlerin, flebotomi odaları ve ayakta tedavi kliniklerinin odaları olduğu ve bunları yatan hasta kliniklerinin ve invazif radyoloji kliniklerinin odalarının takip ettiği bildirilmektedir [3]. Diğer bir çalışmanın sonuçlarına göre, nefroloji hastalarının en fazla sayıda çağrıda buldukları (%33,33) ve bunu kardiyoloji hastalarının (%14,35) takip ettiği bildirilmiştir [13]. Bizim çalışmada ise, MK çağrılarının en sık yapıldığı bölüm palyatif bakım servisi olup, bunu dahiliye, onkoloji ve cerrahi servisleri takip etmektedir. Bu bölümler mortalite riski yüksek kritik hastalarla ilgilenmesi gerektiği için, bu bölümler tarafından daha fazla mavi kod çağrısı verildiği düşünülmektedir.

Mavi kod ekibinin başarısındaki en önemli konulardan biri, vakaya ulaşma zamanıdır. Bir çalışmada, MK ekibinin vakaya ulaşma zamanının yıllar içinde önemli ölçüde kısaldığı bildirilmiştir. MK olayında zaman son derece önemli olduğu için müdahalelerin başlatılması ve 2 dakika içinde ilk defibrilasyonun, 3 dakika içinde de KPR'nin sağlanması için çaba

gösterilmelidir [2]. Daha önceki çalışmalarda, MK ekibinin kısa sürede ulaşması ve defibrilasyonun erken dönemde uygulanması ile birlikte sağ kalım şansının arttığı doğrulanmıştır [7, 15]. Yapılan bir çalışmada, MK ekibinin ortalama varış süresinin 93,6 saniye olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak, ekip organizasyonunun, hastanenin fiziki koşullarının ve düzenli eğitimin bu sonucun alınmasında etkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, kalite departmanı tarafından yapılan saha tatbikatlarının başarılı sonuçların alınmasında etkili olduğu belirtilmiştir [2]. Benzer şekilde, bir diğer çalışmada, MK yanıt süresinin 3 dakika olduğu bildirilmiştir [13]. Eroğlu ve ark. [3], hastanelerindeki MK yanıt süresinin 105±10 saniye olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda ise yıllara göre varış süreleri ve KPR süreleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Eroğlu ve ark. [3] tarafından yayınlanan bir raporda, hastanelerinde bildirilen mavi kod çağrılarının %91'i hatalı bildirilen çağrılardan oluştuğu bildirilmiştir. Hatalı çağrılarının nedeni, çalışmanın yapıldığı hastanedeki hasta kalabalığı ile ilişkilendirilmiştir [3]. 1035 hastanın dahil edildiği Türkiye'de yapılan bir başka çalışmaya göre, mavi kod çağrılar 654 hastada gerçek, 381 hastada ise hatalı olarak değerlendirilmiştir [2]. Çalışmamızda hatalı bildirilen çağrı sayısının düşük olması, verilen hizmet-içi eğitimler ve servis hemşirelerinin servislerde doğru müdahaleleri erken aşamada



yapabilme kabiliyetleri ile bağlantılı olabilir. Ancak, çalışmamızda tespit ettiğimiz hatalı çağrılarının sayısı önemli bir şekilde artış göstermektedir. Bakan ve ark. [2], Gerçek MAVİ KOD çağrılarının %33,18'inin (n=217) mesai saatleri içerisinde (08:00-16:00), %66,82'sinin (n=437) ise mesai saatleri dışında (16:00-08:00) yapıldığını bildirmişlerdi. Buna göre, çalışmamızda tespit ettiğimiz çağrılarının önemli bir kısmı gece vardiyasında gerçekleşmiştir. Gece vardiyalarında çalışan personel sayısı düşme eğilimindedir ve deneyimli hemşireler deneyimsiz hemşirelere nezaret edememektedir. Bu nedenle, Peberdy ve ark. tarafından yapılan daha önceki bir çalışmada, çalışma saatleri içinde aktifleştirilen MK çağrılarında mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmemiştir [16]. Çalışmamıza göre, gerçek ve hatalı MK çağrıları arttıkça, ölüm oranı da artmaktadır. Hastanede yatan hastalarda bile, başarılı KPR oranı %2 ila %6 gibi düşük bir oranda seyretse, çoğu çalışmada %13 ila %59 arasında değişen başarılı KPR oranları bildirilmektedir. MK ekip üyelerine verilen resmi eğitimler, KPR ekiplerinin becerilerini ve resüsitasyon konusundaki yetkinlik seviyelerini artırabilir [3, 17].

KPR uygulayan bireylerin ve liderlerinin sayısı da KPR'nin başarısı üzerinde etkisi olmaktadır. Kalp durması tespit edildikten hemen sonra yapılan KPR'nin daha iyi hasta sonuçlarının alınmasına katkıda bulunduğu iyi bilinen bir gerçektir. Ayrıca, KPR'ye liderlik etmekle görevli sağlık personelinin sonuçlar üzerinde daha belirleyici bir etkiye sahip olabileceği de bilinmektedir [18]. Mavi kod ekibi, tipik olarak; yoğun bakım ünitesinde tedavi edilemeyen klinik bozulma belirtileri bulunan hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, triyajı ve tedavisinden sorumlu bir hekim, bir kritik bakım hemşiresi ve bir solunum terapistinden oluşan çok disiplinli bir ekiptir [19]. Elde ettiğimiz sonuçlar; ekibimizin artan çağrı ve ölüm oranıyla paralel bir hızda gelişmediğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, hastane yöneticilerinin özellikle mesai dışı zamanlarda MK ekibini desteklemeleri gerektiğini düşünüyoruz. Ekibin eğitimine öncelik verilmesi ve ekipte yer alan görevli sayısının artırılması morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasına yardımcı olabilir.

Şimşek ve ark.'ın [20] 2019 yılında yaptığı bir çalışmada 419 hastanın verileri analiz

edilmiş. Seksen mavi kodun hatalı çağrı olduğu bildirilmiştir. Bizim hastanemizde ise bu oran oldukça düşük idi. Her beş yılda yayınlanan ve yenilenen ERC (European Resuscitation Council) kılavuzunda son olarak 2015 yılında özellikle resüsitasyon sırasında kompresyonların önemi vurgulanmış ve teknolojiye dayanarak ultrasonografinde artık potansiyel geri döndürülebilir nedenleri bulmaya yardımcı olacağı belirtilmiştir [21].

Sonuç olarak; ekibin tasarımı, yapısı, ekip üyelerinin rolleri, ekip içi iletişim ve liderlik, eğitim ve eğitim çabaları; MK ekibinin başarısının temellerini oluşturmaktadır. Üst düzey performans gösteren hastanelerin, belirli görev ve sorumlulukları bulunan çeşitli disiplinlerdeki üyelerden oluşan resmi olarak organize ettikleri ekiplere sahip oldukları da bilinmektedir [4]. Bu konudaki bilgi artışı, ancak KPR alanındaki son gelişmelerle desteklenmiş eğitim kurslarının düzenli olarak sunulması ile mümkün olabilir [22, 23]. Eroğlu ve ark.'ın [3] elde ettiği sonuçlar ile uyumlu olarak, bizim sonuçlarımız tarafından da hastane personelinin ve yardımcı personel sayısının kliniklerdeki şartları iyileştirecek şekilde artırılması gerektiği ortaya konulmuştur. Cheng ve ark. [24] tarafından, etkili CPR eğitim stratejilerinin uygulanmasının ve kurumlar ve topluluklar arasında bilgi alış-verişi yapılmasının resüsitasyon kalitesini artırabileceği ve bunun sonucunda kalp durması sonrası sağ kalım oranlarını iyileştirebileceği bildirilmiştir. Anestezistler ve hemşireler arasında yapılan ankete dayanan bir çalışmada; mavi kod ekibine verilen eğitimlerin ekip performansının iyileştirilmesini sağladığı bildirilmiştir [25]. Gerçek zamanlı ve uzman liderliğindeki bilgilendirme toplantılarının yapılması ve disiplinler arası simülasyonların veya "sahte kodların" başlatılmasıyla ekip performansında iyileşme sağlanabilir [14,26]. Artan mavi kod çağrılarıyla başa çıkabilmek için mavi kod ekibine, özellikle mesai saatleri dışında, personel ve eğitim açısından destek verilmesi gereklidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

**Kaynaklar**

1. Ece Y, Ünlüer EE, Erenler AK, Şener A. Evaluation of characteristics and clinical outcomes of patients with cardiac arrest. *Journal of Academic Emergency Medicine* 2017;16:79. <https://doi.org/10.5152/eajem.2017.21932>
2. Bakan N, Karaören G, Tomruk ŞG, Keskin Kayalar S. Mortality in Code Blue; can APACHE II and PRISM scores be used as markers for prognostication? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2018;24:149-155. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2017.59940>
3. Eroglu SE, Onur O, Urgan O, Denizbasi A, Akoglu H. Blue code: is it a real emergency? *World J Emerg Med* 2014;5:20-23. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.isn.1920-8642.2014.01.003>
4. Nallamothu BK, Guetterman TC, Harrod M, et al. How do resuscitation teams at top-performing hospitals for in-hospital cardiac arrest succeed? A qualitative study. *Circulation* 2018;138:154-163. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033674>
5. Abella BS, Kleinman ME, Edelson DP, et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: [Corrected] improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:417-435. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829d8654>
6. Vindigni SM, Lessing JN, Carlborn DJ. Hospital resuscitation teams: a review of the risks to the healthcare worker. *J Intensive Care* 2017;5:59. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0253-9>
7. Saghafinia M, Motamedi MH, Piryae M, et al. Survival after in-hospital cardiopulmonary resuscitation in a major referral center. *Saudi J Anaesth* 2010;4:68-71. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.65131>
8. Villamaria FJ, Pliego JF, Wehbe-Janek H, et al. Using simulation to orient code blue teams to a new hospital facility. *Simul Healthc* 2008;3:209-216. <https://doi.org/10.1097/SIH.0b013e31818187f3>
9. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: Executive summary: 2010 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122:640-656. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970889>
10. Adamski J, Nowakowski P, Goryński P, Onichimowski D, Weigl W. Incidence of in-hospital cardiac arrest in Poland. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016;48:288-293. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0054>
11. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, Li Y, Krumholz HM, Chan PS. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2012;367:1912-1920. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109148>
12. Möhnle P, Hüge V, Polasek J, et al. Survival after cardiac arrest and changing task profile of the cardiac arrest team in a tertiary care center. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:294512. <https://doi.org/10.1100/2012/294512>
13. SK Pattnaik, B Ray, J Nayak, A Prusty, S Sinha. Code blue protocol: observation and analysis of results over last 3 years in a new tertiary care hospital. *Intensive Care Med Exp* 2015;3:A205. <https://doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A205>
14. Risaliti C, Evans K, Buehler J, Besecker B, Ali N. Decoding code blue: a process to assess and improve code team function. *Resuscitation* 2018;122:15-16. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.039>
15. Mendes A, Carvalho F, Dias C, Granja C. In-hospital cardiac arrest: factors in the decision not to resuscitate. The impact of an organized in-hospital emergency system. *Rev Port Cardiol* 2009;28:131-141
16. Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL, Braithwaite RS. National registry of cardiopulmonary resuscitation investigators. Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. *JAMA* 2008;299:785-792. <https://doi.org/10.1001/jama.299.7.785>
17. Sodhi K, Singla MK, Shrivastava A. Impact of advanced cardiac life support training program on the outcome of cardiopulmonary resuscitation in a tertiary care hospital. *Indian J Crit Care Med* 2011;15:209-212. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.92070>
18. Oh TK, Park YM, Do SH, Hwang JW, Song IA. ROSC rates and live discharge rates after cardiopulmonary resuscitation by different CPR teams-a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2017;17:166. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0457-5>
19. Devita MA, Bellomo R, Hillmann K, et al. Findings of the first consensus conference on medical emergency teams. *Crit Care Med* 2006;34:2463-2478. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000235743.38172.6E>
20. Şimşek BK, Akyılmaz AA. Analysis of "Code Blue" events in a single center: a cohort study with 419 incidents. *J Surg Med* 2019;3(2):00-00.
21. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 1. executive summary. *Resuscitation* 2015 Oct;95:1-80. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.038>. Epub 2015 Oct 15.
22. BaydınA, Duran L, Senguldur E, Kati C, Tomak L, Erenler AK. Evaluation of usefulness of cardiopulmonary resuscitation education on public health physicians. *JCEI* 2017;8:110-113. <https://doi.org/10.5799/jcei.382406>
23. Sahin KE, Ozdinc OZ, Yoldas S, Göktay A, Dorak S. Code Blue evaluation in children's hospital. *World J Emerg Med* 2016;7:208-212. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.03.008>

24. Cheng A, Nadkarni VM, Mancini MB, et al. Resuscitation education science: educational strategies to improve outcomes from cardiac arrest: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;38:82-122. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000583>
25. Price JW, Applegarth O, Vu M, Price JR. Code blue emergencies: a team task analysis and educational initiative. *Can Med Educ J* 2012;3:4-20.
26. Williams KL, Rideout J, Pritchett-Kelly S, McDonald M, Mullins-Richards P, Dubrowski A. Mock Code: a code blue scenario requested by and developed for registered nurses. *Cureus* 2016;8:938. <https://doi.org/10.7759/cureus.938>

**Etik onayı:** Bu çalışma, Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.05.2018 tarih ve 2018/98 sayılı toplantısında görüşülerek etik açıdan sakınca olmadığına karar verilmiştir.



## Sağlık çalışanlarının şiddet algısı, şiddete uğrama ve şiddetten etkilenme durumları

### *Perception of violence, exposure to violence and being affected by violence in health workers*

Bengü Yücens, Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu

Gönderilme tarihi:08.02.2020

Kabul tarihi:14.02.2020

#### Özet

**Amaç:** Şiddet toplumun genelinde olduğu gibi sağlık çalışanları için de önemli bir sorundur. Bu çalışmada sağlık çalışanlarının şiddet algısının, şiddete maruz kalma sıklıklarının ve şiddetten etkilenme durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Denizli ili merkez sağlık kuruluşlarında görev yapan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 965 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmacılar tarafından literatüre dayanarak oluşturulan anket ile şiddetin tanımı, şiddetin olası nedenleri, şiddetin haklı nedenleri, şiddeti önleyebilecek etkenler, şiddete maruz kalma ve şiddetten etkilenme durumları değerlendirilmiştir. Sonuçlar meslek ve cinsiyet dağılımlarına göre incelenmiştir.

**Bulgular:** Şiddet tüm meslek gruplarında ve her iki cinsiyette en sık fiziksel ve cinsel olarak tanımlanmıştır. Sağlık çalışanlarının %39,5'inin mesleki yaşantısında en az bir kez şiddete maruz kaldığı saptanmıştır. Şiddetin herhangi bir türüne maruz kalanlarla kalmayanlar arasında meslek dağılımları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışma sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin fazlalığını, olumsuz etkilenme durumlarını ortaya koymuştur. Bunun yanında şiddeti tanıma ve önleyici tedbirlerle ilgili sağlık çalışanlarının farkındalıklarını da göstermiştir. Şiddeti önleyebilmek için şiddetin tanınması yanında risk faktörlerinin belirlenmesi ve önleyici etmenlere ilişkin daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** İş yeri, sağlık çalışanları, sağlık hizmetleri, şiddet.

Yücens B, Kalkan Oğuzhanoğlu N. Sağlık çalışanlarının şiddet algısı, şiddete uğrama ve şiddetten etkilenme durumları Sağlık çalışanlarında şiddet. Pam Tıp Derg 2020;13:321-329.

#### Abstract

**Purpose:** Violence is an important problem for health workers as well as the community. In this study, it was aimed to evaluate the perception of violence by health workers, the prevalence of violence against health workers and how they are affected by violence.

**Materials and methods:** The study included 965 health workers who serve in central health institutions of Denizli and accepted to participate in the study. The sociodemographic features and detailed assessments of health workers on the definition of violence, possible causes of violence, justified causes of violence, factors that can prevent violence, exposure to violence and how they are affected by violence were examined with the questionnaire prepared by reviewing the literature on violence. The results were evaluated according to occupational and gender distributions.

**Results:** Violence was commonly defined as physical and sexual in all occupational groups and both genders. It was found that 39.5% of the health workers were subjected to violence at least once in their professional life. There was a significant difference in terms of occupational distribution between those who subjected to any type of violence and those who did not.

**Conclusion:** This study revealed the excess violence against health workers and the negative effects of violence on health workers. It also demonstrated the awareness of health workers on the recognition of violence and preventive factors for violence. In order to prevent violence in health workers, further studies on recognition of violence, identification of risk factors and preventive factors for violence are needed.

**Key words:** Workplace, medical staffs, health services, violence.

Yücens B, Kalkan Oğuzhanoğlu N. Perception of violence, exposure to violence and being affected by violence in health workers Violence in health workers. Pam Med J 2020;13:321-329.

## Giriş

Şiddet, kişilerin özgürlüklerinin kısıtlanmasına neden olmakla birlikte fiziksel ve ruhsal sağlığa da zarar vermektedir. Toplumsal yaşamda giderek yaygınlaşmakta olan şiddet yaşamın her alanında olduğu gibi iş yerlerinde de önemli bir sorundur. Sağlık kurumlarındaki şiddet, “hasta, hasta yakınları ya da diğer herhangi bir bireyden gelen, sağlık çalışanı için risk oluşturan; tehdit davranışı, sözel tehdit, fiziksel saldırı ve cinsel saldırıdan oluşan durum” olarak tanımlanmıştır [1]. Sağlık kurumları ve sağlık kurumları çalışanları şiddet olayları bakımından riskli işyerleri ve meslekler grubunda yer almaktadır [2-4]. Yapılan bir çalışmada, sağlık alanında çalışmanın, diğer alanlara göre şiddete uğrama yönünden 16 kat daha riskli olduğu belirtilmiştir [5]. Amerika’da yapılan bir çalışmada ise doktorlara yönelik şiddet diğer işyerlerindeki şiddete oranla 4 kat daha fazla bulunmuştur [6]. Sağlık çalışanları arasında da en riskli meslek gruplarının hekimler ve hemşireler olduğu bildirilmiştir [7, 8].

Şiddet eylemleri kişinin nasıl etkilendiğine göre sözel, fiziksel, cinsel ve psikolojik şiddeti içeren 4 farklı şekilde değerlendirilir [9]. Türkiye’de 12,944 sağlık çalışanı üzerinde yapılan ulusal bir araştırmada meslek hayatı boyunca maruz kalınan şiddet %52,3, sözel şiddet %48,2, fiziksel şiddet %10,4 ve cinsel şiddet %1,6 iken; son 1 yılda maruz kalınan şiddet %44,7, sözel şiddet %43,2, fiziksel şiddet %6,8 ve cinsel şiddet %1 oranında tespit edilmiş ve sağlık sistemi basamağı, cinsiyet, meslek, yaş, çalışma saatleri ve vardiyalı çalışma bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir [10]. Beyaz kod bildirimlerinden alınan verilerle 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise şiddet mağdurlarının %86,9’unun sözel, %13,1’inin fiziksel şiddete uğradığı, şiddete uğramanın cinsiyet, meslek grubuna göre farklılık göstermediği, şiddetin en sık nedenlerinin doktor-hasta anlaşmazlığı/iletişimsizliği ve tedaviden memnuniyetsizlik olduğu saptanmıştır [11]. Ayrıca medyada hekim karşıtı yayınlar, hastaların ihmal edilme düşünceleri ve hastanede çok bekleme de şiddet nedenleri olarak değerlendirilmektedir [12].

Şiddetin zamana, mekâna ve uygulamalara göre sürekli değişim göstermesi tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle de birçok olay

şiddet olarak algılanmamaktadır. Şiddeti önleyebilmek için öncelikle şiddetin fark edilmesi ve nedenlerinin araştırılması gerekmektedir [13]. Bu çalışmanın amacı da sağlık personellerinin şiddetin tanımı, nedenleri ve önlenmesine yönelik algılarının ayrıca şiddete maruz kalma ve şiddetten etkilenme durumlarının belirlenmesidir.

## Gereç ve yöntem

Denizli ili merkez sağlık kuruluşlarında (2 Devlet Hastanesi ve 4 Aile Sağlığı Merkezi) 2014 yılı Eylül-Ekim aylarında aktif olarak görev yapan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 975 kişi çalışmaya katılmıştır. Denizli Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü’nden (24.07.2014 tarih, 6550 sayı) izin alındıktan sonra çalışmaya katılan sağlık çalışanlarına anket uygulanmıştır. Katılımcılardan 10 kişi anketleri eksik doldurduğundan 965 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcılardan çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair aydınlatılmış onam alınmıştır. Hekim grubuna pratisyen ve uzman hekimler; hemşire grubuna hemşire ve sağlık memuru; teknisyen grubuna anestezi, röntgen ve laboratuvar teknisyeni; yardımcı personel grubuna temizlik personeli, güvenlik görevlisi, diğer grubuna da yönetici ve sekreterlik hizmeti verenler dâhil edilmiştir.

Araştırmacılar tarafından şiddet ile ilgili literatür gözden geçirilerek oluşturulan anketin tüm soruları her hafta düzenlenen 3 er saatlik 3 toplantı ile 25 kişilik meslek grubu temsilcilerine tek tek okunmuştur. Geri bildirimler ile yeniden düzenlenmiş ve son oturumda uygulama formu son şeklini almıştır. 16 sorudan oluşan anket formu toplantı katılımcıları tarafından gönüllü olmayı kabul eden tüm sağlık çalışanlarına verilmiş ve aynı gün geri toplanmıştır. Şiddetin tanımı, şiddetin olası nedenleri, şiddetin haklı nedenleri, şiddeti önleyebilecek etkenler, meslek hayatında şiddete maruz kalma ve şiddetten etkilenme durumları meslek ve cinsiyet dağılımlarına göre incelenmiştir. Şiddetin tanımlanması ile ilgili katılımcıların belirttiği tokat atma, kesici alet, silah vs. ile yaralama, bir eşyayı fırlatma, dayak, tekmeleme “fiziksel şiddet”; küfür, hakaret etme, geçimsizlik, tartışma, tehdit etme “sözel şiddet”; istemeyen birine cinsel temas, uygunsuz cinsel içerikte sözler söylenmesi, zorla cinsel ilişki kurma “cinsel şiddet” olarak sınıflandırılmıştır.



Katılımcılara aitsosyodemografik özelliklerde sürekli değişkenler ortalama, standart sapma olarak; kategorik değişkenler ise sayı, yüzde olarak ifade edilmiştir. Bağımsız iki ve ikiden fazla gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm hipotez testlerinde iki yönlü anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiş,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler PASW/SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

## Bulgular

Sağlık alanında aktif hizmet içerisinde olan 965 sağlık personelinden 186'sı hekim (%19,1), 313'ü hemşire (%32,1), 137'si yardımcı personel (%14,1), 114'ü teknisyen (%11,7), 215'i diğer (%23,1) olarak görev yapmaktadır. Görev yeri dağılımında %28,5'i poliklinikte, %32,1'i yataklı serviste, %6,6'sı yoğun bakım ünitesinde, %21,3'ü acil serviste, %4,8'i 112 biriminde, %1,6'sı poliklinik ve serviste, %5'i diğer bölümlerde çalışmaktaydı. Araştırmaya katılanların %49,9'u (s=482) kadın, %50,1'i (s=483) erkekti. Eğitim süreleri %4'ünde (s=40) 5 yıl, %3,4'ünde (s=33) 8 yıl, %32,6'sında (s=314) 9-11 yıl, %59,9'unda (s=578) 12 yıldan fazlaydı. Meslekte geçirilen süre %44,4'ünde 0-5 yıl, %24,7'sinde 6-10 yıl, %13,2'sinde 11-15 yıl, %17,8'inde 16 yıl ve üstündeydi. Halen yaşadıkları şehre geldikleri yer %67'sinde (s=646) şehir, %23,9'unda (s=231) ilçe, %9,1'inde köydü. %34,8'i devlet memuriyeti tayini, %29,4'ü iş bulma, %6,6'sı göç nedeniyle yaşadıkları bölgeye geldiklerini belirttiler.

Şiddetin tanımlanması ile ilgili sağlık çalışanlarının %14,8'i (s=142) sözel şiddeti ifade eden seçenekleri, %22,0'ı (s=212) sözel ve fiziksel şiddeti ifade eden seçenekleri, %61,7'si (s=596) fiziksel ve cinsel şiddeti ifade eden seçenekleri, %1,5'i ise (s=15) diğer seçenekleri belirtmiştir.

Sağlık çalışanları şiddetin olası nedenleri arasında en sık olarak iş yükünün fazla olması veya yeterli bilgilendirme olmadan karar alma gibi motivasyon azaltan sağlık sistemi işleyişindeki aksaklıklara maruz kalınmasını (%55,8 s=538) bildirdiler. Diğer nedenler arasında söz dinlenmemesi (%36,2 s=349), sınırlendirici

bir davranışta bulunulması (%44,2 s=427), uzun süre sıra beklemek zorunda kalınması (%53,6 s=517), görevin yerine getirilmediğine inanılması (%51,6 s=498) belirtildi.

Sağlık çalışanlarının %22,3'ü (s=215) sözel nedenleri (yalan söylenmesi, hakaret edilmesi), %25,9'u (s=250) saldırılması gibi fiziksel nedenleri, %21,1'i (s=204) taciz, tecavüz gibi cinsel nedenleri, %14,3'ü (s=138) namusa dil uzatılması, namusu kirlenmiş bir kadının şerefının kurtarılması gibi namus ile ilgili nedenleri, %7'si (s=68) toplumsal kurallara aykırı davranılması, toplumsal düzenin korunması gibi gelenekleri, %16,1'i (s=155) güvenliğin aciz kaldığı durumları şiddetin haklı nedenleri olarak belirtirken %51,2'si (s=494) şiddetin haklı nedeni olmadığını belirtmiştir.

Sağlık çalışanlarının %90,4'ü (s=872) eğitimin, %59,9'u (s=578) yasaların ve yasaların uygulanmasıyla ilgili yetkilerin artırılmasının, %49,9'u (s=482) diğerlerine karşı önyargıların olmamasının %24,6'sı (s=237) gelir düzeyinin yüksek olmasının, %19'u (s=183) ailede hem kadın hem erkeğin iş sahibi olmasının şiddeti önleyebilecek etkenler olduğunu belirtmiştir. Daha düşük oranlarda gelenek-göreneklere uygun yaşamanın (%18'i s=174), ailede sadece erkeğin çalışmasının (%6,5'i s=63), kadınların daha yumuşak karakterli olmasının (%8,9'u s=86), şiddet önleyici olabileceği belirtildi.

## Meslek dağılımlarına göre şiddet algısı ve şiddete uğrama

Sağlık çalışanlarının şiddeti tanımlaması, şiddetin olası nedenleri, şiddetin haklı nedenleri ve şiddeti önleyebilecek etkenlere yönelik değerlendirmeleri meslek dağılımlarına göre Tablo 1'de verilmiştir.

Hekimlerin %55,4'ü (s=103), hemşirelerin %39,9'u (s=125), yardımcı personelin %28,5'i (s=39), teknisyenlerin %35,1'i (s=40), diğer sağlık personelinin %34,4'ü (s=74), tüm sağlık personelinin %39,5'i (s=381) meslek hayatı boyunca en az bir kez şiddete maruz kaldığını belirtti. Şiddete maruz kalanlarla kalmayanlar arasında meslek dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (ki-kare değeri (s=965)=29,878;  $p < 0,001$ ).

**Tablo 1.** Meslek dağılımlarına göre sağlık çalışanlarının şiddet algısı.

<b>s=965</b>		<b>Hekim</b>	<b>Hemşire</b>	<b>Yardımcı personel</b>	<b>Teknisyen</b>	<b>Diğer</b>	
		<b>sayı (%)</b>	<b>sayı (%)</b>	<b>sayı (%)</b>	<b>sayı (%)</b>	<b>sayı (%)</b>	
Şiddetin tanımı	Sözel	17 (9,2)	49 (15,8)	26 (19,5)	15 (13,5)	33 (15,9)	
	Fiziksel ve sözel	23 (12,5)	73 (23,5)	28 (21,1)	33 (29,7)	55 (26,6)	
	Fiziksel ve cinsel	144 (78,3)	188 (60,6)	79 (59,4)	63 (56,8)	119 (57,5)	
Şiddetin olası nedeni	Söz dinlenmemesi	66 (35,5)	120 (38,3)	44 (32,1)	33 (28,9)	86 (40,0)	
	Sinirlendirici davranışta bulunulması	71 (38,2)	154 (49,2)	57 (41,6)	53 (46,5)	92 (42,8)	
	Sırada uzun süre beklenilmesi	117 (62,9)	176 (56,2)	69 (50,4)	62 (54,4)	93 (43,3)	
	Görevin yerine getirilmediğine inanılması	112 (60,2)	167 (53,4)	56 (40,9)	64 (56,1)	99 (46,0)	
	Sağlık sistemi işleyişindeki aksaklıklara maruz kalınması	118 (63,4)	190 (60,7)	76 (55,5)	65 (57,0)	89 (41,4)	
	Şiddetin haklı nedenleri	Yalan söylenmesi	18 (9,7)	69 (22,0)	32 (23,4)	30 (26,3)	66 (30,7)
Şiddetin haklı nedenleri	Saldırılması	33 (17,7)	76 (24,3)	39 (28,5)	30 (26,3)	72 (33,5)	
	Taciz	32 (17,2)	75 (24,0)	29 (21,2)	23 (20,2)	45 (20,9)	
	Namus	19 (10,2)	42 (13,4)	22 (16,1)	15 (13,2)	40 (18,6)	
	Toplumsal düzenin korunması	9 (4,8)	18 (5,8)	12 (8,8)	10 (8,8)	19 (8,8)	
	Haklı nedeni yoktur	126 (67,7)	160 (51,1)	66 (48,2)	53 (46,5)	89 (41,4)	
	Güvenlik görevlilerinin aciz kaldığı durumlar	24 (12,9)	62 (19,8)	17 (12,4)	23 (20,2)	29 (13,5)	
	Şiddeti önleyecek etkenler	Eğitim	169 (90,9)	284 (90,7)	123 (89,8)	104 (91,2)	192 (89,3)
		Gelir düzeyi	27 (14,5)	83 (26,5)	36 (26,3)	31 (27,2)	60 (27,9)
Eşlerin ikisinin de çalışması		27 (14,5)	66 (21,1)	22 (16,1)	15 (13,2)	53 (24,7)	
Sadece kocanın çalışması		3 (1,6)	23 (7,3)	10 (7,3)	5 (4,4)	22 (10,2)	
Kadının yumuşak karakterde olması		10 (5,4)	24 (7,7)	18 (13,1)	9 (7,9)	25 (11,6)	
Önyargı olmaması		108 (58,1)	148 (47,3)	75 (54,7)	53 (46,5)	98 (45,6)	
Geleneklere uygun yaşamak		23 (12,4)	59 (18,8)	23 (16,8)	14 (12,3)	55 (25,6)	
Yasalar		144 (77,4)	186 (59,4)	69 (50,4)	61 (53,5)	118 (54,9)	

Şiddete maruz kalan hekimlerin %84,5'i (s=87), hemşirelerin %86,4'ü (s=108), yardımcı personelin %84,6'sı (s=33), teknisyenlerin %70'i (s=28), diğer sağlık personelinin %90,5'i (s=67), tüm sağlık personelinin %84,8'i (s=323) sözel şiddete uğradığını belirtti. Hasta/hasta yakınları tarafından sözel şiddete maruz kalanlarla kalmayanlar arasında meslek dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (ki-kare değeri (s=381)=8,936; p=0,063).

Şiddete maruz kalan hekimlerin %20,4'ü (s=21), hemşirelerin %21,6'sı (s=27), yardımcı personelin %25,6'sı (s=10), teknisyenlerin %20

'si (s=8), diğer sağlık personelinin %21,6'sı (s=16), tüm sağlık personelinin %21,5'i (s=82) cinsel şiddete uğradığını belirtti. Cinsel şiddete maruz kalanlarla kalmayanlar arasında meslek dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (ki-kare değeri (s=381)=0,526; p=0,971).

Şiddete maruz kalan hekimlerin %6,8'i (s=7), hemşirelerin %10,4'ü (s=13), yardımcı personelin %15,4'ü (s=6), teknisyenlerin %15'i (s=6), diğer sağlık personelinin %37,8'i (s=28), tüm sağlık personelinin %15,7'si (s=60) fiziksel şiddete uğradığını belirtti. Fiziksel şiddete maruz kalanlarla kalmayanlar arasında

meslek dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (ki-kare değeri (s=381)=36,151;  $p<0,001$ ).

### Cinsiyete göre şiddet algısı ve şiddete uğrama

Kadın ve erkeklerde şiddet algısına ilişkin bulgular Tablo 2'de yer almaktadır.

Kadınların %37,3'ü (s=180), erkeklerin %41,6'sı (s=201) meslek hayatı boyunca en az bir kez şiddete maruz kaldığını belirtti. Şiddete maruz kalanlarla kalmayanlar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (ki-kare değeri (s=965)=2,017;  $p=0,168$ ).

**Tablo 2.** Cinsiyet dağılımlarına göre sağlık çalışanlarının şiddet algısı.

s=965		Kadın	Erkek	p	Ki-kare
		Sayı (%)	Sayı (%)		
Şiddetin tanımı	Sözel	64 (13,3)	78 (16,1)	<b>&lt;0,001</b>	<b>17,987</b>
	Fiziksel ve Sözel	84 (17,4)	128 (26,5)		
	Fiziksel ve Cinsel	323 (67,0)	273 (56,5)		
	Diğer	11 (2,3)	4 (0,8)		
Şiddetin olası nedeni	Söz dinlenmemesi	183 (38,0)	166 (34,2)	0,229	1,508
	Sınırlendirici davranışta bulunulması	224 (46,5)	204 (42,1)	0,175	1,923
Şiddetin haklı nedenleri	Sırada uzun süre beklenilmesi	260 (53,9)	255 (52,8)	0,748	0,127
	Görevin yerine getirilmemesine inanılması	250 (51,9)	252 (52,2)	0,949	0,009
	Sağlık sisteminin işleyişindeki aksaklıklara maruz kalınması	283 (58,7)	254 (52,6)	0,061	3,652
	Yalan söylenmesi	77 (16,1)	135 (28,0)	<b>&lt;0,001</b>	<b>20,022</b>
	Saldırılması	102 (21,3)	147 (30,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>10,763</b>
	Taciz	99 (20,7)	104 (21,6)	0,753	0,142
	Namus	63 (13,2)	73 (15,3)	0,408	0,821
Şiddeti önleyecek etkenler	Toplumsal düzenin korunması	28 (6,0)	39 (8,2)	0,211	1,864
	Haklı nedeni yoktur	274 (56,8)	218 (45,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>13,187</b>
	Güvenlik görevlilerinin aciz kaldığı durumlar	74 (15,5)	82 (16,9)	0,601	0,355
	Eğitim	437 (90,5)	436 (90,1)	0,914	0,043
Şiddeti önleyecek etkenler	Gelir düzeyinin artması	98 (20,5)	137 (28,5)	<b>0,004</b>	<b>8,389</b>
	Eşlerin ikisinin de çalışması	102 (21,3)	81 (16,9)	0,087	3,000
	Sadece kocanın çalışması	34 (7,2)	27 (5,8)	0,365	0,847
	Kadının yumuşak karakterde olması	40 (8,5)	44 (9,3)	0,735	0,195
	Önyargı olmaması	244 (50,6)	238 (49,3)	0,700	0,174
	Geleneklere uygun yaşamak	65 (13,6)	108 (22,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>12,786</b>
	Yasalar	297 (61,6)	279 (57,7)	0,239	1,483

İstatistiksel analizde ki-kare testi kullanılmıştır ve  $p<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

Şiddete maruz kalan kadınların %87,2'si (s=157), erkeklerin %83,1'i (s=167), tüm sağlık personelinin %85'i (s=324) sözel şiddete uğradığını belirtti. Hasta/hasta yakınları tarafından sözel şiddete maruz kalanlarla kalmayanlar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (ki-kare değeri (n=381)=0,139; p=0,709).

Şiddete maruz kalan kadınların %22,2'si (s=40), erkeklerin %20,9'u (s=42), tüm sağlık personelinin %21,5'i (s=82) hasta/hasta yakınları tarafından cinsel şiddete uğradığını belirtti. Hasta/hasta yakınları tarafından cinsel şiddete maruz kalanlarla kalmayanlar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (ki-kare değeri (s=381)=0,803; p=0,115).

Şiddete maruz kalan kadınların %11,1'i (s=20), erkeklerin %20,4'ü (s=41), tüm sağlık personelinin %16,1'i (s=61) hasta/hasta yakınları tarafından fiziksel şiddete uğradığını belirtti. Hasta/hasta yakınları tarafından fiziksel şiddete maruz kalanlarla kalmayanlar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (ki-kare değeri (s=381)=5,985; p=0,017).

### **Sağlık çalışanlarının şiddetten etkilenme durumları**

Katılımcılardan 710 kişi meslek ile ilgili geçmişte yaşadıkları ya da tanık oldukları meslek hayatlarıyla ilgili şiddet olayı olduğunu belirtti ve olaydan sonra değişen ve halen devam eden işlevsellik durumlarını; evden iş dışı nedenlerle dışarı çıkma sıklığının azalma (%38,7 s=275), hasta ve hasta yakınlarının taleplerinden kaçınma huzursuz olma veya tersleme şeklinde olumsuz tepki verme (%67,7 s=481), hasta ve hasta yakınına bilgilendirme ve mantıklı konuşmayı başaramama (%34,1 s=242), sosyal aktivitelere katılma isteğinde azalma (%36,1 s=257), agresif tutumda artma (%13,6 s=96), işe gitme ve iş arkadaşlarıyla iletişim isteğinde azalma (%11,8 s=74) olarak açıkladılar.

### **Sağlık çalışanlarının şiddet ile ilgili eğitime yaklaşımları**

Katılımcıların %42,8'i çalıştıkları kurumda şiddetle ilişkili (tanıma/önleme/baş etme vs) herhangi bir eğitim etkinliği olduğunu ve eğitim

etkinliği olduğunu belirten katılımcıların %80,7'si eğitime katıldığını belirtti. Katılımcıların %77,5'i yeniden eğitim olursa katılmak istediğini belirtti. Yeniden katılmayı istediğini belirten katılımcılara eğitimin içeriğinin ne olmasını isteyecekleri sorulduğunda %49,3'ü aile içi şiddet ve şiddet tanınması üzerine; %24,4'ü iletişim, empati, psikolojik durumu tanıma üzerine; %12,3'ü sağlık personeli hakları ve güvenlik üzerine; %8'i sağlık personeli dışındakilerin eğitimi üzerine (hasta ve hasta yakınları gibi); %10,7'si diğer konularda; %5,3'ü ise genel olarak bilgi ve bilinçlilik düzeyini arttırmaya ve çeşitli konularda aydınlanmaya yönelik olmasını istediklerini belirtti.

### **Tartışma**

Bu çalışmada sağlık çalışanlarının %61,7'sinin şiddeti fiziksel ve cinsel olarak tanımladığı, %39,5'inin mesleki yaşantısında en az bir kez şiddete, en sık da sözel şiddete maruz kaldığı görülmüştür. En çok fiziksel ve cinsel şiddet tanımlanıyor olsa da maruz kalınan şiddetin en sık sözel tipte olması dikkat çekicidir. Sözel şiddetin sıklığı arttıkça normalleşme ve hatta meşrulaşma olasılığı şiddet olarak algılanmasını da güçleştirebilecektir. Toplumda cinsel içerikli sözlerin sık kullanılması şiddet bağlamından uzaklaşmasını kolaylaştırabilmektedir. Ancak bu araştırma grubundaki sağlık çalışanları olasılıkla hasta ve hasta yakınlarınca hizmet ortamında kullanılan olasılıkla günlük yaşam cinsel ifadelerini cinsel içerikli sözel şiddet kapsamında değerlendirmişlerdir. Cinsel şiddet oranının hem kadınlar hem erkeklerde yüksek oranlara ulaşması cinsel içerikli ifadelerin şiddet kapsamındaki farkındalığına işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda şiddetin olası nedenleri arasında her iki cinsiyette de en sık gösterilen neden; uzun süre sırada beklenilmesi ve sağlık sisteminin işleyişindeki aksaklıklara maruz kalınmasıydı. Literatürde de benzer şekilde uzun bekleme süreleri, hasta ve hasta yakınlarının beklentilerinin karşılanmaması, sağlık çalışanlarının zaman kısıtlılığı, uzun çalışma süreleri, ödeme zorlukları, hasta ve/veya yakınları ile sağlık çalışanları arasındaki iletişim sorunları ve kişisel sorunlar şiddet eylemlerinin nedenleri olarak gösterilmektedir [14, 15]. Beyaz kod bildirimlerinin analiz edilmesine yönelik yapılan bir çalışma hastaların kanunsuz

işlem yapma talebi (%35) karşılanmadığında şiddete başvurduklarını ortaya koymaktadır [16]. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddeti hasta ve hasta yakınları açısından değerlendiren bir araştırmada şiddetin olası nedenleri arasında, uzun süre beklemenin olduğu ve kadınların erkeklerden daha sık şiddet uygulamayı düşündüğü saptanmıştır [17]. Başka bir çalışmada ise saldırganların hastadan ziyade hasta yakını olduğu ve erkek saldırganların kadınlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir [11]. Bu çalışmalar şiddet ile ilgili risk faktörlerine hasta ve yakınları üzerinden dikkat çekmektedir. Risk faktörlerinin belirlenebilmesi için şiddet olaylarına karışan hasta veya yakınlarının sağlık kurumlarının hangi ünitelerinde (acil servis, yoğun bakım, psikiyatri kliniği, vs.) daha sık şiddet davranışı gösterdiği, hangi hastalık türlerine (psikiyatrik hastalık, onkolojik hastalık, vs.) sahip olanların daha sık şiddet davranışına başvurduğu, şiddet ile ilgili hasta veya hasta yakınlarına yönelik yapılacak eğitimlerin şiddet algısı üzerine etkisi üzerine yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda sağlık çalışanlarının %51,2'si şiddetin haklı nedeni olmadığını belirtmiş olmakla birlikte bir kısmı şiddetin haklı nedenlerini de açıklamıştır. Kadınlar erkeklerden daha sık şiddetin haklı nedeni olmadığını belirtirken; erkekler yalan söylenmesi ve saldırılması durumlarını şiddetin haklı nedenleri olarak algıladıklarını belirtmişlerdir. Toplumsal alanda erkeğe biçilen rolün iş alanına yansıyan görünümü şiddet eylemleri ile güç ifadesi olarak ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Şiddeti önleyebilecek etkenlerle ilgili olarak gelir düzeyinin artmasını ve geleneklere göre yaşamayı erkekler kadınlardan daha fazla belirtmiştir. Erkekler için, ataerkil kültürün hakim olduğu ülkemizde, geleneklere bağlı ve yüksek gelirli olmak şiddeti önleyecek 'güç'le daha çok ilişkilendirilmiş gibi görünmektedir. Öte yandan her meslek grubunda eğitim ve yasal düzenlemeler şiddetin önlenmesindeki etkenler arasında önemli oranda öne çıkmıştır.

Sağlık çalışanlarında şiddete maruz kalma sıklığı yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir. Güney Kıbrıs'ta hemşire ve hekimlerin son bir yılda maruz kaldığı iş yeri şiddetinin araştırıldığı bir çalışma hekim ve hemşirelerin %88,8 oranında sözel şiddete maruz kaldıklarını ortaya koymaktadır [18].

2019 yılında Erten ve ark.'nın [19] 433 hekim ile yaptığı çalışmada da hekimlerin meslek hayatı boyunca şiddete uğrama oranının %90,5, son 1 yılda şiddete uğrama oranının %50,8 ve maruz kalınan meslek hayatı boyu şiddetin %88,5'inin sözel, %18,7'sinin ise fiziksel olduğu saptanmıştır. ABD'de acil servis çalışanları ile yapılan bir çalışmada ise sözel şiddet en fazla görülen şiddet türü olarak saptanmış, bu şiddet türünü fiziksel ve cinsel şiddet takip etmiştir [20]. Bizim çalışmamızda saptanan şiddete maruz kalma sıklığı ve en sık maruz kalınan şiddet türünün sözel şiddet olması literatürle uyumludur. Fiziksel şiddet ile ilgili cezaların sözel şiddete göre daha caydırıcı olması sözel şiddet eylemlerini kolaylaştırıyor ve artırıyor olabilir.

Sağlık hizmetleri alanında çalışanlara yönelik şiddet ile ilgili araştırmalarda, şiddete uğrama sıklığında cinsiyet dağılımı ile ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur [21, 22]. Erten ve ark.'ları [19] kadın hekimlerin şiddete erkek hekimlerden daha sık maruz kaldığını göstermişlerdir. 2002 yılında 1071 sağlık çalışanı ile yapılan çok merkezli bir çalışmada da son 1 yılda maruz kalınan şiddet oranları erkeklerde %48 ve kadınlarda %52,5 oranında saptanmıştır [23]. Bizim çalışmamızda da fiziksel şiddete uğrama erkek sağlık çalışanlarında kadınlara göre daha sık saptandı ancak şiddetin herhangi bir türüne maruz kalma erkek ve kadın sağlık çalışanlarında benzerdi. Ataerkil kültürle yetişme ve fiziksel güç özellikleri kadına yönelik şiddeti kolaylaştırırsa da çalışan kadının sosyal statüsü ve ekonomik gücü şiddeti önleyen bir faktör olarak rol oynuyor olabilir.

Ayrancı ve ark.'nın [23] çalışmasında da pratisyen hekimler ve hemşireler şiddete en sık maruz kalan meslek grupları olarak saptanmış ayrıca hemşirelerde şiddete uğrama sıklığının yüksek olduğunu ve en riskli grup olduklarını belirten çalışmalar da bulunmaktadır [24, 25]. Çalışmamızda şiddete maruz kalma sıklığı en yüksek olanların hekimler (%55,4) ve hemşireler (%39,9) olması da literatürle uyumluydu. Tedavi sorumluluğu ve yürütücülüğü görevleri nedeniyle hastalarla sürekli birebir yakın ilişki içerisinde olmaları gerektiğinden hekimler ve hemşireler şiddetin her türüne daha sık maruz kalıyor olabilir. Bunun yanısıra yönetici ve sekreterlik hizmeti veren diğer grup, şiddet türleri arasından fiziksel şiddetle daha sık karşılaşmıştır. Bu



farklılık olasılıkla sorun kaynağı olan ve soruna çözüm getirmeyen grup olarak algılanma sonucundan kaynaklanmaktadır.

Sağlık çalışanlarında, maruz kaldıkları şiddet sonrası tedirginlik, tekrar şiddete uğrama korkusu, işe dönme korkusu ve kaçınma davranışlarını içeren ruhsal travma belirtileri ortaya çıkabilmektedir [26]. Hobbs ve ark., [27] çalışmalarında şiddete maruz kalan hekimlerin %55'ine travma sonrası stres bozukluğu tanısı konulduğu, ayrıca stres, uykusuzluk, depresyon, agorafobi gibi çeşitli ruhsal travma bulgularının görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda da mesleki alanda şiddete maruz kalanlar veya tanıklık edenlerin sosyal aktivitelere katılma isteğinin azaldığı, hasta/hasta yakınlarının taleplerine olumsuz tepki verdiği saptanmıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada; hemşirelerin karşılaştığı işyeri şiddetinin hemşirelerin üzerinde fiziksel, psikolojik, sosyal, kişisel ve profesyonel iş yaşamı açısından olumsuz etkilere sahip olduğu belirlenmiştir [28]. Şiddete uğramak toplumun genelinde olduğu gibi sağlık çalışanlarında da kişisel, sosyal ve mesleki işlevselliği olumsuz etkilediği görülmektedir.

Yapılan araştırmalar sağlık çalışanlarının şiddete sıklıkla maruz kaldığını gösteriyor olsa da bildirilen şiddet vakaları bu sayıların altındadır. Çünkü şiddet vakalarının yarısından fazlası bildirilmemektedir [29, 30]. Bildirilmeyen ve cezazsız kalan şiddet eylemleri de giderek yaygınlaşmaktadır. Şiddetin önlenmesi ile ilgili yapılan araştırmalarda riskli durumların belirlenip farkına varılması, bildirilmesi ve bu durumlarla başa çıkma gibi sağlık personelinin şiddet konusunda eğitilmesi ile şiddet riskinin azaltılmasının mümkündür [22, 31]. Çalışma ortamında şiddetle ilgili risklerin belirlenmesi, güvenlik sisteminin etkin çalışması, personelin şiddet konusunda eğitimi ile şiddeti azaltmak mümkün olabilir [32]. Bu çalışmanın katılımcılarının çoğunluğu da şiddetle ilgili yapılan eğitimlere katıldıklarını ve yenilerine de katılmak istediklerini belirtmişlerdir. Özellikle aile içi şiddet, iletişim, empati, psikolojik durumu anlayabilme isteği şiddete yönelik çözüm odaklı beklentiyi göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki literatürden ve çeşitli ölçeklerden yararlanılarak hazırlanan soru anketinin geçerlik güvenilirliğinin yapılmamış olmasıdır. Diğer bir kısıtlılığı da sağlık çalışanı olmayan kişilerle karşılaştırma

olmamasıdır, bu kısıtlılık sağlık çalışanları arasındaki yaygınlığı tartışılır kılmaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları, şiddet ile ilgili farkındalığın artması ve başatma yollarının eğitimlerle aktarılmasının yanında sağlık sistemindeki işleyişin ve yasal düzenlemelerin gözden geçirilmesinin şiddeti önleyici olabileceğini düşündürmektedir. Şiddetin nedenleri ve risk gruplarına yönelik çalışmalar yapılması farkındalığın artmasına ve şiddetin önlenmesi için daha etkin programlar geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Çok merkezli yapılan daha geniş örneklemelerde, geçerlilik güvenilirliği yapılmış ölçeklerin kullanılacağı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Saines JC. Violence and aggression in A&E: recommendations for action. *Accid Emerg Nurs* 1999;7:8-12. [https://doi.org/10.1016/s0965-2302\(99\)80094-0](https://doi.org/10.1016/s0965-2302(99)80094-0)
2. Vartia-Vaananen M. Workplace bullying: a study on the work environment, well-being and health. *People and Work Research Reports* 56. Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki. 2003:1-68.
3. Chappell D, Di Martino V. *Actions against workplace violence by international agencies, violence at work*, 3th ed. Geneva:2006.
4. Lanctôt N, Guay S. The aftermath of workplace violence among healthcare workers: a systematic literature review of the consequences. *Aggression and Violent Behavior* 2014;19:492-501. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2014.07.010>
5. Elliott PP. Violence in health care: what nurse managers need to know? *Nurs Manage* 1997;28:38-41.
6. Hostiu S, Dermengiu D, Hostiu M. Violence against physicians in training. A Romanian perspective. *J Forensic Leg Med* 2014;27:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2014.08.012>
7. Estry-Behar M, van der Heijden B, Camerino D, et al. NEXT Study Group. Violence risks in nursing--Results from the European "NEXT" Study. *Occup Med* 2008;58:107-114. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqm142>
8. Sun P, Zhang X, Sun Y, et al. Workplace violence against health care workers in north chinese hospitals: a cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:96. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010096>
9. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB. *World report on violence and health*. World Rep Violence Heal 2002;22:327-336.



10. Pınar T, Açıkcel C, Pınar G, et al. Workplace violence in the health sector in Turkey: a national study. *J Interpers Violence* 2017;32:2345-2365. <https://doi.org/10.1177/0886260515591976>
11. Deveci N. Sağlık kurumlarında işyeri şiddeti ve Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde beyaz kod başvurularının değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 2018;23:383-399. <https://orcid.org/0000-0002-8444-7066>
12. Yaşar ZH, Durukan E, Halibeyoğlu B, ve ark. Sağlık çalışanlarında şiddet: nedenler, tutumlar, davranışlar. *Adli Tıp Derg* 2016;30:143-152. <https://orcid.org/10.5505/adlitip.2016.85619>
13. Oğan H, Sercan M. Şiddetle başa çıkmak. *Türk Tabipleri Birliği Yayınları* 2019, İstanbul.
14. Keser Özcan N, Bilgin H. Türkiye'de sağlık çalışanlarına yönelik şiddet: sistematik derleme. *Türkiye Klin J Med Sci* 2011;31:1442-1456. <https://orcid.org/10.5336/medsci.2010-20795>
15. Abdeallah RF, Salama KM. Prevalence and risk factors of workplace violence against health care workers in emergency department in Ismailia, Egypt. *Pan Afr Med J* 2017;26:21. <https://orcid.org/10.11604/pamj.2017.26.21.10837>
16. Avcı N, Arslan MK, Timlioğlu Sİ, ve ark. 2012-2015 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki beyaz kod bildirimleri. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi* 2015;2:211-214. <https://orcid.org/10.5455/sad.2015131451511779>
17. Kayhan Tetik B, Gözükara Bağ H, Gültekin A, Savaş Z, Sharifi Z, Sahil SA. Sağlık personeline yönelik şiddet nedenlerinin ve şiddet uygulamayı düşünen bireylerin sosyodemografik özelliklerinin değerlendirmesi. *Jour Turk Fam Phy* 2018;9:2-8. <https://orcid.org/10.15511/tjtfp.18.00102>
18. Vezyridis P, Samoutis A, Mavrikiou PM. Workplace violence against clinicians in Cypriot emergency departments: a national questionnaire survey. *J Clin Nurs* 2015;24:1210-1222. <https://orcid.org/10.1111/jocn.12660>
19. Erten R, Öztora S, Dağdeviren HN. Sağlık kuruluşlarında doktora yönelik şiddet maruziyetinin değerlendirilmesi. *Türk Aile Hek Derg* 2019;23:52-63. <https://orcid.org/10.15511/tahd.19.00252>
20. Copeland D, Henry M. Workplace violence and perceptions of safety among emergency department staff members: experiences, expectations, tolerance, reporting, and recommendations. *J Trauma Nurs* 2017;24:65-77. <https://orcid.org/10.1097/JTN.0000000000000269>
21. Büken B, Günay Y, Birincioğlu I, Katkıcı U. Etkili eyleme taraf olan mağdur ve sanıklara yönelik sosyal değerlendirme. *Adli Tıp Bülteni* 1997;2:131-134.
22. Schulte JM, Nolt BJ, Williams RL, Spinks CL, Hellsten JJ. Violence and threats of violence experienced by public health field-workers. *JAMA* 1998;280:439-442.
23. Ayrancı Ü, Yenilmez Ç, Günay Y, Kaptanoğlu C. Çeşitli sağlık kurumlarında ve sağlık meslek gruplarında şiddete uğrama sıklığı. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2002;3:147-154.
24. Whittington R, Shuttleworth S, Hill L. Violence to staff in a general hospital setting. *J Adv Nurs* 1996;24:326-333. <https://orcid.org/10.1046/j.1365-2648.1996.18114.x>
25. May DD, Grubbs LM. The extent, nature and precipitating factors of nurse assault among three groups of registered nurses in a regional medical center. *J Emerg Nurs* 2002;28:11-17. <https://orcid.org/10.1067/men.2002.121835>
26. Cenger CD, Börtüoğlu A, Tüzün B, Göktepe MC, Sezgin AU, Fincancı SŞ. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet: olgu serisi. *Adli Tıp Bülteni* 2018;23:133-137. <https://orcid.org/10.17986/blm.2018238628>
27. Hobbs FD, Keane UM. Aggression against doctors: a review. *J R Soc Med* 1996;89:69-72.
28. Han CY, Lin CC, Barnard A, Hsiao YC, Goopy S, Chen LC. Workplace violence against emergency nurses in Taiwan: a phenomenographic study. *Nurs Outlook* 2017;65:428-435. <https://orcid.org/10.1016/j.outlook.2017.04.003>
29. Khoshknab MF, Oskouie F, Najafi F, Ghazanfari N, Tamizi Z, Ahmadvand H. Psychological violence in the health care settings in Iran: a cross-sectional study. *Nurs Midwifery Stud* 2015;4:e24320.
30. Duncan SM, Hyndamn K, Estabrooks CA, et al. Nurses' experience of violence in Alberta and British Columbia hospitals. *Can J Nurs Res* 2011;32:57-78.
31. Arnetz JE, Arnetz BB. Implementation and evaluation of a practical intervention programme for dealing with violence towards health care workers. *J Adv Nurs* 2000;31:668-680. <https://orcid.org/10.1046/j.1365-2648.2000.01322.x>
32. Ölmezoğlu ZB, Vatansever K, Ergör A. İzmir metropol alanı 112 çalışanlarında şiddet maruziyetinin değerlendirilmesi. *Toplum ve Hekim* 1999;14:420-425.

**Teşekkür:** Çalışmanın projelendirmesini sağlayan ve yürütülmesinde kolaylaştırıcı rol alan Denizli Tabip Odası 2014 yılı Başkanı Dr. Gökhan Deda'ya teşekkür ederiz.

**Anket izni:** Sağlık çalışanlarına anket uygulanması ile ilgili Denizli Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü'nün 24.07.2019 tarihli 58713746/622/157-6550 sayılı yazısı ile izin alınmıştır.

**Etik onayı:** Etik kurul onayı alınmıştır.



# Do teachers know up-to-date basic life support? A field survey in Amasya

## Öğretmenler güncel temel yaşam desteğini biliyor mu? Amasya'da bir alan araştırması

Kenan Gümüş, Seval Keloğlan, Nurhan Doğan, Aslı Yılmaz, Gamze Fişkin, Merve Yurttaş

Gönderilme tarihi: 20.12.2019

Kabul tarihi: 21.02.2020

### Abstract

**Purpose:** This study was aimed to determine teachers' knowledge levels about up to date Basic Life Support (BLS) in Amasya.

**Materials and methods:** 1,365 teachers in the province of Amasya constituted its sample. Data was collected using a questionnaire with 35 questions about the teachers' demographic information, attitudes towards BLS and knowledge about up-to-date BLS practices.

**Results:** The teachers' mean score on the BLS questionnaire was  $7.93 \pm 2.16$ . Their BLS knowledge levels were not associated with gender, age, education level or the number of years since their most recent BLS training ( $p > 0.05$ ). The ratios of teachers who knew emergency call numbers (98.4%), were able to evaluate respiration (80.6%), had the ability to maintain airway patency (66.9%) and knew the starting criteria for BLS (90.6%) were high. The ratio of teachers who knew the first assessment of process steps (4.5%) and maximum time that should be spent (23.7%), compression site (17.8%), the number of compressions and compression to respiration ratios (33.3%), depth of compression (37.6%), time for life-saving exhalation (8.0%), the number of compressions per minute (15.6%), and for civilian first aiders, knew how to use an automatic external defibrillator (AED) (24.2%) were low.

**Conclusion:** It has been observed that the teachers working in Amasya province have general knowledge about BLS (being able to evaluate breathing, knowing the starting criteria for BLS) but they do not have enough information about the details of the up to date BLS practices (the first BLS assessment process, knowing time for life-saving exhalation).

**Key words:** Basic life support, knowledge level, teacher.

Gümüş K, Keloğlan S, Doğan N, Yılmaz A, Fişkin G, Yurttaş M. Do teachers know up-to-date basic life support? A field survey in Amasya, Turkey. Pam Med J 2020;13:331-339.

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma ile Amasya ilinde görev yapan öğretmenlerin güncel Temel Yaşam Desteği (TYD) uygulamaları hakkındaki bilgi düzeylerini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Örneklemi Amasya ilinde bulunan 1365 öğretmen oluşturdu. Veriler öğretmenlerin demografik bilgilerini, TYD'ye yönelik tutumlarını ve güncel TYD uygulama bilgilerini sorgulayan 35 soruluk form kullanılarak toplandı.

**Bulgular:** Öğretmenlerin TYD anketinde ortalama puanı  $7,93 \pm 2,16$  idi. TYD bilgi düzeyleri cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi veya en son TYD eğitiminden bu yana geçen yıl sayısı ile ilişkili değildi ( $p > 0,05$ ). Acil çağrı merkezi numaralarını bilen (%98,4), solunumu değerlendirebilen (%80,6), hava yolu açıklığını sağlayabilen (%66,9), TYD'ye başlama kriterlerini bilen (%90,6) öğretmenlerin oranları yüksektir. TYD'de ilk değerlendirme işlem basamaklarını (%4,5) ve harcanması gereken maksimum süreyi (%23,7), kompresyon noktasını (%17,8), kompresyon sayısı ve solunum desteği oranını (%33,3), kompresyon derinliğini (%37,6), kurtarıcı soluk verme süresini (%8,0), bir dakikada uygulanması gereken kompresyon sayısını (%15,6), sivil ilkyardımcılar için otomatik eksternal defibrilatör (OED) kullanımını bilme oranlarının (%24,2) düşüktür.

**Sonuç:** Amasya ilinde görev yapan öğretmenlerin TYD konusunda genel bilgiye sahip oldukları (solunumu değerlendirebilme, TYD başlama kriterlerini bilme vb) fakat uygulamanın detayları (ilk değerlendirme işlem basamakları, kurtarıcı soluk verme süresini bilme) hakkında yeterince güncel bilgiye sahip olmadıkları görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Temel yaşam desteği, bilgi düzeyi, öğretmen.

Kenan Gümüş, Ass. Prof., Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Amasya University, Amasya, Turkey, e-mail: kenan.gumus@amasya.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3582-6609) (Corresponding Author)

Seval Keloğlan, Ass. Prof., Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Amasya University, Amasya, Turkey, e-mail: seval.kelogan@amasya.edu.tr (orcid.org/0000-0003-3533-7941)

Nurhan Doğan, Ass. Prof., Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Amasya University, Amasya, Turkey, e-mail: nurhan.dogan@amasya.edu.tr (orcid.org/0000-0002-6713-6581)

Aslı Yılmaz, MSc, Lecturer, Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Amasya University, Amasya, Turkey, e-mail: asli.bellikli@amasya.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4148-8316)

Gamze Fişkin, Ass. Prof., Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Amasya University, Amasya, Turkey, e-mail: gamze.fiskin@amasya.edu.tr (orcid.org/0000-0003-3065-6484)

Merve Yurttaş, Ass. Prof., Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Amasya University, Amasya, Turkey, e-mail: merve.yurttas@amasya.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4162-8316)

Gümüş K, Keloğlan S, Doğan N, Yılmaz A, Fişkin G, Yurttaş M. Öğretmenler güncel temel yaşam desteğini biliyor mu? Amasya'da bir alan araştırması. Pam Tıp Derg 2020;13:331-339.

## Introduction

Basic life support (BLS) includes medical practices such as cardiopulmonary resuscitation, restarting respiration and circulation, evaluating consciousness, maintaining airway patency, artificial respiration and cardiac massage [1]. BLS practices are known to increase survival and reduce possible disabilities. Not knowing up-to-date BLS or misunderstanding it increase mortality and morbidity rates. BLS practices before emergency department arrive increase survival rates in cases of out-of-hospital cardiac arrest [2]. School-aged children take part in life-threatening risky behaviors, and are frequently injured physically. Proper BLS from a bystander increases the chance of survival of cardiac arrest victims in public places such as schools [3]. As potential BLS providers, teachers should learn up-to-date BLS practices [4]. Determining knowledge level of individuals on BLS practices will prepare the ground to improve policies and practices to increase awareness about this issue. This study surveyed teachers at schools under the Amasya Provincial Directorate of National Education to determine their BLS knowledge.

## Materials and methods

### The type and purpose of the research

This study was conducted using the survey model. The survey method is a scientific approach that is used with larger groups of individuals to determine their characteristics, knowledge, opinions and attitudes regarding a fact or event [5].

### Study universe and sample

This study was conducted in schools under the Provincial Directorate of National Education of Amasya between July 2017-September 2017. Teachers at schools under the Amasya Provincial Directorate of National Education were the study universe. The universe of the research was composed of teachers working in the city center of Amasya. Sample selection was not performed, and 1.412 teachers who voluntarily agreed to participate in the study consisted the study sample. The final study was conducted with 1.365 participants since 57

questionnaires were unanswered or incomplete and thus excluded from the study.

### Inclusion criteria

Teachers who work in units that are not related with the health sciences were included in the study.

### Data collection tool

Data was collected by researchers using a questionnaire prepared after a review of the literature [6-8] and considering the AHA guidelines [4]. A multiple-choice questionnaire about sociodemographic characteristics and knowledge levels about BLS was applied to 25 individuals as a pilot test. Misunderstood and unclear parts were amended. The pilot test data were not included in the sample. The questionnaire has 35 questions in three sections: 8 questions about demographic and professional characteristics (gender, age, education level, years of work experience, branch, previous BLS training, etc.), 9 questions about attitudes and behaviors regarding BLS, and 18 questions about up-to-date BLS practices. These 18 questions were prepared to determine the participants' knowledge levels about BLS quantitatively. Each correct answer was scored as 1 point, and each incorrect answer was scored as zero. The highest possible score was 18 and the lowest was 0. Higher scores indicate more knowledge about BLS practices. This assessment method was based on several studies in the literature [8-10].

### Data collection

A protocol including the process and applicability of the research was signed by the Provincial Directorate of National Education. In accordance with the protocol, to provide necessary permissions of the relevant institutions, Governorship approval 47613789-44-E.5777400 was obtained. The Scientific Research and Publication Ethics Committee Amasya University gave consent was obtained. The objective, scope of the study and critical points to consider while filling out the questionnaires were e-mailed to the unit directors to ensure that the questionnaires would be filled out properly. The questionnaires were sent to

the schools, filled out and returned within two months. Declarations of voluntary participation were obtained by the administrative units of the schools. To increase its content validity, this study tried to reach a maximum number of participants, and data were collected from 1.365 participants. The questionnaire was prepared to be filled out in 15 minutes.

### **Statistical analysis**

SPSS 20 software was used to analyze the data as numbers, percentages, minimum and maximum values and means. The Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis variance analysis and the Bonferroni test were done. The threshold for significance was  $p < 0.05$ .

### **Results**

Of the 1.365 teachers included in the study, 57% were female, 90.8% were university graduates, and their mean age was  $39.45 \pm 8.87$  years. Of them, 90.8% were teachers of culture, and their mean work experience was  $15.70 \pm 9.34$  years. Of the teachers, 77.7% had never received BLS training. The mean time since their most recent BLS training was  $8.83 \pm 5.65$  years for the few teachers who had received BLS training. Of the participants who had received BLS training, 26.3% did so at seminars or congresses (Table 1) and 63.8% stated that they did not find the training sufficient (Table 2).

The teachers' mean BLS score was  $7.93 \pm 2.16$ . Their BLS knowledge levels were not associated with gender, age, education level or time since their most recent BLS training ( $p > 0.05$ ). The mean scores of the vocational course teachers ( $p = 0.000$ ) and the teachers who did not receive basic life support education ( $p = 0.000$ ) were higher. In addition, teachers who received basic life support education from publicly-supported courses ( $p = 0.007$ ) and who have 1-10 years of professional experience ( $p = 0.022$ ) were found to have higher level of knowledge (Table 1).

The teachers who had received BLS training did not find it sufficient for reasons such as short education time (69.5%), insufficient physical environment (49.4%) and lack of educational content (30.4%). Although the majority of the teachers thought that BLS training should be received by teachers (94.7%), only 79.7% indicated that they would like to receive BLS training. Only 14.5% of the teachers had encountered a situation that required BLS. The ratio of teachers who wanted to apply BLS techniques when necessary was very high (78.1%). It was found that the teachers hesitated to apply BLS for fear of harming patients (75.5%), being unsure about how to apply BLS (35.1%) or unwilling to take responsibility (32.4%). In addition, 62.5% of the teachers stated that even if they received BLS training they would hesitate to apply it (Table 2).

Of the teachers, 98.4% knew the national emergency call number, but only 18.2% correctly knew the sequence of steps after the emergency call. The majority of teachers knew correct information on recognizing signs of loss of consciousness (92.5%), BLS starting criteria (90.6%) and assessing respiration (80.6%). However, it was determined that they had insufficient knowledge about ranking the first assessment steps of the case (4.5%) and assessment time (23.7%). Although the ratio of individuals who knew how to provide airway patency for the person requiring BLS (66.9%) was high, the ratio of teachers who knew the respiration time (8%) was low. More than half of the teachers (62.3%) knew how long BLS can be maintained. On the other hand, correct answers on the depth, the number and the site of chest compression were 37.6%, 15.6% and 17.8%, respectively. Of the teachers, 64.7% were aware that chest compression is sufficient to maintain circulation when respiration support is not possible. The low number of teachers who knew that automatic external defibrillators can be used by civilian first aiders (24.2%) was one of the remarkable findings of the study (Figure 1).

**Table 1.** The teachers' personal characteristics, BLS experience and mean BLS scores.

Descriptive Characteristics	Category	n	%	Min-Max	Mean ± SD	p
<b>Gender</b>	Female	778	57.0	0-15	7.93±2.10	0.748*
	Male	587	43.0	1-15	7.96±2.17	
<b>Age</b>	23-33	391	28.6	1-15	8.08±2.12	0.395**
	34-44	577	42.3	3-15	7.96±2.06	
	45 or older	397	29.1	0-14	7.77±2.23	
<b>Mean age (years)</b>				23-64	39.45±8.87	-
<b>Education Level</b>	University	1240	90.8	0-15	7.95±2.14	0.965*
	Graduate education	125	9.2	1-14	7.87±2.02	
<b>Branch</b>	Culture Teacher	1239	90.8	0-15	7.88±2.13	0.000**
	Vocational Course Teacher	126	9.2	4-14	8.58±1.96	
<b>Professional experience (years)</b>	1-10	474	34.7	1-15	8.14±2.13	0.022**
	11-20	507	37.1	4-15	7.82±2.11	
	At least 21 years	384	28.2	0-14	7.78±2.24	
<b>Mean professional experience (years)</b>				1-60	15.70±9.34	-
<b>Prior BLS Training</b>	Yes	304	22.3	1-15	7.62±2.02	0.000*
	No	1061	77.7	0-15	8.03±2.15	
<b>Time since most recent BLS training (years)</b>	1-5	83	27.3	2-15	7.75±2.20	0.593**
	6-10	148	48.7	1-12	7.65±1.90	
	At least 11 years	73	24.0	1-14	7.44±2.09	
<b>Mean time since most recent BLS training</b>		1.365	100	1-37	8.83±5.65	-
<b>Place of BLS training</b>	Private course	51	16.7	4-15	7.96±2.09	0.007**
		63	20.7	5-14	8.25±1.85	
	Publicly-supported course	71	23.3	4-12	7.63±1.88	
	School of employment	119	39.1	1-15	7.92±2.16	
	Other (education without practice)					
<b>BLS mean scores</b>		1.365	100	0-15	7.93±2.16	-

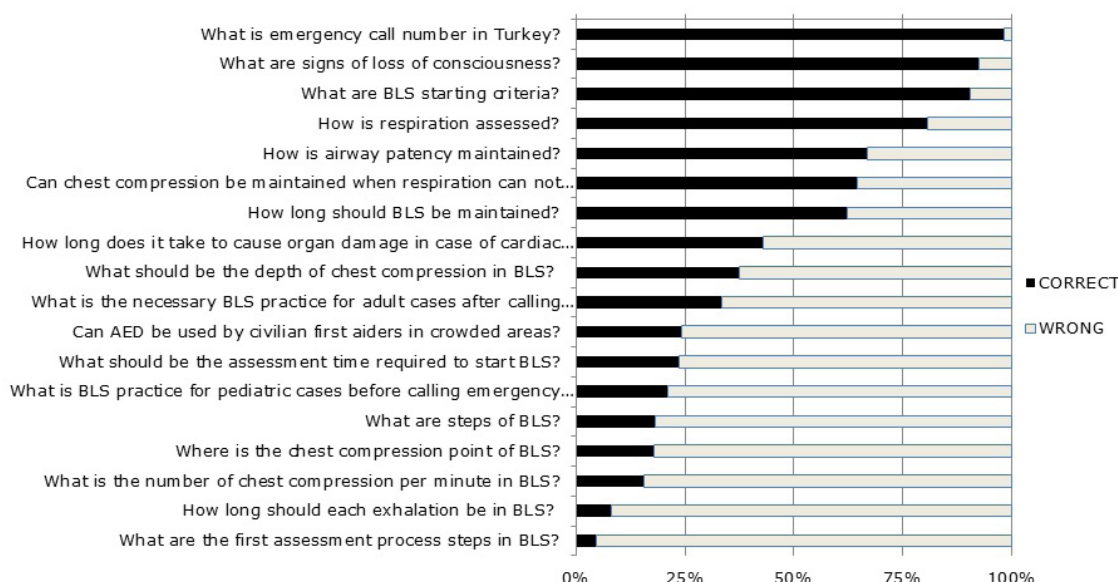
\*Mann-Whitney U test, \*\*Kruskal-Wallis Test. BLS: Basic Life Support.



**Table 2.** Teachers' attitudes and behaviors regarding BLS.

Descriptive Characteristics	Category	n	%
<b>Do you find your BLS training sufficient?</b>	Yes	110	36.2
	No	194	63.8
<b>Total</b>		<b>304</b>	<b>100</b>
<b>*How was the training insufficient?</b>	It was short	135	69.5
	The physical environment was not sufficient	96	49.4
	The content was not sufficient	59	30.4
	It was not interactive	54	27.8
	The educators did not know the subject well	24	12.3
	The language was unclear	19	9.7
	It was boring	17	8.7
	It was too detailed	15	7.7
<b>Do you think BLS training is necessary for teachers?</b>	Yes	1.292	94.7
	No	73	5.3
<b>Do you want to receive BLS training?</b>	Yes	1.088	79.7
	No	277	20.3
<b>Have you ever needed to use BLS?</b>	Yes	198	14.5
	No	1.167	85.5
<b>Have you ever used BLS?</b>	Yes	138	10.1
	No	1.227	89.9
<b>Do you want to learn BLS and apply it in necessary situations?</b>	Yes	1.066	78.1
	No	299	21.9
<b>*Why would you hesitate to learn BLS and use it when necessary?</b>	Fear of harming the patient	226	75.5
	Not knowing how to do BLS	105	35.1
	Unwilling to take responsibility	97	32.4
	Fear of infection transmission	25	8.3
<b>Would you still hesitate to use BLS after BLS training?</b>	Yes	853	62.5
	No	512	37.5
<b>Total</b>		<b>1.365</b>	<b>100</b>

\*Multiple answers were given. BLS: Basic Life Support.



**Figure 1.** Distribution of answers of individuals for BLS practices.

## Discussion

BLS is the most important way to sustain the lives of out-of-hospital cardiac arrest cases until the arrival of emergency department. It is important for teachers to have sufficient knowledge about BLS to reduce mortality and morbidity rates. The teachers' low knowledge levels about BLS practices were not sufficient in this study, but at in low or medium levels like other study findings in the literature [6, 8, 11-17]. BLS trainings should be provided to teachers in schools on a regular basis in an applied way [18, 19]. With the recommendation of the American Heart Association, BLS practices were included in school curricula to train all teachers and students in BLS, particularly in advanced countries [20]. Although regular BLS training is effective and necessary [21-22] individuals may also have inaccurate information regarding BLS [23]. Studies of this subject have found that knowledge levels about BLS should be improved by forward-looking studies and updates [10, 24-26].

In this study, a majority of the teachers wanted to learn up-to-date BLS practices in this study, which is similar to other findings in the literature [11, 15, 16, 27]. This may indicate that there are no regular publicly supported courses. The higher mean scores of the teachers who received BSL training from publicly supported courses confirms this finding. Our study found that even a high majority of teachers who had received BLS training may refrain from practicing BLS. This may be due to: fear of harming patients, not knowing how to apply BLS and being unwilling to take responsibility. Other studies have found similar reasons for not applying BLS [8-11, 28, 29]. A possible reason for not taking responsibility the possibility of being unable to put BLS knowledge into practice. Therefore, after providing up-to-date theoretical information, it is important to combine practice with simulation scenarios to show individuals how to managing similar cases. This kind of training will also increase self-efficacy.

It was determined that the knowledge scores of the teachers who had not ever received BLS training were higher. This interesting result may be associated with the facts that only one-fifth of the teachers had received BLS training, that their BLS training did not include up-to-date information, or that the teachers did not keep

up the changes in BLS guidelines. There are different research findings in the literature. Unlike our findings, it has been found that individuals who attended a life support course gave correct answers to questions about theoretical information [7, 9, 14] but there are also studies indicating that individuals who received prior training also have low knowledge levels [30, 31]. Another study of this issue found that knowledge scores of teachers who had received BLS training were higher than those of the teachers who had not [16]. There are also studies stating that individuals who received BLS training more recently have higher scores [10, 32]. In this study, almost nine years had passed since the teachers' most recent BLS training. Therefore, in addition to the importance of training, time since the last training and updated training content are also considered to affect BLS knowledge levels.

The BLS knowledge scores of the teachers who had worked less than 10 years were higher than those of the teachers who had worked more than 10 years in the profession. Like our study, Sönmez et al. [14] found that as professional experience increases, BLS knowledge scores fell. Patsaki et al. [9] also found a negative correlation between years of professional experience and BLS knowledge levels. Another study found no significant correlation between years of professional experience and up-to-date BLS knowledge [33]. This supports our finding that BLS knowledge levels fall increases along with years of work experience. Thus, older and more experienced employees should be directed towards in-service education.

It was determined that more than half of the teachers did not know the sequences in the first BLS assessment and required time for BLS, BLS steps, respiration period, compression site, depth and the number of compressions. Our findings are similar to those of previous studies [6, 14, 16, 33-35]. The literature indicates that teachers do not update their knowledge about providing heart massage and respiration support and these rates are confused with the rates in the previous guidelines. However, a study conducted in Norway where BLS training is compulsory in the academic calendar determined that a majority of the participants knew basic information on BLS such as heart massage and respiration support [11, 36].

Providing routine education within a determined curriculum will be helpful to keep information up-to-date. Like our study, Juha and Sihvonen found that participants have high levels of knowledge about calling for emergency aid, evaluating respiration and providing airway patency, but low levels of knowledge about the site for chest compression, depth of compression, the rate of compression and respiration support, and exhalation period [37].

Automatic external defibrillators (AEDs) have been associated with an increase in survival after out-of-hospital cardiac arrest [38]. AED has significant place in BLS practices to stop ventricular fibrillation and regulate heart functions. Although the ratio of individuals who know the purpose of the AED use in cardiac arrest cases is high, in case of necessity, the ratio of individuals who state they would use an AED was lower [36]. A study of teachers' attitudes toward AED use in Japan found that the number of Japanese individuals who are familiar with the concept of AEDs was very high [39]. In our study, almost one-fourth of the teachers knew that AEDs can be found in crowded areas and used by civilian first aiders if BLS is required. Çelikli et al. [33] found that a majority of participants saw AEDs as equipment that can only be used by doctors. These results indicate that individuals do not have sufficient awareness about the significance and function of AEDs. Society and all first aiders should be educated regarding the use of AEDs [40]. Courses on AED use should emphasize awareness about the benefits of early defibrillation and minimal risks to rescuers for laypersons in out-of-hospital settings.

To conclude, this study suggests that the teachers in do not have sufficiently updated information about BLS practices, and this should be improved. In spite of this, they also have positive attitudes. Although a majority of teachers want to receive BLS training, due to their low levels of knowledge, BLS training should be included in in-service education particularly in the publicly sector. In addition to theoretical education, applied training with emergency case scenarios should be provided. This combination will also reduce teachers' hesitance to apply BLS. And also providing routine education within a determined curriculum will be helpful to keep information up-to-date. Therefore, we

believe that school administrators should take on the responsibility.

### Study limitations

This study has several limitations. Only volunteer teachers were included in the search. There is no scale with validity and reliability to measure the BLS knowledge level.

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

### References

1. Selimen D, Kuguoglu S, Eti Aslan F. Emergency care. Yuce Publishing, Istanbul, 2004;20-40.
2. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Young M, Holmberg S. Factors associated with an increased chance of survival among patients suffering from an out-of-hospital cardiac arrest in a national perspective in Sweden. *Am Heart J* 2005;149:61-66. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.014>
3. Gursoy A, Cilingir D. Changes in advanced life support: review. *Turk J Med Sci* 2008;28:916-922.
4. American Heart Association (2017). 2015 Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Available at: [http://www.atuder.org.tr/atuderData/Uploads/files/2015-AHA-GuidelinesHighlights English pdf](http://www.atuder.org.tr/atuderData/Uploads/files/2015-AHA-GuidelinesHighlights%20English.pdf). Accessed March 23, 2017
5. Karasar N. Scientific Research Method. 28th Edition. Nobel Publication Distribution, Ankara. 2015;15-300.
6. Dixe M, Gomez JCR. Knowledge of the Portuguese population on basic life support and availability to attend training. *Rev Esc Enferm USP* 2015;49:636-644. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342015000400015>
7. Kara F, Yurdakul A, Erdogan B, Polat E. Evaluation of current basic life support information of nurses working in a public hospital. *MAKU Institute of Health Sci J* 2015;3:17-26.
8. Alotaibi O, Alamri F, Almufleh F, Alsougi W. Basic life support: knowledge and attitude among dental students and staff in the college of dentistry, King Saud University. *Saudi J Dent Res* 2016;7:51-56. <https://doi.org/10.1016/j.sjdr.2015.06.001>
9. Patsaki A, Pantazopoulos I, Dontas I, Passali C, Papadimitriou L, Xanthos T. Evaluation of Greek high school teachers' knowledge in basic life support, automated external defibrillation, and foreign body airway obstruction: implications for nursing interventions. *J Emerg Nurs* 2012;38:176-181. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2010.09.002>

10. Roshana S, Kh B, Rm P, Mw S. Basic life support: knowledge and attitude of medical/paramedical professionals. *World J Emerg Med* 2012;3:141-145. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.isn.1920-8642.2012.02.011>
11. Kanstad BK, Nilsen SA, Fredriksen K. CPR knowledge and attitude to performing bystander CPR among secondary school students in Norway. *Resuscitation* 2011;82:1053-1059. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.03.033>
12. Nayir T, Uskun E, Türkoğlu H, Uzun E, Öztürk M, Kişioğlu AN. Isparta il merkezinde görevli öğretmenlerin ilkyardım bilgi düzeyleri ve tutumları. *SDU Tıp Fak. Derg* 2011;18:123-127.
13. Marton J, Veszpremi-Koroknai R, Radnai B, et al. BLS skills of Hungarian general practitioners. *Resuscitation* 2013;84:71-72. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.08.183>
14. Sönmez Y, Uskun E, Pehlivan A. Knowledge levels of pre-primary teachers about basic first aid practices, Isparta example. *Turkish Pediatri Ars* 2014;49:238-246. <https://doi.org/10.5152/tpa.2014.1581>
15. Lockey AS, Barton K, Yoxall H. Opportunities and barriers to cardiopulmonary resuscitation training in English secondary schools. *Eur J Emerg Med* 2015;23:381-385. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000307>
16. Al Enizi BA, Saquib N, Zaghloul MS, Alaboud MS, Shahid MS, Saquib J. Knowledge and attitudes about basic life support among secondary school teachers in Al-Qassim, Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim)* 2016;10:415-422.
17. Tobase L, Peres HHC, Tomazini EAS, Teodoro SV, Ramos MR, Polastri TF. Basic life support: evaluation of learning using simulation and immediate feedback devices. *Rev Lat Am Enfermagem* 2017;25:2942. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1957.2942>
18. Hirca N. Does teachers knowledge meet first aid Needs of Turkish schools? Review of Turkish Literature. *JEE* 2012;2:16-23.
19. Zayapragassarazan Z. Urgent need to train teachers and students in first aid and CPR. *Education in Medicine Journal* 2016;8:89-92. <https://doi.org/10.5959/eimj.v8i2.435>
20. Jain M, Sharma L, Meena R. Cardiopulmonary resuscitation training for medical teachers: need of the hour. *Int J Recent Sci Res* 2016;7:12655-12657.
21. Miyadahira AM, Quilici AP, Martins CC, Araújo GL, Pellicciotti JS. Cardiopulmonary resuscitation with semi-automated external defibrillator: assessment of the teaching-learning process. *Rev Esc Enferm USP* 2008;42:532-538. <https://doi.org/10.1590/s0080-62342008000300017>
22. Janisha KP, Priya V, Fermina J. Effectiveness of planned teaching programme on knowledge regarding basic life support among young adults. *IJONE*. 2012;4:28.
23. Pergola AM, Araujo IEM. Laypeople and basic life support. *Rev Esc Enferm USP* 2009;43:335-342. <http://doi.org/10.1590/S0080-62342009000200012>
24. Baser M, Coban S, Tascı S, Sungur G, Bayat M. Evaluating first-aid knowledge and attitudes of a sample of Turkish primary school teachers. *J Emerg Nurs* 2007;33:428-432. <http://doi.org/10.1016/j.jen.2006.11.003>
25. Chandrasekaran S, Kumar S, Bhat SA, Saravanakumar Shabbir PM, Chandrasekaran V. Awareness of basic life support among medical, dental, nursing students and doctors. *Indian J Anaesth* 2010;54:121-126. <http://doi.org/10.4103/0019-5049.63650>
26. Reddy S, Doshi D, Reddy P, Kulkarni S, Reddy S. Awareness of basic life support among staff and students in a dental school. *J Contemp Dent Pract* 2013;14:511-517. <http://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1353>
27. McCluskey D, Moore P, Campbell S, Topping A. Teaching CPR in secondary education: the opinions of head teachers in one region of the UK. *Resuscitation* 2010;81:1601. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.06.011>
28. Akpek EA, Kayhan Z. Knowledge of basic life support: a pilot study of the Turkish population by Baskent University in Ankara. *Resuscitation* 2003;58:187-192. [http://doi.org/10.1016/s0300-9572\(03\)00126-6](http://doi.org/10.1016/s0300-9572(03)00126-6)
29. Zinckernagel L, Malta Hansen CM, Rod MH, Folke F, Torp-Pedersen C, Tjørnhøj-Thomsen T. What are the barriers to implementation of cardiopulmonary resuscitation training in secondary schools? A qualitative study. *BMJ Open* 2016;6:e010481. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010481>
30. Cheung BM, Ho C, Kou KO, et al. Knowledge of cardiopulmonary resuscitation among the public in Hong Kong: telephone questionnaire survey. *Hong Kong Med J* 2003;9:323-328.
31. Khan A, Shaikh S, Shuaib F, et al. Knowledge attitude and practices of undergraduate students regarding first aid measures. *J Pak Med Assoc* 2010;60:68-72.
32. Gok F, Kılıcaslan A, Topal A, Yavsan DM, Yosunkaya A. An assessment of the current knowledge of nurses, staffed in intensive care units, about airway management and basic life support. *J Chest Dis Crit Care Med* 2014;1:56-60. <http://doi.org/10.15197/sabad.4.1.09>
33. Celikli S, Yıldırım GO, Eksi A. Evaluation of current basic life support information of health personnel. *Tr J Emerg Med* 2012;12:129-133. <http://doi.org/10.5505/1304.7361.2012.24892>

34. Erkan M, Goz F. Determination of the level of knowledge of teachers' first aid. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*. 2006;9:63-68.
35. Ghrayeb FA, Amro NRN, Rahseed O, Yagi H, Amro R, Amro B. Knowledge and attitude of basic life support (BLS) among school teachers in Hebron. Palestine *IJRMS* 2017;5:2477-2482. <http://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20172432>
36. Mpotos N, Vekeman E, Monsieurs K, Derese A, Valcke M. Knowledge and willingness to teach cardiopulmonary resuscitation: a survey amongst 4273 teachers. *Resuscitation* 2013;84:496-500. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.01.023>
37. Nyman J, Sihvonen M. Cardiopulmonary resuscitation skills in nurses and nursing students. *Resuscitation* 2000;47:179-184. [http://doi.org/10.1016/s0300-9572\(00\)00226-4](http://doi.org/10.1016/s0300-9572(00)00226-4)
38. Weisfeldt ML, Sittlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1713-1720. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.077>
39. Taniguchi T, Sato K, Kurita A, Noda T, Okajima M. Attitudes toward automated external defibrillator use in Japan in 2011. *J Anesth* 2014;28:34-37. <http://doi.org/10.1007/s00540-013-1662-0>
40. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219-1276. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.021>

### **Acknowledgements**

We thank the Amasya University Scientific Research Projects Department for the financial support of this research and Amasya Provincial Directorate of National Education for cooperation. This work was supported by Amasya University Scientific Research Projects Commission (Project number: SEB-BAP 17-0146).

**Ethics committee approval:** Amasya University Ethics Committee with decision 05/06/2017-E.13142.





## Kadınlarda metabolik sendromun alternatif prediktörleri

### *Alternative predictors of metabolic syndrome in women*

Yusuf Bozkuş, Umut Mousa, Nazlı Kırnap, Özlem Turhan İyidir, Lala Ramazanova, Aslı Nar,  
Neslihan Başçıl Tütüncü

Gönderilme tarihi: 21.12.2019

Kabul tarihi: 06.03.2020

#### Özet

**Amaç:** Çalışmanın amacı, metabolik sendrom (MetS) kriterleri içinde yer almayan fakat adipozite göstergesi kabul edilen parametrelerin, MetS'u olan ve olmayan kadınlar arasında farklılık gösterip göstermediğini ortaya koymak ve bu parametrelerin MetS'u u predikte eden kesim noktalarını saptamaktır.

**Gereç ve yöntem:** Bilinen glikoz metabolizma bozukluğu olmayan 393 kadın birey (18-70 yaş) alındı. Bu bireylerden NCEP ATPIII kriterlerine göre MetS'u olan ve olmayanlar tespit edildikten sonra, tüm katılımcıların antropometrik ve vücut yağ dağılımı ölçümleri alındı ve laboratuvar parametreleri çalışıldı. ROC eğrileri çizildi ve eğri altında kalan alanlar hesaplandı. Parametrelerin MetS'u predikte eden kesim noktaları ve bu kesim noktalarının duyarlılık ve özgüllük oranları belirlendi.

**Bulgular:** Vücut kitle indeksi (VKİ), boyun çevresi, visseral yağ düzeyi, gövde yağ yüzdesi, HOMAIR indeksi ve insülin düzeyleri için eğri altında kalan alanların 0,7'nin üstünde olduğu; kalça çevresi, bel-kalça oranı, total yağ kitlesi, total yağ yüzdesi, LDL-K, düzeyi ve TSH düzeyi için eğri altında kalan alanların ise 0,7'nin altında olduğu saptanmıştır. VKİ için 27,7 kg/m<sup>2</sup>, boyun çevresi için 33,8 cm, bel çevresi için 91,5 cm, visseral yağ düzeyi için 10,8 birim, gövde yağ yüzdesi için %43,1, HOMAIR indeksi için 2,14 ve insülin düzeyi için 8,7 µU/mL değerlerinin, MetS'u predikte etmedeki duyarlılıkları %80 ve üstünde bulunmuştur.

**Sonuç:** VKİ, boyun çevresi, visseral yağ düzeyi, gövde yağ yüzdesi, HOMAIR indeksi ve insülin düzeyleri MetS'u öngörmeye değerli ölçütlerdir.

**Anahtar kelimeler:** Metabolik sendrom, antropometri, adipoz doku, insülin direnci.

Bozkuş Y, Mousa U, Kırnap N, Turhan İyidir Ö, Ramazanova L, Nar A, Başçıl Tütüncü N. Kadınlarda metabolik sendromun alternatif prediktörleri. Pam Tıp Derg 2020;13:341-349.

#### Abstract

**Purpose:** The aim of this study is to determine whether the parameters that are not included in the criteria of metabolic syndrome (MetS), but are considered as indicators of adiposity, differ between women with and without MetS and to determine the cut-off points of these parameters predicting MetS.

**Materials and methods:** A total of 393 adult women (18-70 years) with no known glucose metabolism disorder were included. After determining the participants with and without MetS, anthropometric and body fat distribution measurements of all participants were made and laboratory parameters were examined. The ROC curves were plotted and the areas under the curve were calculated. The cut-off points predicting MetS and the sensitivity and specificity ratios of these cut-off points were determined.

**Results:** While the area under the curve for body mass index (BMI), neck circumference, visceral fat level, trunk fat percentage, HOMAIR index and insulin levels were found to be over 0.7, area under the curve for hip circumference, waist-hip ratio, total fat mass and total fat percentage, LDL-C levels and TSH levels were below 0.7. The sensitivities were 80% and over for the cut-off points of parameters that predict MetS for women which were found to be 27.7 kg/m<sup>2</sup> for BMI, 33.8 cm for neck circumference, 91.5 cm for waist circumference, 10.8 unit for visceral fat level, 43.1% for trunk fat percentage, 2.14 for HOMAIR index and 8.7 µU/mL for insulin levels.

Yusuf Bozkuş, Dr Öğr. Üye. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara Türkiye, e-posta: yusufbozkus@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-6976-6659) (Sorumlu Yazar)

Umut Mousa, Doç. Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Lefkoşa, Kıbrıs, e-posta: umutmousa@yahoo.co.uk (orcid.org/0000-0002-8078-9376)

Nazlı Kırnap, Uzm. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: kirnappnazli@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-7103-9963)

Özlem Turhan İyidir, Doç. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: oturhaniyidir@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-5305-6807)

Lala Ramazanova, Uzm. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: ramazanova.lala@gmail.com (orcid.org/0000-0002-4141-6163)

Aslı Nar, Prof. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: aslinar@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-0998-8388)

Neslihan Başçıl Tütüncü, Prof. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: neslibascil@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-1816-3903)

**Conclusion:** BMI, neck circumference, visceral fat level, trunk fat percentage, HOMAIR index and insulin levels are valuable criteria to predict MetS.

**Key words:** Metabolic syndrome, anthropometry, adipose tissue, insulin resistance.

Bozkuş Y, Mousa U, Kırnay N, Turhan İyidir Ö, Ramazanova L, Nar A, Başçıl Tütüncü N. Alternative predictors of metabolic syndrome in women. Pam Med J 2020;13:341-349.

## Giriş

Kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar, tüm dünyada başta gelen ölüm sebebi olup, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre küresel ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır [1]. Küresel açıdan önemli bir sağlık sorunu oluşturan KVH'lerden korunmada, sigara, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kan basıncı, diyabet, metabolik sendrom (MetS) ve hiperlipidemi gibi çok iyi tanımlanmış risk faktörlerini saptama ve bu faktörlerle mücadele edilmesi önemlidir [2]. MetS abdominal obezite ile ilişkili olan birtakım metabolik sorunlar kümesi olup KVH riskinde önemli artışa yol açmaktadır. Farklı MetS tanımları vardır. WHO (World Health Organization) [3], EGIR (the European Group for the Study of Insulin Resistance) [4], NCEP ATPIII (the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) [5, 6], AACE (the American Association of Clinical Endocrinologists) [7], IDF (the International Diabetes Federation) [8] bunlardan en çok bilinenleridir. En yaygın kullanılan ATPIII kriterleri, 2001 yılında NCEP ATPIII tarafından tanımlanmıştır [5] ve 2005 yılında AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) tarafından revize edilmiştir [6]. Bu revizyonda, 110 mg/dL olan açlık kan glikozu sınırı ADA (American Diabetes Association)'nın bozulmuş açlık glikozu (BAG) için önerdiği 100 mg/dL sınırına çekilmiştir. Ayrıca hiperlipidemi ve hipertansiyon için ilaç kullanımlarının da kriterlere dahil edilmesi sağlanmıştır [6]. MetS prevalansı giderek artmaktadır. NCEP ATPIII kriterlerine göre MetS prevalansı 1996'da %21,8 iken, 2005'te bu oran %35'e çıkmıştır [9, 10]. Avrupa'da MetS hastalarında tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler (KV) mortalitede belirgin bir artış izlenmiştir. Benzer sonuçlar İngiliz, İskandinav ve Amerikan toplumlarında da gözlenmiştir [11].

Metabolik sendrom sık görülen bir hastalık olması, artan prevalansı, KVH riskinde belirgin artışa yol açması ve mortaliteyi arttırması

nedeniyle önemli bir toplumsal sağlık sorunu haline gelmiştir. Tanı konulduğunda, kriterlerde yer alan çok sayıda sağlık sorunu gelişmiş olduğu için, çok sayıda morbiditeyi tedavi etmek gerekmekte ve bu durum hastalıkla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle MetS tanısını öngören klinik bulguları belirleyip, daha hastalık kriterleri ortaya çıkmadan önlem almak, diğer koruyucu hekimlik uygulamalarında olduğu gibi MetS gelişme sıklığını ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilecektir. Bu çalışmada, MetS kriterleri içinde yer almayan ve adipozite göstergesi kabul edilen diğer parametrelerin, MetS olan ve olmayan kadınlar arasında farklılık gösterip göstermediğini ortaya koymak amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA19/405) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışma verileri, daha önce kliniğimizde yapılan KA12/109 ve KA12/192 proje kodlu çalışmalarımızda yer alan katılımcıların verilerinin geriye dönük olarak derlenmesiyle elde edilmiştir. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne, Haziran 2011 ile Haziran 2013 tarihleri arasında kilo vermek için başvuran ve bilinen glikoz metabolizma bozukluğu olmayan 393 kadın (18-70 yaş) çalışmaya dahil edildi. Bu bireylerden NCEP ATPIII kriterlerine göre MetS olan ve olmayanlar tespit edildikten sonra, tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri ve vücut yağ dağılımı ve laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Bilinen glikoz tolerans bozukluğu olup oral antidiyabetik, insülin, anti-obezite tedavi alanlar; anti-depresan ya da anti-psikotik ilaç kullananlar; steroid veya hormon replasman tedavisi alanlar; reçetesiz satılan kilo verdirci ilaçları kullananlar veya herhangi bir hastalık için bitkisel karışım ilaç kullanan hastalar gibi, kilo ve glikoz metabolizmasına etkili ilaçları almakta olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca yaşı

>70 ve <18 olanlar, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, inme, kanser öyküsü olanlar, kalp pili olanlar, kalp kapak replasmanı yapılmış hastalar, gastrointestinal sistem cerrahisi geçirenler, inflamatuvar barsak hastalığı ve diğer malabsorbsiyon sendromları olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, ötiroid olmayanlar ve gebeler çalışmaya alınmadı.

Bireylerin vücut ağırlığı (VA), kilogram (kg) cinsinden; boy, santimetre (cm) cinsinden ölçüldü. Vücut kütle indeksi (VKİ), hastanın kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle elde edildi (kg/m<sup>2</sup>). Bel çevresi (BÇ), umbilikus bölgesinden hasta ayakta iken, yere paralel olarak bir mezura yardımı ile ölçüldü. Boyun çevresi, hasta ayakta iken laringeal çıkıntının hemen üzerinden yere paralel olarak bir mezura yardımı ile ölçüldü. Bel/kalça oranı (BKO), manüel ölçülen bel çevresinin, kalça çevresine oranı ile hesaplandı. Visseral adipoz doku (VAD) düzeyi ve gövde adipoz doku (GAD) yüzdesi bir abdominal bioimpedans analiz (BİA) cihazı olan "AB-140 ViScan cihazı (Tanita, Tokyo, Japonya)" ile ölçüldü. Tüm vücut adipoz doku (TVAD) kütlesi ve yüzdesi, konvansiyonel BİA cihazı olan "TBF-300 body composition analyzer" (Tanita corp, Tokyo, Japonya) ile ölçüldü. Ölçüm, her hasta için yaklaşık 60 saniye sürdü. Gönüllüler, ölçümden 24 saat öncesinden alkol almamaları, ölçümden 4 saat öncesinden kafein içeren içecek tüketmemeleri konusunda uyarıldılar. Sonuçları etkileme potansiyeli olan ağır kıyafetler, küpe, yüzük ve benzeri takıların ölçüm öncesi çıkartılması istendi. Ölçümler, en az 8-10 saatlik açlıktan sonra alındı.

Bütün gönüllülerden venöz kan örneği ile açlık plazma glikozu (APG, mg/dL), açlık insülin ( $\mu$ U/mL), trigliserit (TG, mg/dL), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-K, mg/dL), düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü (LDL-K, mg/dL), tiroid stimüle edici hormon (TSH, IU/mL) düzeyleri çalışıldı. TSH ve insülin ölçümleri "imunokemiluminasan assay" yöntemi ile çalışıldı (Architect c8200, Abbott). APG "Hexokinase/G-6-PDH" yöntemi (Architect c8200, Abbott), LDL-K "Measured, Liquid Selective Detergent" direk yöntemi (Architect c8200, Abbott), HDL-K "Accelerator Selective Detergent" direk yöntemi (Architect c8200, Abbott) ve TG düzeyi "Glycerol Phosphate Oxidase" yöntemi ile (Architect c8200, Abbott)

çalışıldı. Ayrıca bir sfingomanometre ile hasta en az 15 dakika istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan kan basıncı ölçümü yapıldı.

Prediyabet ve diyabet tanıları, ADA kriterlerine göre konuldu [12]. Buna göre: APG, 100-125 mg/dL ve/veya tokluk plazma glikozu (TPG), 140-199 mg/dL olan bireylerin, prediyabet; 2 farklı ölçümde APG  $\geq$ 126 mg/dL ve/veya TPG  $\geq$ 200 mg/dL olan bireylerin, diyabet tanısı olduğu kabul edildi. Tekrarlayan ölçümlerde sistolik kan basıncı  $\geq$ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı  $\geq$ 90 mmHg olanlar veya antihipertansif ilaç kullanan bireylerde hipertansiyon olduğu kabul edildi [13]. LDL-K düzeyi  $\geq$ 130 mg/dL olanlar veya statin grubu ilaç alan bireylerde hiperlipidemi olduğu kabul edildi [5]. HOMAIR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) skoru, "açlık kan glikozu x açlık insülin/405" formülü ile hesaplandı (Açlık insülin için " $\mu$ U/ml", açlık glikozu için "mg/dL" birimleri kullanıldı) [14].

Gönüllülerdeki MetS varlığı için NCEP ATP III kriterleri (1. Erkeklerde BÇ  $\geq$ 102 cm, Kadınlarda BÇ  $\geq$ 88 cm olması; 2. APG  $\geq$ 100 mg/dL veya ilaç tedavisi alıyor olmak; 3. TG  $\geq$ 150 mg/dL veya ilaç tedavisi alıyor olmak; 4. HDL-K <40 mg/dL (Erkek), <50 mg/dL (Kadın) veya ilaç tedavisi alıyor olmak; 5. KB  $\geq$ 130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olması) [5] kullanıldı. Beş kriterden en az üç tanesi pozitif olan bireylere MetS tanısı konuldu.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırması T-test, normal dağılıma uymayan veriler Mann-Whitney U ile karşılaştırıldı. ROC eğrisi ile eğri altındaki alanlar (EAA) saptandı ve parametrelerin MetS'u predikte eden kesim noktaları ve bu kesim noktalarının duyarlılık ve özgüllük oranları belirlendi. Araştırmanın istatistikleri SPSS for Windows v16.0 (Statistical Package for Social Sciences; Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapılmıştır. *p* değerinin <0,05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 393 kadın bireyin 94 (%24)'ünde MetS saptanmıştır. MetS olanların yaş, VA, VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, visseral yağ miktarı, gövde yağ yüzdesi, total yağ kütlesi ve yüzdesi, MetS olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ( $p>0,001$ ) (Tablo 1). Ayrıca MetS olanların HOMAIR indeksleri, açlık insülin düzeyleri ve LDL düzeyleri MetS olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ( $p>0,001$ ) (Tablo 1). TSH düzeyi de MetS olanlarda daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel anlamlı değildir ( $p=0,135$ ) (Tablo 1). MetS'u predikte eden parametrelerden, VKİ, boyun çevresi, visseral yağ miktarı, gövde yağ yüzdesi,

HOMAIR indeksi ve insülin düzeylerinin, EAA'larının 0,7'nin üstünde olduğu ve NCEP ATPIII kriterlerinde yer alan parametreler olan BÇ, APG, TG ve HDL-K düzeyinin EAA'larına benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Kalça Çevresi, BKO, konvansiyonel BİA ile ölçülen total yağ kütlesi ve yağ yüzdesinin, LDL-K ve TSH düzeyinin, EAA'ları ise  $<0,7$  saptanmıştır. Eğri altındaki alanlar, kesim noktaları, duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 2'de verilmiştir. VKİ için 27,7 kg/m<sup>2</sup>, boyun çevresi için 33,8 cm, bel çevresi için 91,5 cm, visseral yağ miktarı için 10,8 birim, gövde yağ yüzdesi için %43,1, HOMAIR indeksi için 2,14 ve insülin düzeyi için 8,7 µU/mL değerlerinin MetS predikte etmedeki duyarlılıkları %80 ve üstünde bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 1.** Metabolik parametrelerin metabolik sendrom olanlarda ve olmayanlarda karşılaştırılması.

	Metabolik sendrom		<i>p</i>
	Yok (n=299)	Var (n=94)	
Yaş (yıl)	37,3	46,6	<0,001
Vücut ağırlığı (kg)	73,1	82,8	<0,001
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,8	32,0	<0,001
Boyun Çevresi (cm)	34,2	36,4	<0,001
Bel Çevresi (cm)	92,4	102,2	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	107,3	112,3	<0,001
Bel-kalça oranı	0,86	0,91	<0,001
Abdominal BİA Gövde Yağı (%)	42,1	47,0	<0,001
Abdominal BİA Visseral Yağ	10,8	14,0	<0,001
Konvansiyonel BİA Total Yağ Kütlesi (kg)	26,8	34,0	<0,001
Konvansiyonel BİA Yağ Yüzdesi (%)	35,2	40,0	<0,001
HOMAIR İndeksi	2,17	3,19	<0,001
İnsülin (µU/mL)	9,5	12,9	<0,001
Açlık kan glikozu (mg/dL)	91,1	100,3	<0,001
LDL-Kolesterol (mg/dL)	119,7	135,1	<0,001
HDL-Kolesterol (mg/dL)	53,7	41,3	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	96	181	<0,001
TSH (µIU/mL)	1,96	2,23	0,135

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

**Tablo 2.** Metabolik sendromu öngören değişkenlerin ROC analiz sonuçları.

	EAA	SH	p	KN	Duy. (%)	Özg. (%)
<b>Metabolik Sendrom ATPIII Kriterleri içinde yer alan parametreler</b>						
Bel Çevresi (cm)	0,709	0,032	<0,001	91,5	83	46
Açlık kan glikozu (mg/dL)	0,753	0,036	<0,001	91	80	50
HDL-Kolesterol (mg/dL)	0,798	0,024	<0,001	43	80	60
Trigliserit (mg/dL)	0,867	0,027	<0,001	127	83	80
<b>Metabolik Sendrom ATPIII Kriterleri içinde olmayan parametreler</b>						
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0,718	0,032	<0,001	27,7	82	52
Boyun Çevresi (cm)	0,752	0,031	<0,001	33,8	92	42
Kalça Çevresi (cm)	0,644	0,036	<0,001	103,5	83	48
Bel-kalça oranı	0,673	0,033	<0,001	0,87	80	43
Abdominal BİA Gövde Yağı (%)	0,711	0,033	<0,001	43,1	82	51
Abdominal BİA Visseral Yağ	0,728	0,031	<0,001	10,8	82	52
Konvansiyonel BİA Total Yağ Kütlesi (kg)	0,689	0,034	<0,001	25,2	80	46
Konvansiyonel BİA Yağ Yüzdesi (%)	0,687	0,034	<0,001	34,8	80	44
HOMAİR İndeksi	0,758	0,032	<0,001	2,14	80	64
İnsülin (µU/mL)	0,723	0,033	<0,001	8,7	80	55
LDL-Kolesterol (mg/dL)	0,625	0,037	0,001	103	80	28
TSH (µIU/mL)	0,535	0,040	0,359	1,15	80	22

EAA: Eğri altında kalan alan, SH: Standart hata, KN: Kesim noktası, Duy.: Duyarlılık, Özg.: Özgüllük, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

## Tartışma

Vücut kütle indeksi, jeneralize obeziteyi tanımlamak için en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Çalışmamızda VKİ'nin EAA değeri MetS kriteri olmamasına rağmen bir MetS kriteri olan bel çevresiyle benzer bulunmuştur (0,718 vs 0,709). Türkiye'de 2010 yılında, 26.000'den fazla kişinin incelendiği TURDEP-2 verilerine göre, 12 yıl içinde (1998-2010) yaşa göre standardize edilmiş ortalama VKİ değerleri, 26,6'dan 28,6 kg/m<sup>2</sup>'ye çıkmıştır. Diyabet prevalansındaki değişim ile ortalama VKİ'deki değişim arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır (r=0,709). Diyabet prevalansındaki değişim ile ortalama VKİ'deki değişim

arasındaki korelasyon, diyabet prevalansındaki değişim ile ortalama bel çevresindeki değişim arasındaki korelasyona göre daha güçlü görünmektedir (r=0,709 vs r=0,651) [15]. Ayrıca yapılan çalışmalarda VKİ ile gelişmiş yöntemlerle ölçülen visseral yağ arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır (r=0,813, r=0,849) [16-18]. Çalışmamız, literatüre benzer şekilde VKİ'nin önemini vurgulamakla birlikte, kadınlarda VKİ için 27,7 kg/m<sup>2</sup> kesim noktasının %80 duyarlılıkla MetS'u öngörebildiğini göstermiştir. Ancak çalışmamızda, vücut geliştirme sporu yapan kişiler gibi yağsız vücut kütlesi fazla olan bireyler yoktur ve VKİ, bu kişilerde dikkatli yorumlanmalıdır.



Literatürde boyun çevresi ile metabolik sendrom ve insülin direnci arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. “Brezilya Metabolik Sendrom” çalışmasında her iki cinsiyette de boyun çevresi ile HOMAIR, açlık insülin, trigliserit düzeyi ve USG ile ölçülen visseral yağ dokusu arasında pozitif korelasyon ve HDL arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır [19]. Türkiye’de yapılmış bir çalışmada ise [20] ortalama yaşı 55 olan 1912 normal glikoz toleransı olan kişide ortalama boyun çevresi, erkeklerde 38,8 cm, kadınlarda 34,8 cm bulunmuştur. MetS’u en iyi predikte eden boyun çevresi eşik değerleri için kadında  $\geq 35$  cm (%65 sensitivite, %67 spesifite) saptanmıştır. Ayrıca boyun çevresi çok sayıda risk faktörüyle, özellikle beden kütle indeksi, bel çevresi, HOMAIR skoru ve kan basıncıyla ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da boyun çevresi eşik değerinin  $\geq 34,8$  cm olması %74 sensitivite, %61 spesifite ile MetS’u öngörebilmiştir ve bu rakamlar yukarıdaki çalışma ile benzerdir. Öte yandan çalışmamızda kadınlarda boyun çevresi için 33,8 cm kesim noktasının MetS öngörmede duyarlılığı %92 saptanmış olup bu değerlerin özgüllüğü %42 saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda boyun çevresinin EAA değeri MetS kriteri olmamasına rağmen bir MetS kriteri olan bel çevresinden daha fazla bulunmuştur (0,752 vs 0,709). Bu veriler ve mevcut literatür bilgisine göre, boyun çevresi ölçümü, MetS’u öngörmede değerli bir gösterge olabilir. Ancak hangi boyun çevresi kesim noktasının metabolik sorunları en iyi gösterebildiği ile ilgili yeterli çalışma olmaması, klinik pratikte yaygın kullanılması önündeki bir engel gibi durmaktadır. Ancak çalışmamız ve daha önceki veriler ışığında, yeni daha büyük çalışmalar yapılanaya kadar, Türkiye için kadınlarda boyun çevresi için 33,8 cm değerinin kullanılması önerilebilir.

Literatürde BKO ile MetS arasında yakın korelasyon olduğunu ve BKO arttıkça, MetS riskinin de arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır ve kadınlarda  $\geq 0,85$  olmasının, olumsuz kardiyovasküler risk profili ile ilişkili olduğu saptanmış ve WHO ve EGIR tarafından kabul görmüştür [8, 21]. Ancak bazı çalışmalarda ise VAD’yu tahmin etmede yeterli doğruluk oranlarına sahip olmadığı gösterilmiştir [16, 17, 22]. Çalışmamızda da BKO için eğri altında kalan alan  $< 0,7$  saptanmıştır ve diğer parametrelere göre MetS’u öngörmede

değeri düşüktür. Çalışmamızda, her ne kadar bel çevresi için eğri altında kalan alan  $> 0,7$  saptansa da antropometrik ölçümler içinde, eğri altında kalan alanı en düşük olan veri, kalça çevresi olmuştur (0,644). Alt vücut bölgesinde yer alan yağ dokusunun büyük kısmı gluteal ve femoral bölge yerleşimlidir ve tamamı subkütan yağ dokusundan oluşmaktadır [23]. Bu nedenle kalça çevresi ölçümünün, yalnızca subkütan yağ dokusunu yansıttığı düşünülmektedir [22]. Literatürde de gluteal-femoral tip yağlanma ile metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar, santral yağlanma ile metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlara göre çok daha azdır [24]. Bu nedenle kalça çevresi ölçümünün, klinik pratikte ve klinik araştırmalarda, özellikle BKO’ını hesaplarken klinik önemi vardır. Hem kalça çevresi için elde edilen EAA değerinin düşük olması, hem de bel çevresi ölçümündeki olası ölçüm hataları, BKO ile ilgili sonuçları olumsuz yönde etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda konvansiyonel BİA cihazı ile ölçülen TVAD kütlesi ve yüzdesi için de eğri altında kalan alan  $< 0,7$  saptandı. Yapılan birçok çalışmada vücuttaki esas patojenik yağ dokusunun, visseral yağ dokusu başta olmak üzere ektopik yağ depoları olduğu artık iyi bilinmektedir [24, 25]. Literatürde de bildirildiği gibi konvansiyonel BİA yöntemleri, tüm vücut yağ içeriğini tahmin ederken, bölgesel yağ dokuları hakkında bilgi vermemektedir [26]. Çalışmamızda da konvansiyonel BİA cihazının, MetS’u öngörmedeki değerinin diğer ölçümlere göre düşük olduğu görülmektedir. Bu nedenle klinik pratikte, konvansiyonel BİA ile elde edilen verilere ihtiyatla yaklaşmakta fayda vardır. Ancak çalışmamızda, kadınlarda tüm vücut yağ kütlesinin %34,8’den fazla olmasının %80 duyarlılık ile MetS’u öngördüğü saptanmıştır (AUC:0,687) ve bu oran literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir [27].

Abdominal BIA cihazı ile ölçülen gövde yağı ve visseral yağ düzeylerinin EAA değeri  $> 0,7$  olup, MetS’u öngörmede değeri, konvansiyonel BIA cihazının aksine fazladır. Cihazın, ölçümler arası değişkenliği çok düşük olup, ölçen kişiden etkilenmiyor olması da önemli bir avantajdır. Kliniğimizde yaptığımız, diyet sonrası antropometrik ölçümlerdeki değişim ile HOMA skorundaki değişim arasındaki ilişkiyi incelediğimiz çalışmada, HOMA skorundaki



değişim ile en iyi bağımsız ilişki, abdominal BİA cihazı ile ölçülen visseral yağ arasındaki saptanmıştır [28]. Bu nedenle tedavi sonrası değişiklikleri göstermesi açısından faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Abdominal BİA da konvansiyonel BİA yöntemlerinde olduğu gibi noninvaziv olup, DEXA (dual enerji x-ray absorpsiyometri), BT (bilgisayarlı tomografi) ve MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gibi bölgesel yağ ölçüm yöntemlerine göre ucuz, pratik ve zaman almayan bir yöntemdir ve radyasyon içermemektedir. Bu avantajların yanı sıra tekrarlanabilir olması, diğer olumlu bir yönüdür. Ancak literatürde bu cihazlardan elde edilen veriler çok az olduğu için MetS'u öngören kesim değeri ile ilgili yorum yapmak çok zordur. Kliniğimizde daha önce yaptığımız başka bir çalışmada, AB-140 cihazı ile kadınlarda visseral yağ dokusunun 9,8 ve üzerinde bulunmasının, MetS varlığını %90 duyarlılık ile predikte ettiği gösterilmiştir [29]. Vaka sayısının daha çok olduğu mevcut çalışmada ise 9,8'in duyarlılığı %89 saptanmıştır, fakat özgüllüğü oldukça düşüktür. Çalışmamızda gövde yağı için %43,1, visseral yağ için 10,8 değerlerinin MetS'u %82 duyarlılıkla öngördüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda açlık insülin düzeyi için 8,7  $\mu\text{U}/\text{mL}$  değerinin (AUC:0,723), HOMAIR skoru için 2,14 değerinin (AUC:0,758) MetS'u öngörmedeki duyarlılığı %80 saptanmıştır. Türkiye'de yapılan, 28 yaş ve üzeri 1683 erkek ve 1718 kadının incelendiği başka bir çalışmada da, HOMAIR>2,1 olmasının MetS'u olan bireylerde koroner kalp hastalığı riskini belirgin artırdığı gösterilmiştir [30]. Ancak ırksal farklılıklar da olabileceği için HOMAIR eşik değerinin tüm popülasyonlara ne kadar uygulanabileceği tartışmalıdır. Bugüne kadar değişik popülasyonlarda yapılmış pek çok çalışmada farklı yöntemlerle, farklı HOMAIR eşik değerleri bildirilmiştir. Kore'de yapılan 976 non-diyabetik bireyin incelendiği çalışmada ATPIII kriterlerine göre MetS'u predikte eden eşik değer:  $\geq 2,34$  (ROC analizi kullanılmıştır) bulunmuştur [31]. İran'da yapılan 3071 ve 1276 non-diyabetik bireyin incelendiği iki çalışmada ATPIII kriterlerine göre MetS'u predikte eden eşik değerler sırası ile  $\geq 1,77$  ve  $\geq 1,95$  (ROC analizi kullanılmıştır) bulunmuştur [32, 33]. Türkiyede yapılan 1348 normal glikoz metabolizmalı bireyde HOMAIR değerinin  $>2,245$  olmasının KVH riskini artırdığı saptanmıştır [34]. UKPDS çalışmasında

olduğu gibi [35] HOMA indekslerinin uzun dönemde beta hücre fonksiyonu ve insülin direncini değerlendirmede, diyabetin doğal seyrini saptamada ve tedavinin etkisini ortaya koymada faydalı olabileceği bildirilmektedir [14]. Ancak HOMA indeksi için %7,8-%11,7 arasında değişen varyasyon katsayısı halen daha önemli bir sorun gibi görünmektedir [14]. Çalışmamızda, MetS kriterlerinden olmayan açlık insülin düzeyi ve HOMAIR skorunun EAA değerleri  $>0,7$  saptanmıştır. NCEP ATPIII kriterleri içinde insülin direnci yer almasa da, Dünya Sağlık Örgütü MetS kriterleri içinde ana kriteri oluşturmaktadır [3]. Henüz açlık kan glikoz yüksekliği ortaya çıkmadan çok daha önce insülin direnci saptanabileceği için, kötü metabolik riski daha erken ortaya koymak açısından insülin direncinin ölçülmesini önermekteyiz. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalar [30, 34] ve çalışmamızın verilerine göre HOMAIR>2,1 olmasının MetS için iyi bir alternatif prediktör olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın laboratuvar parametrelerinden HDL, trigliserit ve açlık plazma glikozu, MetS kriterleri içinde yer alan parametreler olup, kriterlerden olmayan LDL ve TSH düzeyinin EAA değerleri oldukça düşük saptanmıştır ve MetS'u öngörmede kullanılmasını önermiyoruz.

Çalışmamız, bazı kısıtlılıklar barındırmaktadır. Öncelikle vaka sayısı nispeten azdır. Kesitsel bir çalışma olup, bu ölçümlerin uzun vadede morbidite ve mortalite gibi kavramlar üzerine etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızın konusu hakkında, çok fazla ulusal veri olmadığı için çalışma sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır. Çalışmamız, bu kısıtlılıkları yanı sıra önemli avantajlar sunmaktadır. Klinikte kullanılacak, basit, pratik ve metabolik riskleri öngörebilecek antropometrik ölçümler hakkında değerli sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca ırksal farklılıklar gösterebilecek antropometrik ölçümler hakkında, yetersiz olan Türkiye verisi açısından ulusal literatüre katkı sunmaktadır.

Sonuç olarak, ATPIII MetS kriterlerinden olan bel çevresi, açlık glikozu, HDL ve trigliserit düzeyine ek olarak, kriterler içinde yer almayan vücut kütle indeksi, boyun çevresi, abdominal BİA ile ölçülen gövde yağı ve visseral yağ değerlerinin ve HOMAIR skoru ve açlık insülin düzeylerinin MetS'u için alternatif prediktörler olabileceğini ve klinik pratikte hasta değerlendirmesinde ve

takibinde faydalı olabileceklerini düşünüyoruz. Ayrıca boyun çevresi ve HOMAIR skorunun EAA değerlerinin yüksek olması bu parametrelerin değerini artırmaktır. Öte yandan kalça çevresi, BKO, konvansiyonel BIA cihazı ile ölçülen total yağ kütlesi veya yüzdesinin, LDL ve TSH düzeylerinin MetS'u öngörmede değeri düşük görünmektedir. Tüm bu parametrelerdeki değişimi inceleyen, uzun takip süresi olan ve bu parametrelerle morbidite ve mortalite arası ilişkiyi ortaya koyabilecek prospektif çalışmalar bu alanda literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf?sequence=1). Accessed October 10, 2019
2. 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of non communicable diseases. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44009/9789241597418\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44009/9789241597418_eng.pdf?sequence=1). Accessed October 10, 2019
3. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO\\_NCD\\_NC\\_S\\_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NC_S_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Accessed October 10, 2019
4. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x>
5. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
7. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Washington, Diabetes Care* 2003;26:1297-1303. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1297>
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
10. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2745>
11. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:319-326. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.07.005>
12. Standards of medical care in diabetes-2013- position statement. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013;36:11-66. <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>
14. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of homa modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
15. Satman I, Dincçag N, Turker F, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-2). *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-180. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>
16. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylen U, Sjostrom L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1351-1361. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.6.1351>
17. Seidell JC, Oosterlee A, Deurenberg P, Hautvast JG, Ruijs JH. Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:805-815.
18. Unno M, Furusyo N, Mukae H, Koga T, Eiraku K, Hayashi J. The utility of visceral fat level by bioelectrical impedance analysis in the screening of metabolic syndrome-the results of the Kyushu and Okinawa population study (KOPS). *J Atheroscler Thromb* 2012;19:462-470. <https://doi.org/10.5551/jat.11528>

19. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:874-881. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04487.x>
  20. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009;28:46-51. <https://doi.org/10.1016/j.clinu.2008.10.006>
  21. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 2008. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491\\_eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?ua=1). Accessed October 10, 2019
  22. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. New insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J Clin Res Ed* 1985;290:1692-1694. <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6483.1692>
  23. Wajchenberg BL, Gianella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002;34:616-621. <https://doi.org/10.1055/s-2002-38256>
  24. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415>
  25. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011;124:837-841. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602>
  26. Ryo M, Maeda K, Onda T, et al. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care* 2005;28:451-453. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.451>
  27. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science* 2013;339:172-177. <https://doi.org/10.1126/science.1230721>
  28. Bozkuş Y, Mousa U, Demir CC, et al. Abdominal bioelectric impedance for follow-up of dieters: a prospective study. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2019;15:145-152. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.145>
  29. Mousa U, Kut A, Bozkuş Y, Demir Çiçek C, Anil C, Tütüncü Bascil N. Performance of abdominal bioelectrical impedance analysis and comparison with other known parameters in predicting the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:391-396. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1341473>
  30. Onat A, Hergenç G, Can G. İki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uygun tanımın seçilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:29-34.
  31. Lee S, Choi S, Kim HJ, et al. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci* 2006;21:695-700. <https://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.4.695>
  32. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of noncommunicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab* 2010;7:26. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-26>
  33. Esteghamati A, Ashraf H, Esteghamati AR, et al. Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: the implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:279-287. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.03.005>
  34. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, Can G. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 2006;55:445-452. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.10.005>
  35. UKPDS Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
- Teşekkür:** 53. Ulusal Diyabet Kongresinde (Girne, KKTC, 22.4.2017) sözlü olarak sunulmuştur.
- Araştırma kurulu onayı:** Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından KA19/405 proje kodu ile 17/12/2019 tarihinde onaylanmıştır.



## Tıp fakültesi öğrencilerinin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi

### *Evaluation of knowledge and attitudes of medical faculty students about breast cancer and self breast examination*

Sevda Yılmaz, Nilüfer Emre, Muhammed Raşid Aykota

Gönderilme tarihi: 24.12.2019

Kabul tarihi: 06.03.2020

#### Özet

**Amaç:** Meme kanseri Türkiye’de ve Dünya’da kadınlarda en sık tanı alan kanser türünü oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Tıp Fakültesinde okuyan öğrencilerin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi hakkında bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Kesitsel tipteki bu çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri dahil edildi. Çalışmaya katılan öğrencilere sosyo-demografik özellikleri içeren ve meme kanseri ve KKMM ile ilgili bilgi ve tutumdan oluşan 17 soruluk anket formu yüz yüze uygulandı. Veriler SPSS 22.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programıyla analiz edildi.

**Bulgular:** Araştırmamıza 273 öğrenci katıldı. Yaş ortalaması  $21\pm 1,8$  olup, %59,7’sini kız öğrenciler oluşturmaktaydı. Öğrencilerin %10,6’sının ailesinde meme kanseri öyküsü mevcuttu. Öğrencilerin %69,6’sı (n:190) kendi kendine meme muayenesi yapmayı bildiği ve %42,9’unun kendi kendine meme muayenesi yaptığını tespit edildi. Meme kanserine neden olan en önemli risk faktörleri sorgulandığında; en sık verilen cevaplar: ailede meme kanseri öyküsünün olması (%87,9), radyasyona maruziyet (%86,8) ve yaşın artması (%85,7) idi. Meme kanseri belirtileri sorgulandığında ise en sık verilen cevaplar; aksillada lenfadenopati varlığı (%79,1) ve memede kitle olması (%75,8) idi.

**Sonuç:** Kadınlarda meme kanseri erken tanısına yönelik tarama bilincinin artırılması ve bu taramaların düzenli yapılması için, sağlık çalışanları ve adaylarına yönelik eğitim programlarının yapılandırılması ve uygulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kendi kendine meme muayenesi, meme kanseri, bilgi, tutum, öğrenci.

Yılmaz S, Emre N, Aykota MR. Tıp fakültesi öğrencilerinin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:351-356.

#### Abstrat

**Purpose:** Breast cancer is the most frequently diagnosed type of cancer among women in Turkey and the World. The aim of this study was to evaluate the knowledge and attitudes of the students of the Faculty of Medicine about breast cancer and breast self-examination.

**Materials and method:** The study is a cross sectional study, consisted of students who accepted to participate among medical faculty students in Pamukkale University. A 17-question questionnaire including socio-demographic characteristics and knowledge and attitudes about breast cancer and breast self-examination was administered to the students who participated in the study. Data were analyzed with SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences).

**Results:** 273 students participated in the study. The mean age was  $21\pm 1.8$  years and 59.7% of them were female students. 10.6% of the students had a family history of breast cancer. 69.6% (n:190) of the students knew how to do breast self-examination and 42.9% were found to do breast self-examination. When breast cancer risk factors were questioned, most frequently answered were; family history of breast cancer (87.9%), radiation exposure (86.8%) and increase in age (%85.7). When breast cancers symptoms were questioned, most frequently answered were; axillary lymphadenopathy (79.1%) and breast mass (75.8%).

**Conclusion:** Screening methods for health workers and candidates should be structured and implemented in order to increase awareness of early detection of breast cancer in women and to conduct these screenings regularly.

**Key words:** Breast self-examination, breast cancer, knowledge, attitude, student.

Yılmaz S, Emre N, Aykota MR. Evaluation of knowledge and attitudes of medical faculty students about breast cancer and self breast examination. Pam Med J 2020;13:351-356.

Sevda Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: syilmaz\_md@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-1309-0805) (Sorumlu Yazar)

Nilüfer Emre, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: nilemre83@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6519-0920)

Muhammed Raşid Aykota, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim, Denizli, Türkiye, e-posta: muhammedaykota@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1862-6186)



## Giriş

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve her yıl 2,1 milyon kadını etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2018 yılında, yeni tanı meme kanseri oranı %11,6 olarak bildirilmiştir [1, 2]. Türkiye’de meme kanser insidansı 1993’de 24,1/100000, 2006’da 37,6/100000, 2008 41,6/100000 ve 2015’de bu oran 43,8’e yükselmiştir. Ülkemizde yaş dağılımı açısından meme kanseri vakaları incelendiğinde, %42,5’inin 15-49 yaşları arasında olduğu, meme kanseri evreleri incelendiğinde ise invaziv vakaların sadece %8,4’ünün uzak evrede olduğu gösterilmiştir [3].

Son bir yıl içinde Türkiye’de 17183 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur [3]. Bu nedenle toplumda meme kanseri farkındalığını artırma çalışmaları ve tarama programları önem taşımaktadır. Meme kanseri tanılarının %61’i tarama yöntemleri ile erken lokalize dönemde konularak, etkin tedavi ile iyi prognoz sağlanabilmektedir. Erken dönemde tanı alan hastalarda 5 yıllık sağ kalım beklentileri %99’dur [4]. Tarama programlarının amacı meme kanseri gibi kadınlarda sık görülen bir kanserin erken dönemde tanısını koyarak, etkin tedavi yöntemleriyle hastaların sağkalım sürelerini uzatmak, yaşam kalitelerini yükseltmek ve meme koruyucu tedavi seçenekleri sunabilmektir. Meme kanseri tanısında erken tanı için önerilen üç yöntem vardır. Bu yöntemlerden ilki “Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)”, ikincisi sağlık personeli tarafından yapılan “klinik meme muayenesi” ve üçüncüsü “mamografidir” [5]. Bizim bu çalışmamızın amacı; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin meme kanseri farkındalığını arttırmak ve kendi kendine meme muayenesi hakkında bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesidir.

## Gereç ve yöntem

Kesitsel tipteki bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2019 Haziran ayında yapıldı. Araştırma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 11.06.2019 tarih ve 11 sayılı kurul kararıyla onay alındı. Araştırmanın evreni Pamukkale Üniversite Tıp Fakültesinde okuyan 1., 2., 3., 4. ve 5. sınıf (n=1129) öğrencileri oluşturdu. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeyip, tüm evrene ulaşılması hedeflendi. Araştırma yapılacağı

tarihlerde izinli veya raporlu olan, araştırmayı kabul etmeyen öğrenciler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı kabul eden öğrencilere, literatür taranarak oluşturulan meme kanseri ve KKMM ile ilgili bilgi ve tutumu içeren sorular ve sosyo-demografik verilerden oluşan 17 soruluk anket formu uygulandı. Veriler SPSS 22.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

## Bulgular

Araştırmamıza 273 öğrenci katıldı. Öğrencilerin yaş ortalaması 21 $\pm$ 1,8 (18-27) idi. Çalışmaya katılanların %59,7’si (n:163) kız öğrenci, %98,9’u (n:270) bekarlı. Öğrencilerin %25,3’ü (n=69) tıp fakültesi 1. sınıf, %30’u (n=82) 2.sınıf, %15,8’i (n=43) 3.sınıf, %16,8’i (n=46) 4. sınıf, %12,1’i (n=33) 5. sınıfta öğrenim görmekteydi. %10,6’sının (n:29) ailesinde meme kanseri öyküsü mevcuttu. Öğrencilerin %69,6’sı (n:190) KKMM yapmayı biliyordu ve bilenlerin %39,2’sinin (n:107) bu bilgiyi derslerden edindiği tespit edildi (Tablo 1). %42,9’unun kendi kendine meme muayenesi yaptığı tespit edildi. Ailede meme kanseri öyküsü olan öğrencilerin %55,2’sinin KKMM yaptığı bulundu ve ailede meme kanseri öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında KKMM yapma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,156$ ). KKMM yapmayı bilme ile sınıf düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,259$ ).

“Kadınlar hangi yaşta KKMM yapmaya başlamalı?” sorusuna %37’si 20 yaşında şeklinde doğru cevap verdi. KKMM’nin yapılma sıklığı sorulduğunda %47,6’sı (n:130) ayda bir şekilde doğru cevap verirken, %33,3’ü (n:91) herhangi bir zamanda yapılabilir şeklinde cevap verdi. KKMM yapılma zamanı sorusuna, %30,4’ü (n:83) adet dönemi sonrasında olarak doğru cevap verdi (Tablo 2).

Meme kanserine neden olan risk faktörleri sorulduğunda; %87,9’u (n: 240) ailede meme kanseri öyküsünün olması, %86,8’i (n:237) radyasyona maruziyet ve %85,7’si (n:234) artan yaşın en önemli risk faktörleri olduğunu belirtti (Tablo 3). Meme kanseri belirtileri sorulduğunda; %79,1’i (n:216) aksillada lenfadenopati varlığı ve %75,8’i (n:207) memede kitle olarak cevapladı.



Öğrenciler KKMM ile herhangi bir kitle ya da değişiklik fark ettiklerinde %45,4'ü (n:124) ilk olarak aile hekimliğine başvuracaklarını belirtirken, %36,6'sı (n:100) ise genel cerrahi polikliniğine başvuracağını belirtti.

Öğrencilerin %57,1 (n:156) KKMM yapmadığını belirtirken, yapmayanların neden yapmadığı sorgulandığında %17,9'u (n:49) nasıl yapıldığını bilmediğinden, %16,5'i (n:45) ise şikayeti olmadığından yapmadığını belirtti (Tablo 4).

### Tartışma

Meme kanseri tarama yöntemleri içinde en önemli yöntemlerden biri olan KKMM'nin bilinmesi ve uygulanmasına yönelik dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar

bildirilmiştir. Dünya'da yapılan çalışmalarda KKMM oranı %10-44,2 aralığında bildirilmiştir [6, 7].

Türkiye'de meme kanseri eğitime yönelik yapılan çalışmaların genellikle KKMM çalışmaları olduğu ve eğitimin davranış değişikliğinde etkili olduğu görülmektedir. Türkiye'de meme kanseri farkındalığı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; KKMM oranı %10,2-84,1 aralığında bulunmuştur. KKMM'nin neden yapılmadığı sorulduğunda ise %50-71 aralığında nasıl yapılacağı bilinmediği için yapılmadığı bildirilmiştir [8-20]. Bizim çalışmamızda da öğrencilerin KKMM yapma oranları %42,9 olarak bulunmuştur. KKMM bilgisinin nereden edinildiği literatürde yapılan araştırmalarda, çalışma grubuna göre değişiklik göstermektedir. Sağlık kuruluşuna

**Tablo 1.** KKMM bilgi edinme kaynakları.

	Sayı (n) *	%
Dersler	107	39,2
İnternet	28	10,3
Sağlık kuruluşları	58	21,2
Akraba/arkadaş	23	8,4
Afiş/dergi/broşür	48	17,6
Tv/radyo	23	8,4

\*Birden fazla şık işaretlenmiştir.

KKMM: kendi kendine meme muayenesi

**Tablo 2.** KKMM uygun zamanı, yaş ve yapma sıklığı.

	(n)	%
<b>KKMM yapma dönemi</b>		
Adet sonrası	83	30,4
Adet öncesi	11	4,0
Adet esnasında	9	3,3
Zaman farketmez	91	33,3
Bilmiyorum	79	29
Toplam	273	100
<b>KKMM yapmaya başlama yaşı</b>		
20 yaşında	104	38,1
30 yaşında	15	5,5
40 yaşında	14	5,1
Her yaştaki kadın	117	42,9
Bilmiyorum	23	8,4
Toplam	273	100
<b>KKMM yapma sıklığı</b>		
Haftada bir	28	10,3
Ayda bir	130	47,6
Altı ayda bir	47	17,2
Şikayeti oldukça	9	3,3
Bilmiyorum	59	21,6
Toplam	273	100

**Tablo 3.** Öğrencilerin meme kanseri risk faktörlerini bilme durumları.

	Evet		Hayır		Bilmiyorum	
	n	%	n	%	n	%
Yaş	234	85,7	10	3,7	29	10,6
İlk doğumunu erken yaşlarda yapanlarda	92	33,7	62	22,7	119	43,6
Menopoza 55 yaşından sonra girenlerde	146	53,5	34	12,5	93	34,1
Erken(12 yaşından küçük) yaşta adet görenlerde	133	48,7	34	12,5	106	38,8
Ailesinde meme kanseri olanlarda artar	240	87,9	4	1,5	29	10,6
Doymuş yağla beslenenlerde artar	153	56,0	15	5,5	105	38,5
Doğum kontrol hapı kullananlarda artar	136	49,8	30	11	107	39,2
Emzirmeyen kadınlarda artar	41	15,0	115	42,1	117	42,9
Alkol ve sigara kullanan kadınlarda artar	203	74,4	9	3,3	61	22,3
Radyasyona maruz kalanlarda artar	237	86,8	2	0,7	34	12,5

\*Birden fazla şık işaretlenmiştir.

**Tablo 4.** Meme kanseri belirtilerini bilme oranları.

	Evet		Hayır		Bilmiyorum	
	n	%	n	%	n	%
Meme ucundan kanlı akıntı gelmesi	156	57,1	18	6,6	99	36,3
Memede asimetri	135	49,5	69	25,3	69	25,3
Memede kitle olması	207	75,8	22	8,1	44	16,1
Meme renginde değişiklik	166	60,8	24	8,8	83	30,4
Lenf nodu büyümesi	216	79,1	10	3,7	47	17,2
Memede çukurlaşma	153	56	19	7	101	37
Memede anormal sarkma	121	44,3	48	17,6	104	38,1
Meme cildinde portakal kabuğu görünümü	102	37,4	60	22	111	40,7
Meme cildinde çekinti	135	49,5	29	10,6	109	39,9

\*Birden fazla şık işaretlenmiştir.

başvuranlarda yapılan çalışmalarda ve sağlık eğitimi alan öğrencilerde sağlık personelinin ve televizyon/gazete bilgi edinme ilk sıralarda yer alırken bizim çalışmamızda derslerden ve sağlık kuruluşlarında bilgi edinme benzer şekilde ilk sıralarda yer almaktadır [21, 22].

Kadınların KKMM yapmaktaki isteksizliklerinin, bir kitle bulma ve bu durumda ne yapacağını bilememe korkusu ile ilişkili olduğu, meme muayenesi hakkındaki bilgilerinin yeterli olmadığı ve bu durumun eğitimle azaltılabileceği Koç ve Sağlam [21] tarafından bildirilmektedir. Benzer şekilde, Aydoğdu ve Karapelit [23] çalışmasında öğrencilerin KKMM yapmama nedenlerini; meme muayenesini bilmemeleri, meme kanseri

için risk taşımadıklarını düşünmeleri, kötü bir sonuç alma endişesi, zamanlarının olmaması veya unutmaları olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise öğrencilerin %30,4'ünün KKMM yapmayı bilmediği ve %16,5'i ise şikayeti olmadığı için yapmadıklarını bildirmişlerdir.

Aydoğdu ve Karapelit'in [23] çalışmalarında öğrencilerin öğrenim gördükleri sınıflara göre KKMM yapma durumları incelendiğinde, sınıf düzeyine paralel olarak KKMM yapma oranlarının yükseldiği görülmüştür. Gündoğan ve arkadaşları [24] ise, üst sınıflarda alt sınıflara kıyasla güven/öz-etkinlik oranlarının arttığını, bunun KKMM'ye olan yarar algısı ve uygulamasına eğilimi etkilediğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda KKMM yapmayı bilme

oranları sınıf düzeyi arttıkça artarken, yapma oranları ile sınıf düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı.

Amerikan Kanser Birliği, 20 yaşından itibaren tüm asemptomatik kadınların her ay düzenli olarak KKMM yapmasını önermektedir. KKMM için en uygun zaman, adet kanamasından beş ila yedi gün sonra, memelerin hassas ve gergin olmadığı zamandır [25]. İstanbul ilinde çalışan doktor ve hemşirelerin KKMM'ne yönelik uygulama ve tutumlarının incelendiği bir çalışmada hemşirelerin %41'inin, doktorların %38'inin KKMM'ni doğru zamanda yapmadıkları belirlenmiştir [26]. Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada da %54'ü adet sonrası KKMM yaptığını belirtmiştir [27]. Aydoğdu ve Karapelit'in [22] ebelik öğrencilerinde yaptıkları çalışmalarında KKMM'e hangi yaşta başlanacağı ve adet gören kadında ne zaman yapılacağı ile ilgili olan sorulara çoğunlukla yanlış yanıt verdikleri görülmüş ve bu durumun sebebi olarak alt sınıftaki öğrencilerin KKMM hakkındaki bilgi yetersizlikleri gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise öğrencilerin %30,4'ü adet sonrası dönemde KKMM'nin yapılması gerektiğini ve %37'si de 20 yaşından itibaren KKMM yapılması gerektiğini belirtmiştir.

Alan ve ark.'nın [27] çalışmasında meme kanserinde en sık görülen bulgular ile ilgili olarak verilen yanıtlar arasında memede kitle, aynı taraflı koltuk altı lenf bezlerinde şişme, memenin anormal büyümesi ve memenin asimetrik büyümesi en sık bulgu olarak saptanmıştır. Şen ve Başar'ın [28] çalışmasında meme başından akıntı, memede ağrı, memede ve koltuk altında ele gelen şişlik en sık görülen belirtilerdir. Parlar ve ark. [11] ise yapmış olduğu çalışmada kadınların meme kanseri belirtisi olarak kitle, memede büyüme, kanlı akıntı, memede çukurlaşmayı ilk sıralarda ifade ettiklerini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde öğrencilerin büyük çoğunluğu meme kanseri belirtileri olarak en sık memede kitle ve aksillada lenfadenopati varlığı olduğunu belirtmişlerdir. Meme kanseri belirtisi ve bulgularının yanı sıra meme kanseri risk faktörleri ile ilgili sorulara da birinci sırada aile hikayesi, ikinci sırada radyasyon maruziyeti ve üçüncü sırada yaş faktörünü belirten öğrencilerin bu konuda yeterli bilgi düzeyine sahip oldukları aşikardır.

Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapılan bu çalışmada öğrencilerin meme kanseri belirtisi ve risk faktörleri, KKMM yapma ile ilgili yeterli bilgi düzeyine sahip oldukları ancak KKMM yapmadıkları görülmüştür.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar, araştırmaya katılan öğrenci sayısının az olması ve yapılan çalışmanın sadece uygulama yapılan gruba genellenebilmesidir.

Kadınlarda meme kanseri erken tarama yöntemlerinden biri olan KKMM'nin yeterli uygulanmadığını gösteren bu çalışmalar ve çalışmamızın sonuçlarına göre; KKMM'ye yönelik bilincin artırılması ve düzenli olarak yapılması için sağlık çalışanları ve adayları için eğitim programlarının yapılandırılması ve uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Breast cancer. WHO Available at: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en>. Accessed 21 Aralık 2019
3. Türkiye\_Kanser\_Istatistikleri\_2015.pdf. Erişim adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2015.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf). Erişim tarihi 21 Aralık 2019
4. Cancer Facts and Figures 2014. American Cancer Society Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>. Accessed December 21, 2019
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1194-1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
6. Segni MT, Tadesse DM, Amdemichael R, Demissie HF. Breast self-examination: knowledge, attitude and practice among female health science students at Adama Science and Technology University, Ethiopia. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 2016;6:368. <https://doi.org/10.4172/2161-0932.1000368>
7. Sapountzi-Krepia D, Releiti M, Lavdaniti M, et al. Evaluating female nursing students' knowledge and attitudes regarding breast self-examination. *Health Care Women Int* 2017;38:786-795. <https://doi.org/10.1080/07399332.2017.1326921>

8. Beydağ KD, Karaoğlan H. Kendi kendine meme muayenesi eğitiminin öğrencilerin bilgi ve tutumlarına etkisi. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007;6:106-111.
9. Alpteker H, Gümüş D, Doğan S, Bilir S, Önal M. Kız öğrencilerin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi bilgi ve uygulamalarının incelenmesi. Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health 2011;7.
10. Özer A, Bankaoğlu E, Ekerbiçer HÇ, Hüdayioğlu MR, Özdemir M. Kahramanmaraş'ta yaşayan bir grup kadının kendi kendine meme muayenesi yapma ve mammografi çektirme durumu ile bunları etkileyen faktörler. 2009;28:14-19.
11. Parlar S, Bozkurt Aİ, Ovayolu N. Bir ana çocuk sağlığı merkezine başvuran kadınlara verilen meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili eğitimin değerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2004;8:9-15.
12. Güner İC, Tetik A, Gönener HD. Kadınların kendi kendine meme muayenesi (KKMM) ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi. Gaziantep Tıp Dergisi 2007;13:55-60.
13. Aslan A, Temiz M, Yiğit Y, Can R, Canbolant, E, Yiğit F. Hemşirelik Yüksek Okulu öğrencilerinin meme kanseri hakkında bilgi, tutum ve davranışları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007;6:193-198.
14. Dişçigil G, Şensoy N, Tekin N, Söylemez A. Meme Sağlığı: Ege bölgesinde yaşayan bir grup kadının bilgi, davranış ve uygulamaları. Marmara Med J 2007;20:29-36.
15. Yılmazel G. Çorum ili kırsalında yaşayan 20 yaş ve üzerindeki kadınların kendi kendine meme muayenesi yapma durumları ve meme kanseri risk faktörlerinin belirlenmesi. J Breast Health 2013;9:82-87. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/255988565>. Accessed January 28, 2013
16. DüNDAR PE, Ozmen D, Oztürk B, et al. The knowledge and attitudes of breast self-examination and mammography in a group of women in a rural area in western Turkey. BMC Cancer 2006;6:43. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-43>
17. Demir Yıldırım A, Özaydın AN. Sources of breast cancer knowledge of women living in Moda/Istanbul and their attendance to breast cancer screening. J Breast Health 2014;10:47-56. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2014.1762>
18. Akkuş Y, Çiçek E, Şahan S, Ülger F. Bir kız yurdunda kalan üniversite öğrencilerinin kendi kendine meme muayenesi (KKMM) konusunda bilgi ve uygulamaları. IV Ulusal Hemşire Öğrencileri Kongresi Bildiri Özet Kitabı 2005;47.
19. Aygün D, Uludağ C, Şahin S. Gençlerin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Hemşirelik Forumu 2004;7:1-6.
20. Aydın İ. Üniversite öğrencilerinin kendi kendine meme muayenesi hakkındaki bilgileri ve uygulamaları. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2004;7.
21. Koç Z, Sağlam Z. Kadınların meme kanseri, koruyucu önlemler ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi ve eğitimin etkinliği. J Breast Health 2009;5:25-33.
22. Göçgeldi E, Açikel CH, Hasde M, et al. Ankara-Gölbaşı ilçesinde bir grup kadının kendi kendine meme muayenesi yapma konusundaki tutum ve davranışlarının belirlenmesi. Fırat Tıp Dergisi 2008;13:261-265.
23. Aydoğdu SGM, Karapelit Z. Ebelik öğrencilerinin kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. Androl Bul 2017;19:78-85. <https://doi.org/10.24898/tandro.2017.39200>
24. Gündoğan D, Akın S, Durna Z, Şirin A. Hemşirelik öğrencilerinin kendi kendine meme muayenesine ilişkin tutum ve inançlarının değerlendirilmesi. Sağlık ve Toplum 2012;22:23-37
25. American Cancer Society. Breast Cancer Early Detection. Available at: <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer>. Accessed December 12, 2019
26. Çavdar Y, Akyolcu N, Özbas A, Öztekin D, Ayoğlu T, Akyüz N. Determining female physicians' and nurses' practices and attitudes toward breast self-examination in Istanbul, Turkey. Oncol Nurs Forum 2007;34:1218-1221. <https://doi.org/10.1188/07.ONF.1218-1221>
27. Alan H, Karadağlı F, Şıpkın S, Kocadaş S. Yurtta kalan üniversite öğrencilerinin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi uygulama durumları. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2016;56:13-22.
28. Şen S, Başar F. Kütahya bölgesinde yaşayan kadınların kendi kendine meme muayenesi ve meme kanseri ile ilgili bilgi düzeyleri. Meme Sağlığı Dergisi 2012;8:185-190

**Teşekkür:** Katkılarından dolayı İsmail Arda Tufan, Mustafa Gökçeoğlu, Tuğay İçli, Zeynep Çivril'e teşekkür ederiz.

**Etik onayı:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.06.2019 tarih ve 11 sayılı kurul kararıyla onay alınmıştır.

# Manyetik rezonans görüntüleme için uygulanan sedasyonun çocuklardaki etkinliği ve güvenilirliği

## The efficacy and safety of sedation in children who undergone magnetic resonance imaging

Halil Kocamaz, Mehmet Ali Taş

Gönderilme tarihi: 10.01.2020

Kabul tarihi: 16.03.2020

### Özet

**Amaç:** Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntüleme için sedasyon uygulanan çocuklarda görülen komplikasyonları ve sedasyon için uygulanan ilaçların etkinliğini göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya sedasyon verilerek MRG yapılan çocuklar dâhil edildi. Sedasyon öncesi hastaların fizik muayenesi yapılarak, vital bulguları ve (oksijen saturasyonları)SO<sub>2</sub> düzeyleri ölçüldü. Sedasyon düzeyi Ramsay sedasyon skoru ile belirlendi. Sedasyonun etkinliği radyolog tarafından belirlenen MRG kalite ölçeği ile değerlendirildi. Uygulanan ilaçların türleri ve vücut ağırlığına göre dozları kayıt edilerek, etkinlikleri değerlendirildi. MRG sonrasında hastaların vital bulguları, SO<sub>2</sub> ve komplikasyonları tekrar değerlendirildi. Tüm analizler için SPSS 12 programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 112 hasta (E/K; 68/44) dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 4,2±3,4 (3 ay-11 yaş) idi. 93 hastaya kraniyal MRG için sedasyon yapıldı. Sedasyon için 79 hastaya kloralhidrat, 9 hastaya midazolam, 7 hastaya klorpromazin, 21 hastaya antihistaminik ve 4 hastaya da ketamin uygulandı. Bazı hastalarda birden çok ilaç verilmişti. Antihistaminiklerin sedasyon yapıcı etkisi yetersiz bulundu. Sedasyonla ilişkili en yaygın görülen komplikasyon gastrointestinal irritasyondur. Yedi hasta (%6) da MRG sonrasında ciddi hipoksi görüldü. Çoğunluğu 1 yaş altındaydı. MRG süresi ve kalp hızı arasında negatif bir ilişki saptandı.

**Sonuç:** Oral yolla sedasyon verilmesi gastrointestinal komplikasyonları artırmaktadır. Özellikle bir yaşın altındaki infantlar diğer çocuklara oranla MRG ile ilişkili sedasyon sonrasında hipoksiye daha yatkındır. Antihistaminiklerin sedasyon için etkisiz olduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Anestezi, bilinçli sedasyon, çocuk.

Kocamaz H, Taş MA. Manyetik rezonans görüntüleme için uygulanan sedasyonun çocuklardaki etkinliği ve güvenilirliği. Pam Tıp Derg 2020;13:357-362.

### Abstract

**Purpose:** We aimed to reveal the complications and efficacy of sedative drugs in children who sedated for magnetic resonance imaging (MRI).

**Material and method:** The children who undergone MRI with sedation were included in the study. Before the procedure, vital signs and peripheric oxygen saturation (SO<sub>2</sub>) of the patients were recorded. The level of sedation was determined by using Ramsay sedation score. The efficacy of sedation was determined by using the quality of MRI score which is voted by radiologist. The sedative agents for sedation is also recorded according to dosage per body weight. At the end of procedure vital signs, complications and SO<sub>2</sub> was reevaluated. All analysis of data was made by using SPSS 12.0 program.

**Results:** Totaly 112 patients 68 (60%) male and 44 (39%) were included in the study. The mean age of patients was 4.2±3.4 (3 month-11 years). Ninety three patients had sedation for cranial imaging. Drugs for patients sedation had as follows: 79 had chloralhydrate, 9 had midazolam, 7 had chlorpromazine, 21 had antihistaminic and 4 had ketamine. The most ineffective drug for sedation were antihistaminics. The most common complication was gastrointestinal irritation. Seven patients (6%) had severe hypoxia after MRI procedure. Most of them were under 1 years old. There was a negative correlation between the duration of MRG and heart rate.

**Conclusion:** Oral administration of sedative agents may lead to gastrointestinal complications. Particularly the infants under one year old tends to develop hypoxia after MRI related sedation. Antihistaminic agents are ineffective for sedation.

**Key words:** Anesthesia, child, conscious sedation.

Kocamaz H, Taş MA. The efficacy and safety of sedation in children who undergone magnetic resonance imaging. Pam Med J 2020;13:357-362.

Halil Kocamaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı Denizli, Türkiye, e-posta: drkocamaz@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-3366-1695) (Sorumlu Yazar)

Mehmet Ali Taş, Prof. Dr. (Emekli Öğretim Üyesi), Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Dicle Üniversitesi Kampüsü, Sur-Diyarbakır, Türkiye, e-posta: malitas2164@gmail.com (orcid.org/0000-0001-9714-7188)



## Giriş

Tanısal tetkiklerin çeşitliliğinin artmasıyla birlikte ameliyathane dışı sedasyon uygulamaları çocuklarda da artmaktadır [1]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) radyasyon içermediği için ve diğer görüntüleme yöntemlerine oranla anatomik yapı hakkında daha detaylı bilgi verdiği için pediatrik hastalar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir [2]. MRG sırasında uygulanan sedasyonun amacı, hastanın hemodinamisini bozmadan anksiyete ve korkusunu azaltarak MRG kalitesini artırmak için hareketsiz kalmasını sağlamaktır [3]. MRG odasında hastayı yatak başı gözlemlenmesi mümkün olmadığından sedasyona ait komplikasyonların da tanınması diğer tanısal işlemlere göre daha güçtür. Bu nedenle MRG sırasında hızlı uyanma ve minimum yan etki sağlayacak sedasyon ve anestezi teknikleri tercih edilmektedir. MRG sırasında çocuklarda sedasyon amacıyla kloralhidrat, ketamine, propofol, midazolam ve pentobarbital gibi farklı ilaçlar kullanılmaktadır [4]. İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) rehberinde 15 kg'ın altındaki çocuklarda tanısal görüntüleme için kloralhidrat veya midazolam kullanılması önerilmektedir. Bu ajanlar uygun değilse güvenlik aralığı dar olan propofol, sevofluran gibi ajanların anestezi uzmanları tarafından uygulanması önerilmektedir [5]. Kloralhidrat anestezi uzmanı olmayan hekimler tarafından düşük komplikasyon ve yüksek etkinliği nedeniyle MRG için sıklıkla tercih edilen bir ajandır [6]. Tanısal işlemlerin çoğunda sedasyonla ilişkili riskler düşüken MRG yapılan çocukların %21'inde sedasyon komplikasyonlarına neden olmaktadır. Bildirilen komplikasyonlar ve sedasyonla ilişkili durumlar arasında %5,5 solunum sıkıntısı, %13,1 aşırı sedasyon ve %3,7 yetersiz sedasyon bulunmaktadır [2].

Bu çalışmada MRG görüntüleme için sedasyon uygulanan çocuklarda ortaya çıkan komplikasyonları belirlemeyi ve MRG sonrasında vital bulgulardaki değişikliklerin önemini saptamayı amaçladık. Ayrıca sedasyon için uygulanan sedatif ajanların komplikasyonlarla ve MRG kalitesi, sedasyon skoru gibi parametrelerle ilişkilerini araştırdık.

## Gereç ve yöntem

Çalışmaya Ocak-Haziran 2008 dönemleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatmakta olan ve sedasyon verilerek MRG yapılan çocuklar dâhil edildi. Hastaların işlem öncesinde ASA (American Society of Anesthesiology) skoru belirlendi [7]. Çalışmaya sadece ASA I ve ASA II sınıftaki hastalar dâhil edildi. Hastalara sedasyon amacıyla verilen ilaçları hastayı takip eden çocuk doktoru tarafından uygulandı. Sedasyon ile MRG işlemi arasındaki süre ilacın etki süresi ve veriliş yoluna göre belirlendi. Kronik kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek hastalığı olan, uyanıklığı etkileyecek ilaçlar kullanan veya bilinci bulanıklığı olan hastalar, ailede ilaç alerji öyküsü bulunan ve daha önce sedasyon almış çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Sedasyon uygulanmadan 2 saat önce sıvı, 4 saat önce ise katı gıda alımı kesildi. Hastalara MRG öncesi sedasyon amacıyla verilecek ilacın türü ve veriliş yolu başlıca çocuk doktoru tarafından olmak üzere, radyoloji doktoru ve anestezi doktoru tarafından belirlendi. Uygulanan ilacın dozu mg/kg olarak belirlendi ve ilacın uygulanma yolu kayıt edildi. İlaç uygulandıktan sonra ortaya çıkan komplikasyonlar varsa sistemlere göre belirlenip kayıt edildi. Sedasyon öncesi, hastaların dökümantasyonu yapılarak standart monitörizasyon işlemi ile sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), dakikadaki kalp tepe atımı sayısı (KTA), periferik oksijen saturasyonu (SO<sub>2</sub>) ve dakikadaki solunum sayısı (DSS) kaydedildi. Standart monitorizasyon işlemi için Petaş KMA 800, Serial No: 1804 cihazı ile yaşa uygun sensörler ve manşonlar kullanılarak ölçümler yapıldı. MRG işlemi bittikten sonra hastaların cilt ve sistemik muayenesi yapılarak, tüm vital bulguları, komplikasyonları ve SO<sub>2</sub> değerleri tekrar kayıt edildi. Hastaların işlem sonrasında bakılan oksijen saturasyonları %95'in altına inmesi hipoksi %92'nin altına inmesi ciddi hipoksi olarak kabul edildi. Sedasyon seviyesi sözlü, sesli emirler veya dokunmaya verilen yanıt ile değerlendirilerek Ramsay sedasyon skoru kullanılarak belirlendi [8].

Sedasyonun yeterli olup olmaması ve MRG'nin kalitesi radyoloji uzmanı tarafından aşağıdaki skalaya göre 4 puan üzerinden değerlendirildi:

- MRG kalitesi 1: Sedasyon çok iyi; hareket yok.
- MRG kalitesi 2: Sedasyon yeterli; minimal hareket var, ek ilaç gereksinimi olmadı.



- MRG kalitesi 3: Sedasyon yetersiz; hareketler görüntülemeyi bozduğu için ek ilaç yapıldı.

- MRG kalitesi 4: Sedasyon kötü; sedasyon tamamen yetersiz, çekim iptal edildi.

Verilerin analizi SPSS 12.0 programı ile yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS® 12.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) adlı bilgisayar programından yararlanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak, bazı istatistiklerde median değerinde hesaplanarak yorumlandı. Testler verilerin normal dağılıma uyup uymamasına göre seçilerek uygulandı. Dağılımı normal olmayan parametreler için non-parametrik testlerden olan Mann Whitney-U testi, değişkenler arası korelasyonu araştırmada ise Spearman korelasyon analizi, eşleştirilmiş gruplar arası farkı belirlemede de Wilcoxon Signed Rank testi uygulandı. Normal dağılıma uyan veriler için iki değişik grup arasındaki farkı belirlemede Student-T testi, eşleştirilmiş gruplar (işlem öncesi ve sonrası) arasındaki farkı belirlemede Paired Samples T testi, değişiklikler arası ilişkileri araştırmada ise Pearson korelasyon analizi uygulandı. Sayımla elde edilen veri grupları farklılığı için Chi-square ve Fischer Exact testi uygulandı.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma öncesinde lokal etik kuruldan onay alındı.

## Bulgular

Çalışmaya MRG işlemi için sedasyon uygulanan 112 hasta (E/K=68/44; %60/%39) dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $4,2 \pm 3,4$  (3 ay-11 yaş) idi. Hastaların 86'sı (%77) ASA I ve 26'sı (%23) ASA II sınıfındaydı. Hastaların ortalama MRG cihazında kalım süresi  $20,6 \pm 5,6$  dakika (1-35) idi. Hastaların 104'üne (%93) kranial MRG, 3'üne (%3) ekstremiteler MRG, 3'üne (%3) lumbosakral MRG, 1'ine (%1) pelvik MRG ve 1'ine de (%1) orbital MRG çekimi yapıldı. Sedasyon uygulanan 112 hastadan 8'inin (%7) çekimi MRG işleminin hemen öncesinde veya işlem sırasında sedasyon yetersizliği nedeniyle iptal edildi. Hastalardan 76'sına (%68) tek başına 3 hastaya diğer ilaçlarla birlikte kloralhidrat uygulanmıştı. Dokuz hastaya (%8) sedasyon amacıyla oral yolla meyve suyu içine eklenerek midazolam verilmişti. Yedi hastaya sedasyon için klorpromazin içeren kokteyl uygulanmıştı. On dört (%12) hastaya

tek başına sedasyon amacıyla antihistaminik (difenhidramin) verilmişti. Ketamin uygulanan dört hastanın ikisine ilaç intravenöz ikisine ise intramusküler yolla verilmişti. Kloralhidratın tek başına uygulandığı hastalarda %20 oranında yetersiz sedasyon tespit edilip, bu hastaların %6'sının çekimi iptal edilmek zorunda kaldı. Difenhidraminin tek başına verildiği hastalarda sedasyonun başarısızlık oranı %21 idi ve bu hastaların tümünün çekimleri iptal edilmek zorunda kaldı. Oral yolla midazolam uygulanan 1 hastada (%11) yetersiz sedasyon izlenip, hastaya ek ilaç dozu uygulanarak hastanın çekimi tamamlandı. Sedatif ilaçlar 81 (%71) hastada meyve suyu ya da su gibi bir içecek içinde oral, 22 (%20) hastada intravenöz yoldan uygulandı. İki hastada intramusküler yolla, dört hastada ise rektal yolla ilaç uygulandı. Üç hastada ise ilaçlar iki farklı yoldan (intravenöz ve oral) uygulandı. Hastalardan 19 'una (%17) uygulanan ilaç ya da ilaçlar yeterli sedasyon oluşturmadığı için ek ilaç dozu uygulanması gerekti.

Sedasyon için ilaç verilen 112 hastadan 22'sinde (%20) komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlardan en sık görüleni ise 12 (%54) hastada izlenen bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yakınmalardı. İşlemden üç saat sonra kendine gelmeyen ve kolayca uyandırılmayan hastalar aşırı sedasyon olarak kabul edildi ve bu durum 6 (%27) hastada izlendi. İki hastada uyandıktan sonra ajitasyon izlenirken, 2 hastada ise huzursuzluk ve sürekli ağlama görüldü. Tek ilaç verilerek sedatize edilen 104 hastadan 19'unda (%18) komplikasyon gelişirken birden fazla ilaçla sedatize edilen 8 hastanın 3'ünde (%37) komplikasyon gelişti. Kloralhidrat verilen bir hastada işlem sonrası hipotermi gelişti. Komplikasyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında yaş, ilaç dozu, uyuma süresi, Ramsay Sedasyon Skoru, vital bulgular ve  $SO_2$  bakımından istatistiksel anlamda farksız olduğu görüldü ( $p > 0,05$ ). MRG türü ile hastalarda komplikasyon oluşumu arasında ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Kız ve erkek hastalar arasında komplikasyon gelişimi açısından fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ). İşlem sonrası 24 (%21) hastada hipoksi ve 7 (%6) hastada ciddi hipoksi izlendi. Hipoksi gelişen hastaların %66'sı 1 yaş altındaydı. Sedasyon sonrasında hastaların vital bulguları,  $SO_2$  ve vücut ısıları arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Sedasyon sonrasında SO<sub>2</sub>, vücut ısısı ve vital bulgular arasındaki ilişki.

Değişkenler	SO <sub>2</sub>	Vücut ısısı	DKB	SKB	DSS	KTA
<b>KTA</b>	-0,263**	-0,054	-0,562***	-0,604***	0,787**	
<b>DSS</b>	-0,185	0,004	-0,460***	-0,542***		
<b>Sistolik KB</b>	0,193*	-0,009	0,647**			
<b>Diastolik KB</b>	0,066	0,139				
<b>Vücut ısısı</b>	-0,044					
<b>SO<sub>2</sub></b>						

DKB: diastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, KTA: dakikadaki kalp tepe atımı sayısı, DSS: dakikadaki solunum sayısı, SO<sub>2</sub>: periferik oksijen satürasyonu

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$

Uygulanan ilaç dozu ile MRG kalitesi ( $p < 0,05$ ) ve Ramsay Sedasyon Skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $r = 0,709$ ,  $p < 0,001$ ). Verilen ilaç dozu ile hastaların uyuma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı

negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,407$ ,  $p < 0,001$ ). MRG kalitesi, ilaç dozu, sedasyon skoru ve çeşitli değişkenler arasındaki ilişkisi Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** MRG, Sedasyon ve farklı değişkenler arasındaki ilişkisi.

Değişkenler	MRG kalitesi	Ramsay skoru	Yaş	İlaç dozu <sup>^</sup>	MRG süresi	Ağırlık pers.	Uyuma süresi
<b>MRG kalitesi</b>		0,709***	0,119	0,221*	-0,400***	0,118	0,271**
<b>Ramsay skoru</b>			0,072	0,083	0,453***	0,018	-0,233*
<b>Yaş</b>				-0,061	0,133	0,272**	0,123
<b>İlaç dozu</b>					-0,164	-0,151	-0,407***
<b>MRG süresi</b>						0,154	-0,082
<b>Ağırlık pers.</b>							0,079
<b>Uyuma süresi</b>							

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$

<sup>^</sup> Oral uygulanan kloralhidrat dozu üzerinden hesaplanmıştır.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

## Tartışma

Manyetik rezonans görüntülemenin kapalı ve yüksek gürültülü bir ortamda yapılması hasta ve hekim için çeşitli zorlukları da beraberinde getirmektedir. Sedatize edilmiş ve monitorizasyonu istenen şekilde yapılamamış bir hastaya acil bir durumda yapılacak müdahalenin gecikmesi, hasta için hayati sonuçlara yol açabileceği gibi hekim içinde hem tıbbi hem de hukuki açıdan büyük sorumluluklar doğuracaktır. Yetersiz sedasyon nedeniyle MRG sırasında yaşanan güçlükler ve MRG'nin tekrarlanması maliyeti artırmakta ve aletin verimliliğini azaltmaktadır [2]. Çalışmamızda MRG için sedasyon yapılan çocuklarda antihistaminik ilaçların etkisiz olduğu görüldü. Kloralhidratın da en sık kullanılan ajan olmasına rağmen sedasyon için gereken dozunun ayarlanmasındaki güçlükler nedeniyle %20 oranında yetersiz sedasyon yaptığı saptandı. Çalışmamızda sedasyon yapılan her 5 hastadan birinde komplikasyon görülmüştür. MRG yapılmak üzere sedatize edilen ve MR ünitesine getirilen hastalarımızdan 8'inde (%7) hastaların işlem için yetersiz sedasyon aldıkları tespit edilip çekimleri iptal edilmişti. Sedasyon ile ilişkili en yaygın komplikasyonun gastrointestinal yakınmalar olması ilaçlara bağlı aspirasyon riskini de ortaya koymaktaydı. MRG ile ilgili sedasyonda en sık görülen istenmeyen etkinin %5-15 oranında görülen yetersiz sedasyon olduğu bunun da işlemlerin %3,7'sinde başarısızlığa neden olduğu saptanmıştır [2, 3]. Güncel bir çalışmada MRG için anestezi alan çocuklarda hipotermi riskinin arttığı gösterilmiş olmasına rağmen çalışmamızda sadece bir hastada hipotermi görüldü. Çalışma prosedürlerinin farklı olması ve sedasyon yerine anestezi kullanımının bu duruma yol açtığı düşünüldü [9]. Green ve ark. [10] yaptığı çalışmada ketamin uygulanan 1022 hastada geçici apne, respiratuar depresyon ya da laringospazm gibi yan etkilerin sırasıyla %0,3 ve %0,4 oranında olduğu saptanmıştır. Ketamin alan hastalarımızdan ise sadece birinde işlem sonrası huzursuzluk ve sürekli ağlama dışında yan etki izlenmemiştir. İlaçların uygulanış yollarına göre komplikasyon oranı Ruess ve ark. [11] tarafından yapılan bir çalışmada PO uygulama için %3 için İV uygulama için %3,2 olarak bulunmuştur. Hastalarımızda PO uygulama için komplikasyon oranı %11 olarak izlenirken İV uygulama için %5 olarak

tespit edildi. Sanborn ve ark. [12] tarafından sedasyon uygulanan 16467 hasta üzerinde yapılan çok sayıda sedatiflerin uygulandığı bir çalışmada ise solunum sistemini ilgilendiren ciddi komplikasyon oranı %0,4 olarak bulunmuştur. Hastalarda ciddi kardiovasküler komplikasyon ise izlenmemiştir. Sedasyon için antihistaminiklerin kullanımı etkinliklerinin de düşük olması nedeniyle pediatrik hastalarda önerilmemekle birlikte, anestezi olmayan hekimler tarafından kısa süreli işlemler için kullanılmaktadır [13]. Çalışmamızda da antihistaminik ilaç alan hastaların büyük çoğunluğunda sedasyon yetersiz kalmış ve ek ilaçlar uygulanması gerekmiştir. Hastalarımızın hiçbirinde sıvı, ilaç tedavisi ya da müdahale gerektirecek ciddi kardiyovasküler komplikasyon izlenmemiştir. Malviya ve ark. [14] tarafından yapılan bir çalışmada solunum sistemini ilgilendiren komplikasyon oranının tüm çocuklarda %5,5 oranında görülürken 1 yaş altı bebeklerde bu oranın %10 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ASA III hastalar, erken doğum öyküsü olanlar, gastroözofageal reflüsü olan çocuklar ile konjenital kalp hastalığı olan çocukların sedasyon sonrası entübasyon riskinin arttığı gösterilmiştir [15]. Çalışmamızda oksijen saturasyonunda düşüklük görülen hastaların %66'sının bir yaş altında bebeklerden oluşması bu çalışmanın ortaya attığı tezin doğruluğunu göstermektedir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığını MR işlemi sırasında monitorizasyonun devam ettirilememesidir. Ayrıca sedasyon için kullanılan ajanların çeşitliliği ve sedasyonun derinliğini gösteren bispektral indeks ölçümü yapılamaması da çalışmanın diğer kısıtlılıkları arasındadır.

Sonuç olarak, MRG için sedasyon uygulanan hastalarda çoklu ilaç kullanılması komplikasyon oranını artırmaktadır. Özellikle bir yaşın altındaki hastalarda MRG sedasyonuna bağlı olarak hipoksi diğer yaş grubundaki hastalara oranla daha yaygın görülmektedir. Oral yolla uygulanan sedatif ajanların gastrointestinal irritasyon yapıcı yan etkileri nedeniyle hastalarda aspirasyonu kolaylaştırabileceği akılda tutulmalıdır. Antihistaminiklerin MRG'de sedasyon için uygulanması etkisiz bulunmuştur.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Kaynaklar**

1. Wheeler DS, Jensen RA, Poss WB. A randomized, blinded comparison of chloral hydrate and midazolam sedation in children undergoing echocardiography. *Clin Pediatr* 2001;40:381-387. <https://doi.org/10.1177/000992280104000704>
2. Hubbard AM, Markowitz RI, Kimmel B, Kroger M, Bartko MB. Sedation for pediatric patients undergoing CT and MRG. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:3-6. <https://doi.org/10.1097/00004728-199201000-00002>
3. Malviya S, Voepel-Lewis T, Eldevik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRG and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth* 2000;84:743-748. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013586>
4. Burk NS. Anesthesia for magnetic resonance imaging. *Anesth Clin North Am* 1989;7:707-721.
5. Sury MR, Smith JH. Deep sedation and minimal anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2008;18:18-24. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02379.x>
6. Bracken J, Heaslip I, Ryan S. Chloralhydrate sedation in radiology: retrospective audit of reduced dose. *Pediatr Radiol* 2012;42:349-354. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2279-9>
7. Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996;77:217-222. <https://doi.org/10.1093/bja/77.2.217>
8. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-659. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5920.656>
9. Uludağ, Ö, Kaya R, Tutak A, Doğukan M, Çelik M, Dumlupınar E. Effect of anesthesia applied for magnetic resonance imaging on the body temperature of pediatric patients. *Cureus* 2019;11:e5705. <https://doi.org/10.7759/cureus.5705>
10. Green SM, Klooster M, Harris T, Lynch EL, Rothrock SG. Ketamine sedation for pediatric gastroenterology procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:26-33. <https://doi.org/10.1097/00005176-200101000-00010>
11. Ruess L, O'Connor SC, Mikita CP, Creamer KM. Sedation for pediatric diagnostic imaging: use of pediatric and nursing resources as an alternative to a radiology department sedation team. *Pediatr Radiol* 2002;32:505-510. <https://doi.org/10.1007/s00247-002-0712-9>
12. Sanborn PA, Michna E, Zurakowski D, et al. Adverse cardiovascular and respiratory events during sedation of pediatric patients for imaging examinations. *Radiology* 2005;237:288-294. <https://doi.org/10.1148/radiol.2371041415>
13. Olacke B, Nelson T, Sarvas E, Scott JM. A retrospective study of dosing weight and outcomes for one pediatric dental sedation regimen. *Pediatr Dent* 2018;40:346-351.
14. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists. *Anesth Analg* 1997;85:1207-1213. <https://doi.org/10.1097/00000539-199712000-00005>
15. Kim D, Lee EK, Jeong JS, Gil NS, Hahm TS, Shin YH. Incidence and risk factors of unplanned intubation during pediatric sedation for MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019;49:1053-1061. <https://doi.org/10.1002/jmri.26314>

**Teşekkür:** Teşekkür: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülen bu tez araştırmasına destek olan Radyoloji Anabilim Dalı teknisyen ve doktorlarına teşekkür ederiz. Araştırmanın yürütülmesi için maddi destek ve yardım alınmamıştır.

**Etik onayı:** Etik Kurul onayı alınmıştır.

# Over Kanserli Hastalardaki ERCC1 ve ABCB1 gen polimorfizminin platin ve taksan tedavisine yanıt ile ilişkisi

## Relationship of ERCC1 and ABCB1 gene polymorphisms with response to platinum and taxane therapy in patients with ovarian cancer

Atike Gökçen Demiray, Arzu Yaren, Aydın Demiray, Burcu Yapar Taşköylü, Serkan Değirmencioğlu, Gamze Gököz Doğu, Hakan Akça

Gönderilme tarihi: 02.03.2020

Kabul tarihi: 16.03.2020

### Özet

**Amaç:** Kanser kemoterapisine yanıtta bireysel farklılıkların oluşmasında genetik polimorfizmlerin rolü büyüktür. Gen polimorfizmleri ve mutasyonlar, kombinasyon kemoterapi tedavilerinde, yaygın olarak kullanılan ilaçların metabolizmalarını etkileyebilmektedirler. Bu sebeple, bu polimorfizmlerin belirlenmesinin, birçok kanser türünde, kemoterapiye klinik yanıt ya da kemoterapi ilişkili toksisiteyi öngörmeye etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda bu amaçla over kanseri hastalarında ERCC1 geni C8092A ve T19007C ile ABCB1 (MDR1) geni C3435T tek nükleotit değişiminin platin ve taksan tedavisine yanıtta bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takipli 20 over kanser tanılı hasta dahil edildi. Hastalardan 5ml tam kan alındı. Toplanan tam kanlardan DNA izolasyonu qiagen miniBlood kit kullanılarak elde edildi. Elde edilen DNA'lardan pyrosequencing sistem kullanılarak tek gen değişimi analiz edildi. İstatistik, Statistical Package for Social Sciences version 17 ile hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastalarımızın ortalama yaş değeri 61 yıl idi (alt ve üst sınırlar: 46-73 yıl). Hastalardan 8'i evre 3c ve 12'si evre 4'tü. Histopatolojik olarak, 18'i seröz papiller, 2'si berrak hücreli olarak tanımlanmıştı. ERCC1 geni C8092A değişimi; 14 hastada wild tip iken 6 hastada heterozigot veya mutant, ERCC1 geni T19007C değişimi; 5 hastada wild (yaban tip) iken 15 hastada heterozigot veya mutant olarak saptanmıştır. ABCB1 (MDR1) geni C3435T değişimi; 11 hastada wild iken 9 hastada heterozigot veya mutant olarak analiz edilmiştir. ERCC1 ve ABCB1 geni tek nükleotit değişimi araştırılan 20 hastanın progrese olma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak ERCC1 geni C8092A değişimi wild tip olan hastaların ortalama sağkalım süresi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

**Sonuç:** Gen polimorfizmleri tedaviye yanıtı ön görmede yol gösterici bir belirteç olarak kullanılabilir. Polimorfizmi taşıyan hastaların belirlenmesi klinisyenlerin kemoterapi tedavilerini bireyselleştirmelerine yardımcı olacaktır. Farmakogenetik yaklaşımlı daha fazla hastanın dahil edildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Over kanseri, ERCC1, ABCB1, platin, taksan.

Demiray AG, Yaren A, Demiray A, Yapar Taşköylü B, Değirmencioğlu S, Gököz Doğu G, Akça H. Over Kanserli Hastalardaki ERCC1 ve ABCB1 gen polimorfizminin platin ve taksan tedavisine yanıt ile ilişkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:363-367.

### Abstract

**Purpose:** Genetic polymorphisms play a major role in the individual differences in response to cancer chemotherapy. Gene polymorphisms and mutations can affect the metabolism of commonly used drugs in combination chemotherapy treatments. Therefore, it is thought that the detection of these polymorphisms may be effective in predicting clinical response to chemotherapy or chemotherapy-related toxicity in many types of cancer. In this study, we planned to investigate whether ERCC1 gene C8092A and T19007C and ABCB1 (MDR1) gene C3435T single nucleotide change have an effect on platinum and taxane treatment in ovarian cancer patients.

Atike Gökçen Demiray, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: gokcenakaslan@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4397-5468) (Sorumlu Yazar)

Arzu Yaren, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ayaren@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-1436-8650)

Aydın Demiray, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ademiray@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3343-0184)

Burcu Yapar Taşköylü, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drburcuyapar@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4755-2753)

Serkan Değirmencioğlu, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sdegirmencioğlu@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-1213-2778)

Gamze Gököz Doğu, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ggokoz@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-8142-0362)

Hakan Akça, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: hakca@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-9477-8571)



**Materials and methods:** Twenty patients diagnosed with ovarian cancer were included in our study at Pamukkale University Medical Faculty Medical Oncology Outpatient Clinic. Five ml serum blood was taken from the patients. DNA isolation from collected serum blood was obtained using the qiagen miniBlood kit. Single gene exchange was analyzed using the pyrosequencing system from the DNA obtained. The analyses were carried out using SPSS v17. The results were evaluated within the 95% confidence interval.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The median age of our patients was 61 years. (limits: 46-73 years). Eight of the patients were stage 3c and 12 were stage 4. Histopathologically, 18 were defined as serous papillary and 2 were clear cell. ERCC1 gene C8092A replacement; While 14 patients were wild type, 6 patients had heterozygous or mutant, ERCC1 gene T19007C change; It was wild in 5 patients, and heterozygous or mutant in 15 patients. ABCB1 (MDR1) gene C3435T replacement; It was analyzed as heterozygous or mutant in 9 patients while wild in 11 patients. No statistically significant difference was found between the progression time of 20 patients whose ERCC1 and ABCB1 gene single nucleotide changes were investigated.

However, the median survival time of patients with ERCC1 gene C8092A wild type is significantly higher.

**Conclusion:** Gene polymorphisms can be a biomarker in predicting treatment response. Identifying patients with polymorphism will help clinicians individualize chemotherapy treatments. Large studies are needed, involving more patients with a pharmacogenetic approach.

**Key words:** Ovarian cancer, ERCC1, ABCB1, platin, taxane.

Demiray AG, Yaren A, Demiray A, Yapar Taşköylü B, Değirmencioğlu S, Gököz Doğu G, Akça H. Relationship of ERCC1 and ABCB1 gene polymorphisms with response to platinum and taxane therapy in patients with ovarian cancer. Pam Med J 2020;13:363-367.

## Giriş

Over kanseri gelişmiş ülkelerde 2. en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise 3. sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Jinekolojik kanserler arasında en sık ölüm nedenidir. Tanıda hastaların %75'i evre 3 ve 4 ile başvururlar. Prognoz evre ile ilişkili olup 5 yıllık genel sağkalım erken evre hastalıkta %68-90, ileri evre hastalıkta ise %13-60 arasındadır. Erken evre hastalıkta optimal sitoredüksiyon ile cerrahi ve cerrahi sonrası yüksek riskli hastalarda 3-6 kür adjuvan platin+taksan kombinasyon kemoterapisi, ileri evrede de optimal debulking cerrahi sonrası sistemik kemoterapi önerilmektedir. Over kanserlerinde, optimal cerrahi ve adjuvan paklitaksel karboplatin kemoterapi rejimine rağmen hastaların %70'inde ilk 3 yılda nüks görülmektedir. İkinci ve daha sonraki basamak tedavilerindeki prognoz ve cevap, büyük ölçüde ilk kemoterapideki son dozdan itibaren geçen hastalısız süreye dayanmaktadır. Hastalar platin duyarlı, platin dirençli ve refrakter olarak sınıflandırılmaktadır. Refrakter hastalık ilk seri tedaviye hiç yanıt alınmaması, platin dirençli yanıt alınamaması ya da ilk 6 ay içinde nüks olması, platin duyarlı hastalık ise yanıt alınıp en az 6 ay sonra nüks gelişmemesi olarak tanımlanmaktadır. Nüks saptanan hastalar, multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmelidir. Cerrahiye uygun olabilecek hastalar sitoredüktif ya da palyatif cerrahi operasyonlar açısından

değerlendirilmelidir. Platin duyarlı nüks gelişen hastalara seçilecek tedavi tekrar platin bazlı kemoterapi olmalıdır. Platin dirençli veya refrakter hastalarda optimal tedavi bilinmemektedir. Tek ajan kemoterapileri, kombinasyon kemoterapilerine tercih edilmelidir. Doksetaksel, paklitaksel, oral etoposid, gemsitabin, lipozomal doksorubisin ve topotekan gibi ajanlar verilebilmektedir. Bevacizumabın, tekrarlayan over kanserlerinde progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığı bildirilmektedir. Multiple ardışık kürler halinde kemoterapi alan hastalarda, uygulanan ajanlara bağlı toksisite riski de göz önünde bulundurulmalıdır.

Platin bazlı kemoterapi alan over kanserli hastaların yaklaşık %15-20'si primer platin dirençlidir. Bu hastaların tanımlanması ve daha etkili bir başka tedaviye geçişi over kanserinin mortalitesini azaltabilir. Dirençli hastaları önceden belirleyebilecek güvenli bir biyobelirteç yoktur. Kanser kemoterapisine yanıtta bireysel farklılıkların oluşmasında genetik polimorfizmlerin rolü büyüktür. Gen polimorfizmleri ve mutasyonlar, kombinasyon kemoterapi tedavilerinde, yaygın olarak kullanılan ilaçların metabolizmalarını etkileyebilmektedirler. Belirli bazı polimorfizmler, bazı ilaçların etkinliğinde değişiklik yaratırken, diğer bazıları da bu ilaçların toksisitesini büyük oranda arttırmaktadır [1]. Bu sebeple, bu polimorfizmlerin belirlenmesinin, birçok



kanser türünde, kemoterapiye klinik yanıt ya da kemoterapi ilişkili toksisiteyi öngörmede etkili olabilecekleri düşünülmektedir. ERCC1(Eksizyon Onarımı Çapraz Tamamlama grubu 1) geni C8092A ve/veya T19007C tek nükleotit değişimi ERCC1 geni mRNA yıkım süresini uzatmakta bu durumda platin tabanlı tedavide direnç oluşturarak progresyona neden olmaktadır [2]. ABCB1 (MDR1-çoklu ilaç direnci) geni C3435T tek nükleotit değişimi p-glikoprotein proteini aktif olmasını dolayısıyla ksenobiotik transmembran olan MDR1 üzerinden taksan moleküllerinin hücreden daha hızlı atılmasına yol açmaktadır [3]. Bu durumda progresyona neden olmaktadır. Biz de çalışmamızda bu amaçla nüks platin dirençli over kanseri hastalarında ERCC1 geni C8092A ve T19007C ile ABCB1 (MDR1) geni C3435T tek nükleotit değişiminin platin ve taksan tedavisine yanıtta bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

### Gereç ve yöntem

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takipli 20 gönüllü over kanser tanılı hasta dahil edildi. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onayı alındı. Katılımcı hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastalar tanı sonrasında ilk basamakta platin ve taksan tabanlı kemoterapi almıştı, ve bu esnada ortalama 4 farklı kemoterapi protokolü, her bir kemoterapi protokolünde de ortalama 8 siklus olmak üzere platin temelli tedavi uygulanmıştı. Platin bazlı tedavi sonrası 6 aydan önce olan progresyon (radyolojik) platin direnci olarak tanımlanmış olup bu hastalar çalışmaya alındı. Hastalardan 5ml tam kan alındı. Toplanan tam kanlardan DNA izolasyonu qiagen miniBlood kit kullanılarak elde edildi. Elde edilen DNA'lardan pyrosequencing sistem kullanılarak tek gen değişimi analiz edildi. Hasta verilerine hasta dosyalarından ulaşıldı. İstatistiksel analiz SPSS-17 paket programı ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi.  $P < 0,05$  olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) Kaplan Meier testi ile hesaplandı.

### Bulgular

Hastalarımızın ortanca yaş değeri 61 yıl idi. (alt ve üst sınırlar: 46-73 yıl). Hastalardan 8'i evre 3c ve 12'si evre 4'tü. Histopatolojik olarak,

18'i seröz papiller, 2'si berrak hücreli olarak tanımlanmıştı. ERCC1 geni C8092A değişimi; 14 hastada wild tip iken 6 hastada heterozigot veya mutant, ERCC1 geni T19007C değişimi; 5 hastada wild (yaban tip) iken 15 hastada heterozigot veya mutant olarak saptanmıştır. ABCB1 (MDR1) geni C3435T değişimi; 11 hastada wild iken 9 hastada heterozigot veya mutant olarak analiz edilmiştir.

Gen polimorfizm ile progresyona kadar geçen süre (PFS) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak süreler bakımında ERCC1 geni C8092A wild tip hastalar median 108 haftada progresse olurken heterozigot veya mutant hastalar median 82 haftada progresse olmuşlardır. ERCC1 geni T19007C wild tip hastalar median 195 haftada progresse olurken heterozigot veya mutant hastalar median 68 haftada progresse oldu. ABCB1 (MDR1) geni C3435T wild tip hastalar median 129 haftada progresse olurken heterozigot veya mutant hastalar median 72 haftada progresse olmuşlardır.

Genel sağkalım süresi analizinde ERCC1 geni C8092A wild tip hastalar median sağkalım süresi 274 hafta iken heterozigot veya mutant hastaların 210 haftadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ). ERCC1 geni T19007C wild tip hastalarda median sağkalım süresi 296 hafta iken, heterozigot veya mutant hastalarda 252 haftadır ( $p=0,244$ ). ABCB1 (MDR1) geni C3435T wild tip hastalar median sağkalım süresi 252 hafta iken heterozigot veya mutant hastaların 265 haftadır ( $p=0,618$ ). Median genel sağkalım süresi 259 haftadır.

### Tartışma

ERCC1 ve ABCB1 geni tek nükleotit değişimi araştırılan 20 hastanın progresse olma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak ERCC1 geni C8092A wild tip olan hastaların ortalama sağkalım süresi anlamlı olarak daha fazladır.

ERCC1, DNA onarım prosesindeki temel bir enzimdir. Artan ERCC1 mRNA düzeyleri, pek çok tümör tipinin platin tedavisine direnci ile bağlantılıdır. Bu genin ürettiği enzim, platin tedavisinin hücre DNA'sı üzerinde neden olduğu hasarı tanımlayıp onararak tedaviye karşı dirence yol açar. Bu durum, kolon kanserinde, over kanserinde, mide kanserinde ve Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserinde (KHKDAK)

gösterilmiştir [4]. ERCC1 geni polimorfizmleri sağkalım üzerine etkisi birçok kanser türünde ve birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu sonucun moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalar, ERCC1 mRNA ve protein ekspresyonunun over kanserinde yanıtta bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir [5, 6]. Hatta bazı çalışmalarda da ERCC1'in tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) birçok farklı kanser türü için potansiyel prediktif biyobelirteçler olarak görülmüştür [7]. Platin temelli tedavilerin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar farklılık göstermektedir. Moxley, [8] ERCC1'deki C19007T SNP'nin platin tedavisine yanıtla ilişkili olmadığını bildirdi. Diğer yandan Qi, [9] rs11615'teki CC, CT ve TT frekansının, over kanseri hastalarında platin tedavisine yanıt verenlerle yanıt vermeyenler arasında önemli ölçüde farklı olduğunu bildirdi. Yapılan bir çalışmada ERCC1-C8092A genotipleri, PFS ve OS'de anlamlı iyileşme ile ilişkilendirilmiştir [10]. Yine başka bir çalışmada da C8092A polimorfizmi, optimal rezeke edilen ve platin+taksan verilen over kanserli kadınlarda PFS ve OS'nin bağımsız bir öngörücüsü olarak görülmüştür [11].

ABCB1 (MDR1) geni C3435T tek nükleotid değişimi hücre içine giren taksan gibi etken moleküllerin dışarı atılımını hızlandırmakta ve bu durumda daha erken progrese olmasına yol açmaktadır [12]. Ancak yapılan bir çalışmada ABCB1 gen polimorfizmleri (G2677T / A ve C3435T), ne hastaliksız ne de genel sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır [13]. ABCB1 in kemoterapi tedavisindeki prognostik yerini inceleyen bir araştırmada ABCB1 gen polimorfizmleri ile OS, PFS veya yanıt oranları arasında herhangi bir ilişki için kanıt bulunamadı [14]. Yine bu ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada ise ABCB1 3435TT variantı artmış PFS ve OS ile ilişkilendirmiştir [15].

Sonuç olarak, gen polimorfizmleri tedaviye yanıtı ön görmede yol gösterici bir belirteç olarak kullanılabilir. Polimorfizmi taşıyan hastaların belirlenmesi klinisyenlerin kemoterapi tedavilerini bireyselleştirmelerine yardımcı olacaktır. Farmakogenetik yaklaşımlı daha fazla hastanın dahil edildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Ning Tang, Dan Lyu, Yan Zhang, Haiping Liu. Association between the ERCC1 polymorphism and platinum-based chemotherapy effectiveness in ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Women's Health* 2017;17:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0393-z>
2. Bogush TA, Popova AS, Dudko EA, et al. ERCC1 as a Marker of Ovarian Cancer Resistance to Platinum Drugs. *Antibiot Khimioter* 2015;60:42-50.
3. Peethambaram P, Fridley BL, Vierkant RA, et al. Polymorphisms in ABCB1 and ERCC2 associated with ovarian cancer outcome. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011;2:185-195.
4. Reed E, Larkins TL, Chau CH, Figg WD. DNA repair: ERCC1 nucleotide excision repair platinum resistance. Second edission New York: Springer 2014;333-349.
5. Deloia JA, Bhagwat NR, Darcy KM, et al. Comparison of ERCC1/XPF genetic variation, mRNA and protein levels in women with advanced stage ovarian cancer treated with intraperitoneal platinum. *Gynecol Oncol* 2012;126:448-454. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.05.006>
6. Rubatt JM, Darcy KM, Tian C, et al. Pretreatment tumor expression of ERCC1 in women with advanced stage epithelial ovarian cancer is not predictive of clinical outcomes: a Gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;125:421-426. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.008>
7. De Castro G Jr, Pasini FS, Siqueira SA, et al. ERCC1 protein, mRNA expression and T19007C polymorphism as prognostic markers in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with surgery and adjuvant cisplatin-based chemoradiation. *Oncol Rep* 2011;25:693-699.
8. Moxley KM, Benbrook DM, Queimado L, et al. The role of single nucleotide polymorphisms of the ERCC1 and MMS19 genes in predicting platinum-sensitivity, progression-free and overall survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:377-382. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.054>
9. Qi BL, Li Y, Wang N, Zhou RM, Hu P, Kang S. Polymorphisms of ERCC1 gene and outcomes in epithelial ovarian cancer patients with platinum-based chemotherapy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013;48:847-852.
10. Li Y, Hu P, Cao Y, Wang GY, Wang N, Zhou RM. Predicting the outcome of platinum-based chemotherapies in epithelial ovarian cancer using the 8092C/A polymorphism of ERCC1: a meta-analysis *Biomarkers* 2014;19:128-134. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.882414>

11. Kang S, Ju W, Kim JW, et al. Association between excision repair cross-complementation group 1 polymorphism and clinical outcome of platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer *Exp Mol Med* 2006;38:320-324. <https://doi.org/10.1038/emm.2006.38>
12. Johnatty SE, Beesley J, Gao B, et al. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and ovarian cancer progression and survival: a comprehensive analysis from the Ovarian Cancer Association Consortium and The Cancer Genome Atlas. *Gynecologic Oncology* 2013;131:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.107>
13. Yin B, Lu P, Liang J, et al. The ABCB1 3435C>T polymorphism influences docetaxel transportation in ovarian cancer. *J Int Med Res* 2019;47:5256-5269. <https://doi.org/10.1177/0300060519870354>
14. Grimm C, Polterauer S, Zeillinger R, et al. Two multidrug-resistance (ABCB1) gene polymorphisms as prognostic parameters in women with ovarian cancer. *Anticancer Res* 2010;30:3487-3491.
15. Björn N, Jakobsen Falk I, Vergote I, Gréen H. ABCB1 Variation Affects Myelosuppression, Progression-free Survival and Overall Survival in Paclitaxel/Carboplatin-treated Ovarian Cancer Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:277-287. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12997>

11-14 Ekim 2018 tarihleri arasında Antalya Belek Ela Quality Resort Otel'de düzenlenen 2.Ulusal Ürogenital Kanserler Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

**Etik onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 30.10.2018 tarih ve 20 sayılı kurul toplantısında onay alınmıştır.



## Endometriosis at the incision site after cesarean procedure

### Sezaryen sonrası kesi yerinde saptanan endometriozisler

Aylin Hande Gökçe, Atakan Özkan, Feridun Suat Gökçe

Gönderilme tarihi: 03.01.2020

Kabul tarihi: 23.03.2020

#### Abstract

**Purpose:** The detection of endometrial glands and endometrial stroma outside the uterus is called endometriosis. In our study, patients diagnosed with endometriosis after cesarean section, the effects of number of previous cesarean sections, endometriosis size, age and time after cesarean were investigated.

**Materials and methods:** Patients who were operated in our clinic after cesarean between January 2012 and December 2018 and diagnosed as endometriosis were investigated retrospectively. The age, number of previous cesarean sections, time of diagnosis after a cesarean section and endometriosis dimensions of the patients were recorded. The patients were divided into Group 1 with 9 patients with a mass on the right side of the midline and group 2 with 12 patients on the left.

**Results:** Between the two groups; there were no significant differences in terms of age, previous cesarean section numbers, time to cesarean diagnosis and endometriosis size ( $p=0.795$ ,  $p=0.655$ ,  $p=0.432$ , and  $p=0.434$ , respectively). Pain was present in 90% of the cases, and mass in 86%. The majority of cases were detected after the first cesarean section, namely on average  $14.9\pm 6.8$  months.

**Conclusion:** In the diagnosis of patients presented with pain and/or mass complaints in the sub-navel region after a cesarean section, the diagnosis of endometriosis should definitely be kept in mind. In our study, the cases of endometriosis were found more to the left of the midline however the diagnosis and treatment were the same.

**Key words:** Endometriosis, incisional hernia, hematoma, abdominal pain.

Gokce AH, Ozkan A, Gokce FS. Endometriosis at the incision site after cesarean procedure. Pam Med J 2020;13:369-372.

#### Özet

**Amaç:** Endometrial glandların ve endometrial stromanın uterus dışında saptanmasına endometriozis denir. Çalışmamızda sezaryen sonrası endometriozis tanısı alan olgularda; sezaryen sayısı, endometriozis boyutu, yaş ve sezaryen sonrası geçen sürenin etkileri araştırıldı.

**Gereç ve yöntem:** Kliniğimizde 2012 Ocak-2018 Aralık ayı arasında sezaryen sonrası oluşan kitle nedeniyle ameliyat edilip patolojik olarak endometriozis tanısı konulan olgular retrospektif olarak araştırıldı. Hastaların; yaş, önceki sezaryen sayısı, sezaryen sonrası tanıya kadar geçen süre ve endometriozis boyutları kayıt edildi. Hastalar, kitlesi orta hattın sağında olan 9 olgu grup 1, solunda olan 12 olgu ise grup 2 olarak ayrıldı.

**Bulgular:** İki grup arasında; yaş, önceki sezaryen sayısı, sezaryen sonrası tanıya kadar geçen süre ve endometriozis boyutu açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,795$ ,  $p=0,655$ ,  $p=0,432$ ,  $p=0,434$ ). Olguların 90%'ında ağrı, 86%'sında ise kitle şikâyeti mevcuttu. Olguların çoğunluğu ilk sezaryen sonrası, ortalama  $14,9\pm 6,8$  ay sonra saptandı.

**Sonuç:** Sezaryen sonrası göbek altı bölgede ağrı ve/veya kitle şikâyeti ile başvuran hastaların tanısında endometriozis tanısı mutlaka akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda endometriozis olguları orta hattın solunda daha fazla saptanmakla birlikte tanı ve tedavi hepsinde aynıdır.

**Anahtar kelimeler:** Endometriozis, insizyonel herni, hematoma, karın ağrısı.

Gökçe AH, Özkan A, Gökçe FS. Sezaryen sonrası kesi yerinde saptanan endometriozisler. Pam Tıp Derg 2020;13:369-372.

Aylin Hande Gökçe, Ass. Prof. Prof., Istanbul Atlas University Medical Faculty, General Surgery, Istanbul, Turkey e-mail: ahgokce79@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1908-2889) (Corresponding Author)

Atakan Özkan, Ass. Prof., Istanbul Atlas University Medical Faculty, General Surgeon. Istanbul, Turkey, e-mail: atakancerrah34@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1729-3148)

Feridun Suat Gökçe, Surgeon Balıklı Rum Hospital, General Surgery, Istanbul, Turkey, e-mail: fsgokce70@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8597-5787)



## Introduction

The detection of endometrial glands and endometrial stroma outside the uterus is called endometriosis [1]. It has been known since the 1900's that endometrial tissue may exist outside the uterus [2]. The location of endometriosis is usually ovarian, peritoneum and pelvis [3]. Numerous theories have been put forward regarding the development of endometriosis. These theories include retrograde menstruation, metaplasia, venous-lymphatic metastasis, and mechanical implantation into the incision scar during surgery. As the most common operations leading to endometriosis the following can be noted, namely hysterectomy, cesarean, amniocentesis and episiotomy [3]. Patients with endometriosis occurring under the Phannenstiel incision scar most frequently are presented with painful mass complaints [4]. These cases should be differentiated particularly from the incisional hernia. In our study, cases with endometriosis under phannenstiel incision after cesarean were investigated. These cases should be differentiated from hernia in formation etiology. Our goal was to determine the importance of age, number of previous cesarean sections and how long the findings appeared after the cesarean surgery.

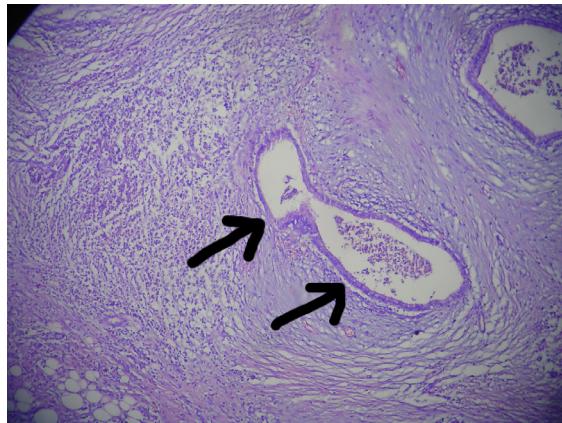
## Materials and methods

This study was conducted in accordance with the recommendations of the Helsinki Declaration, which organizes biomedical researches made on humans. Patients who were operated in our clinic after the cesarean section between January 2012 and December 2018 and whose pathological diagnoses were endometriosis were retrospectively investigated. The ethics committee approval was obtained for our study, which is a retrospective cohort (KA EK-50-Decision No: 1930). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Masses consisting of multiple pregnancies, those with gynecological surgery, collagen tissue disease, and non-endometriosis causes were excluded from our research. Included in the study were patients who developed a post-cesarean incision site, had histopathology endometriosis and had performed a preoperative ultrasonography. In our clinic, the masses of the patients with a mass under the

scar location after a cesarean section were divided into group 1 to the right of the midline and group 2 to the left. The dimensions of the superficial tissue ultrasonography results of the mass were compared. The largest diameter size in measurements was accepted. The ages of the cases, how many cesarean cases were performed before and how long after the last cesarean section were investigated and compared.

The masses were removed during surgery with the surrounding tissue. The part from the operation was examined histopathologically. The preparations were stained with hematoxylin eosinophil dye. In thin sections, there is a lesion consisting of functional endometrial glands and scattered components containing ectopic endometrium, which are accompanied by dense stromal desmoplasia among the striped tissue. Endometrium glands contain old and new hemorrhages in place (Figure 1).



**Figure 1.** Microscopic view of endometriosis stained with hematoxylin eosinophil stain at 10x10 or 40x10 magnification.

## Statistical analysis

Statistical data were analyzed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Windows, version 22.0) program. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normal distribution for continuous variables. Continuous variables showing normal distribution Student t test was applied and on the other hand continuous variables that did not show normal distribution were compared using Mann-Whitney U test. Continuous variables were expressed as mean and standard



deviation. Chi-square test was used to compare categorical variables. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

32 cases were included in the study. Three of these cases were excluded from the study on multiple pregnancies, two on lipoma, six on hematoma. The study was continued with 21 cases. According to ultrasonography results, endometriosis was divided into 9 cases (group 1) on the right of the midline and 12 cases (group 2) on the left. The mean age of group 1 was  $28.9 \pm 3.8$  years and that of group 2 was  $29.3 \pm 3.8$  years, and there was no statistically significant difference between the two groups ( $p=0.795$ ).

The reason for admission to the outpatient clinic of the cases was painful mass under incision scar in 16 (76%), only pain in 3 (14%) and only mass in 2 (10%). Thirteen of the cases in our study were after the first cesarean section, 6 were after the second cesarean section and two were the ones with endometriosis after the third cesarean section. There was no statistically significant difference in terms of the number of cesarean sections by location ( $p=0.655$ ).

It was assessed that the patients admitted to the outpatient clinic were at the earliest 6 months and at the latest 28 months after cesarean section due to mass and / or pain under the scar. The average application period was  $14.9 \pm 6.8$  months. There was no statistically significant difference between group 1 and group 2 in terms of the time to apply to the outpatient clinic ( $p=0.432$ ).

When the dimensions of the mass under the cesarean scar according to the ultrasonography result are compared the average size was found to be 27.6 millimeters. The smallest mass size was 12x16 millimeters, and the largest mass size was 48x35 millimeters. There was no statistically significant difference in terms of size according to the location ( $p=0.434$ ).

In all cases, the incision was made on the mass under general anesthesia and the rectus muscle was reached, and the mass was removed with the surrounding healthy tissue and was closed primarily. No complication was detected other than wound infection in one patient after the operation.

## Discussion

Most of the endometriosis detected in the abdominal wall is related to the previous operations of the patient. Cesarean and hysterectomy are the most common of these surgeries [5]. In studies, the rate of detection of abdominal wall endometriosis after cesarean has been reported between 0.2-1.96% [5, 6]. In our study, all cases were after cesarean sections. In their study, Pas et al found the mean age of the cases where they detected endometriosis under cesarean scar as 33.4 [7]. In our study, we found the mean age as younger as 28.9 in group 1 and 29.3 in group 2. This situation may be attributed to the earlier average gestational age in our country.

When the complaints of the patients were investigated, Ding et al stated that 65% of the patients had pain [8], and Francica et al. [9] reported a mass under the scar in 80% and reported an average size of 18.2 millimeters [9]. In our study, 90% of cases had pain and 86% had mass. In other words, pain and mass complaints were higher in patients who underwent surgery with the diagnosis of endometriosis under the scar compared to the literature review. In our study, this was attributed to the average size of the masses being 27.6 millimeters, that is, after they reached a larger diameter than the literature.

In the literature, there are detection times ranging from 9.6 to 28.7 months after cesarean delivery [7, 9, 10]. In our study, this time was  $14.9 \pm 6.8$  months on average. The time between cesarean section and endometriosis detection is compatible with the literature.

Two parameters that make a difference to our study, which could not be found when the literature research was conducted, were investigated. One of these parameters is that endometriosis detected under the scar is detected more to the left of the midline. Another parameter is the detection of the majority of endometriosis cases after the first cesarean section. As a result, it was thought that as the number of cesarean increases, the rate of fibrosis tissue increases and it may be difficult to attach endometrial tissue to the anterior abdominal wall.

In conclusion females with pain and/or mass complaints under their caesarean section scar, particularly in the masses that grow and shrink with menstrual cycles endometriosis should be considered. In cases with a mass pre-diagnosed scar, endometriosis may also occur apart from causes such as hematoma and lipoma. In cases where a fine needle aspiration biopsy is performed in patients with endometriosis, implantation is a possibility. In case the diagnosis is incisional hernia, intestinal injury can be done by biopsy. Consequently, when there is a mass under the scar a fine needle aspiration or true cut biopsy should be avoided as much as possible.

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

## References

1. Barlas D, Bozkurt S, Kaya MA, Çelik F. Rektus abdominus kası yerleşimli skar endometriyozisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16:371-372.
2. Gordon CW, Singh KB. Cesarean scar endometriosis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;42:89-95. <https://doi.org/10.1097/00006254-198902000-00003>
3. Hekimoğlu L, Tatlıkazan S. Incisional endometriosis after caesarean section: a case report. *Türk Aile Hek Derg* 2013;17:23-25. <https://doi.org/10.2399/tahd.12.40085>
4. Tatlı F, Gozeneli O, Uyanikoglu H, et al. The clinical characteristics and surgical approach of scar endometriosis: a case series of 14 women. *Bosn J of Basic Med Sci* 2018;18:275-278. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2018.2659>
5. Khachani I, Adib AF, Bezaad R. Cesarean scar endometriosis: an uncommon surgical complication on the isce? Case report and literature review. *Hindawi Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2017;1-4. <https://doi.org/10.1155/2017/8062924>
6. Zhangand J, Liu X. Clinicopathological features of endometriosis in abdominal wall—clinical and analysis of 151 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016;43:379-383.
7. Pas K, Joanna SM, Renata R, Skręt A, Barnas E. Prospective study concerning 71 cases of caesarean scar endometriosis (CSE). *J Obstet Gynaecol* 2017;37:775-778. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1305333>
8. Ding Y, Zhu J. A retrospective review of abdominal wall endometriosis in Shanghai, China. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121:41-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.11.011>
9. Francica G. Reliable clinical and sonographic findings in the diagnosis of abdominal wall endometriosis near cesarean section scar. *World Journal of Radiology* 2012;4:135-140. <https://doi.org/10.4329/wjr.v4.i4.135>
10. Mistrangelo M, Gilbo N, Cassoni P, Micallef S, Faletti R, Miglietta C, et al. Surgical scar endometriosis. *Surg Today* 2014;44:767-772. <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0459-3>

**Ethics committee approval:** The study protocol was approved by Clinical Research Ethics Committee (2011-KAEK-50- Decision No).

## Üç yaş ve öncesi konuşma gecikmesi nedeniyle çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuran çocukların tanı ve klinik özelliklerine ilişkin bir izlem çalışması

*A follow-up study on the diagnostic and clinical features of 3 years old and younger children presenting to child psychiatry outpatients with speech delay*

Bürge Kabukçu Başay, Damla Tezer

Gönderilme tarihi: 23.03.2020

Kabul tarihi: 07.04.2020

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızın amacı 3 yaş ve öncesinde çocuk psikiyatrisi polikliniklerine konuşma gecikmesi şikayeti ile başvuran çocukların mevcut dil gelişimi ve konuşma durumlarını değerlendirmektir. Ayrıca çocukların bu süreçte aldıkları tanıların belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmada, 01.01.2018-30.06.2018 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuran 0-3 yaş arası çocukların (n=179) bilgilerinin değerlendirildiği önceki bir retrospektif dosya tarama çalışmasına ait veriler kullanılmıştır. Bu çocuklar arasından konuşma gecikmesi şikayeti olan 79 (%44,1) çocuğun ebeveynlerine ait telefon numaraları sistem kayıtlarından araştırılmıştır. Ulaşılabilen 59 çocuğun ebeveyni ile çocukların dil gelişimi, konuşma ve sosyal etkileşimlerine yönelik 2 yıl sonraki mevcut durumları, süreç içerisinde aldıkları tanı ve eğitsel müdahaleler hakkında bilgi edinilmesi amacıyla yarı-yapılandırılmış telefon görüşmeleri yapılmıştır. Çalışma bulguları tanımlayıcı istatistik ile sunulmuştur.

**Bulgular:** Elli dokuz çocuktan 11'inde (%18,6) otizm spektrum bozukluğu, 12'sinde (%20,3) genel gelişimsel gecikme ve 11'inde (%18,6) iletişim bozukluğu tanısı (dil bozukluğu n=6, %10,2; konuşma sesi bozukluğu n=5, %8,5) saptanmıştır. 25 (%42,4) çocuğun herhangi bir tanı almadığı ve dil gelişimlerinin ortalama gelişim düzeyini yakaladığı anlaşılmıştır. 25 (%42,4) çocuğa süreç içerisinde eğitsel destek alma amacıyla sağlık kurulu raporu çıkarılmıştır. 30 (%57,6) çocuk özel eğitim almaktadır.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, okul öncesi yaş döneminde konuşma gecikmesi şikayeti ile çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuran çocuklara ek bir tanının çoğunlukla eşlik ettiğini göstermiştir. Bu nedenle konuşma gecikmesi olan çocuklar, ihmal edilmeden yakından izlenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Dil bozuklukları, dil gecikmesi, çocuk, okul öncesi.

Kabukçu Başay B, Tezer D. Üç yaş ve öncesi konuşma gecikmesi nedeniyle çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuran çocukların tanı ve klinik özelliklerine ilişkin bir izlem çalışması. Pam Tıp Derg 2020;13:373-384.

### Abstract

**Purpose:** The aim of our study was to evaluate the current language development and speech status of 3 years old and younger children who admitted to child psychiatry outpatient clinics with a complaint of speech delay. It is also aimed to determine the given diagnoses to those children during this process.

**Materials and methods:** In the study, data from a previous retrospective study that evaluated the information of 0-3 years old children (n=179) who admitted to a University Hospital child psychiatry outpatient clinics between 1.1.2018 and 30.6.2018 was used. Among these children, 79 (44.1%) children with complaints of speech delay were investigated from the system records to find out their parents' telephone numbers. Semi-structured telephone interviews were made with the accessible parents of 59 children to obtain information about the current status of children after two years. Language development, speech and social interactions, diagnoses they received meanwhile, and educational interventions were evaluated. The findings of the study are presented with descriptive statistics.

**Results:** Eleven (18.6%) children were diagnosed with autism spectrum disorder, 12 (20.3%) children were diagnosed with general developmental delay, and 11 children were diagnosed with (18.6%) a communication disorder (language disorder n=6, 10.2%; speech sound disorder n=5, 8.5%). 25 (42.4%) children did not receive any diagnosis, and their language development caught up with an average developmental level. In the process, 25 (42.4%) children received a health board report to receive educational interventions. 30 (57.6%) children are in special education.

**Conclusion:** The results of our study showed that children who applied to child psychiatry outpatient clinics with a speech delay in pre-school age are likely to receive a psychiatric diagnosis in the follow-up. These children should be monitored closely without neglect.

Bürge Kabukçu Başay, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: burgekabukcu@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-4124-2340) (Sorumlu Yazar)

Damla Tezer, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: damlaoantdr@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4778-6947)

**Key words:** Language disorders, language delay, child, preschool.

Kabukçu Başay B, Tezer D. A follow-up study on the diagnostic and clinical features of 3 years old and younger children presenting to child psychiatry outpatients with speech delay. Pam Med J 2020;13:373-384.

## Giriş

Çocuğun gelişim dönemine paralel bir şekilde dil gelişim safhalarını göstermemesi ya da konuşmasının yaşlılarından geri kalması durumunda konuşma gecikmesi düşünülür [1]. Konuşma gecikmesi, sıklıkla bilişsel gelişimde gecikme, yaygın gelişimsel bozukluk (otizm, atipik otizm) tanılarına eşlik edebileceği gibi, maturasyonel (late talkers) de olabilir ve bir süre sonra bu çocuklar yaşlılarını yakalar. Bir kısım çocukta da dil bozukluğu ya da fonolojik bozukluk gibi sesleri çıkarmaya yönelik güçlükler görülür [2-4].

Patolojik dil gelişim gecikmesi ile maturasyonel dil gecikmesini ayırt etmek her zaman kolay değildir [5]. Her ne kadar, maturasyonel dil gecikmesi olan çocukların birçoğunun izlemde yaşlılarını yakaladığı belirtilse de [2, 5]; bu çocukların bir kısmında otizm spektrum bozukluğu (OSB) veya zihinsel engellilik ya da işitme kaybı riski vardır ve de dil bozuklukları ile ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Bu nedenle, konuşma gecikmesi olan tüm çocuklar kulak burun boğaz (KBB), çocuk nörolojisi ve çocuk psikiyatrisi bölümlerince klinik olarak değerlendirilmelidir [5]. Beklenen dil gelişiminde aksamalar varsa, örneğin bir çocuk, yaşamın ilk 12 ayında babıldamaya başlamadı ise, 18 aya kadar basit yönergeleri anlamıyor ve tepki vermiyorsa, 2 yaşa kadar anlamlı kelimeleri yoksa, 3 yaşında cümle kurmuyorsa ve 4-5 yaş civarında basit öyküler anlatamıyorsa ayrıntılı değerlendirme gereklidir [5].

Konuşma gecikmesinin altın standart bir tanımı olmaması [6] ve çalışmalar arası metodolojik farklılıklardan dolayı konuşma gecikmesinin yaygınlığını araştıran çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir [5, 7]. Okula başlama yaşı geldiğinde çocukların %6-7'sinde konuşma ve dil gelişiminde gecikme olduğu bilinmektedir [4, 8]. Amerika Bileşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada 6 yaşındaki çocukların %3,8'inde konuşma gecikmesi bulunmuştur [9]. Pediatri polikliniklerine başvuran 1-12 yaş arası çocukların tarandığı bir çalışmada ise konuşma

ve dil gecikme yaygınlığı %2,53 olarak rapor edilmiştir [10]. Okula başlama yaşına ulaşıldığında halen devam etmekte olan dil gelişim gecikmesinin uzun vadede akademik, toplumsal ve psikiyatrik alanda güçlüklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [4, 11, 12]. Bununla birlikte prognozla ilgili bilgilerin tutarlı olmadığı, gidişatı yordamaya dair belirleyicileri tanımlamanın kolay olmadığı ve çalışmalar arası çelişkili sonuçlar olduğu da vurgulanmıştır [5, 13].

Okul öncesi yaş grubu, çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuruların daha az bir kısmını oluşturmaktadır. Bu yaş grubundan çocukların başvuru sebeplerini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Hooks ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bu yaş grubundaki olguların %58'inin aileleri tarafından gelişimsel gecikme kuşkusuyla getirildiği bildirilmiştir [14]. Bizim kliniğimizde yapılan bir geriye dönük dosya tarama çalışmasında 0-3 yaş grubunda en sık çocuk psikiyatrisi polikliniği başvuru yakınmasının konuşma gecikmesi olduğu ve bu yaş grubundaki tüm başvuruların %44,1'inde bulunduğu görülmüştür [15]. Türkiye'de yapılmış başka bir çalışmada da okul öncesi yaş grubu çocuklarda çocuk psikiyatrisi polikliniklerine en sık başvuru nedeninin çok benzer bir oranla (%43,5) konuşma gecikmesi olduğu rapor edilmiştir [16]. Bu çocukların ilerleyen dönemde ne kadarının dil gelişimi açısından yaşlılarını yakalayabildiği, ne kadarının psikiyatrik bir tanı aldığı ve bu tanıların neler olduğunun belirlenmesi bu çocuklarımızın uzun vadedeki seyirleri hakkında bilgi edinme ve onları daha iyi anlamak adına önemlidir. Böylelikle, okul öncesi yaş grubunda konuşma gecikmesi olan çocuklarımızın izlem ve tedavilerini daha sağlıklı sürdürebilmek, ailelere uygun psikoeğitim ve tutum önerileri verebilmek, prognoz açısından risk altında olan çocukları daha kolay fark edebilmek ve gereğinde terapi ve eğitsel destek almak amacıyla yönlendirebilmek mümkün olacaktır.

Buradan yola çıkarak bu çalışmada, bir üniversite hastanesi çocuk psikiyatrisi polikliniklerinde 6 aylık süre içerisinde değerlendirilmiş olan 3 yaş ve daha küçük yaşta



olan çocuklar arasından konuşma gecikmesi şikayeti ile başvuran çocukların ailelerine yeniden ulaşılmaması ve aradan geçen 2 yıllık süre sonrasında çocukların dil gelişimi, konuşma ve sosyal etkileşimlerine yönelik mevcut durumları, süreç içerisinde aldıkları olası tanılar ve eğitsel tedaviler hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve yöntem

Çalışma kapsamında, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Poliklinikleri'ne 01.01.2018-30.06.2018 tarihleri arasında başvurmuş olan 0-3 yaş arası çocukların başvuru sebeplerinin değerlendirildiği 2018 yılında gerçekleştirilmiş olan çalışmanın verilerinden yararlanılmıştır [15]. Bu çalışmada, sistem kayıtları geriye dönük olarak taranmış ve belirtilen tarihler arasında 179 çocuğun polikliniklerimize getirildiği ve bunların 79'unda (%44,1; 1-3 yaş aralığında) konuşma gecikmesi yakını olduğu; bu yakınının bu yaş grubunda en sık görülen başvuru sebebi olduğu anlaşılmıştır. Bu çocukların bir kısmı takiplerini sürdürmüş, bir kısmı da olağan akış içerisinde kontrole gelmeyi çeşitli nedenlerle bırakmıştır. Mevcut çalışmada, ilk değerlendirmenin üzerinden ortalama 2 yıl geçmesinin ardından çocukların şu anki durumlarının araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla, 79 çocuğun ailelerine ait iletişim numaraları sistem kayıtlarından taranmış ve sistemden 70 ailenin telefon numarası tespit edilebilmiştir (diğer 9 numaranın artık kullanılmadığı anlaşılmıştır). Belirlenen numaralar telefon ile aranmış, 11 ailenin telefonu açmaması nedeni ile toplamda 59 (%74,7 ulaşım oranı) aileye ulaşılmıştır. Çalışmanın ve görüşmenin amacının açıklanmasının ardından gönüllükleri sorulmuş, tüm aileler telefon görüşmesi yapmakta istekli olmuşlardır. Buna göre 59 çocuğun anne veya babası ile yarı-yapılandırılmış bir telefon görüşmesi yapılmıştır. Çalışmamız metodolojik olarak ilk poliklinik başvurularındaki klinik özelliklerini bildiğimiz çocukların 2 yıl sonraki durumlarının ebeveyn bildirimlerine dayalı ve kesitsel olarak değerlendirildiği bir izlem (follow-up) araştırmasıdır.

Görüşmelerde olguların mevcut konuşma ve toplumsal iletişim durumlarına ve tanılarına yönelik bilgiler edinilmiş ayrıca izlem içerisindeki aldıkları eğitsel destek ve tedaviler sorgulanmıştır. Görüşmeler,

önceden belirlenmiş sorular üzerinden yarı-yapılandırılmış şekilde yapılmıştır. Görüşme soruları şunlardır: 1) Konuşması yaşitlarıyla aynı seviyede mi, gecikme var mı? 2) Cümle kurma var mı?/ Kaç kelimeli cümle?/ Tekli kelime var mı?/ Konuşulanı anlar mı? 3) Söyledikleri başkaları tarafından anlaşılır mı? Çıkaramadığı sesler var mı (konuşma sesi bozukluğu)? 4) Verilen komutu anlayıp yerine getirebilir mi? 5) Göz teması var mı? 6) İsmi seslenildiğinde bakar mı? 7) Yaşitlarıyla karşılıklı oyun oynar mı? 8) Takıntıları, tekrarlayıcı davranışları var mı? 9) Anlama, kavrama yaşına uygun mu, gecikme var mı (bilişsel gecikme)? 10) Hekim tarafından konulmuş olan bir tanısı var mı? Varsa nedir? 11) Sağlık kurulu raporu var mı? 12) Özel eğitim alıyor mu? Alıyorsa ne amaçla (genel gelişimsel gecikme/ konuşma terapisi/ otizm spektrum bozukluğu) 13) Kreşe gidiyor mu? 14) KBB/ nöroloji değerlendirmesi var mı? 15) Bilinen tıbbi bir hastalık var mı? İşitme kaybı, nörolojik hastalık vb. var mı? 16) Ailede geç konuşan başka kişi var mı?

Görüşmeler 5 ila 10 dakika aralığında sürmüş, tüm ebeveynler görüşmeye koopere olabilmemiş, sorulan soruları anlayarak uygun yanıtlar vermişlerdir. Tüm görüşmeler aynı kişi tarafından yapılmış, böylece değerlendirmeler arası farklılığın önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Ailelerden alınan bilgiler, üniversite hastanesi çocuk psikiyatrisi bölümünde izlemine sürdüren ve/veya KBB ve çocuk nörolojisi kontrolleri yine aynı hastanede yapılmış olan çocuklarda, sistem kayıtlarındaki verilerle de karşılaştırılmış; ailelerin verdikleri bilgilerin tutarlı olduğu anlaşılmıştır.

Çalışma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Çalışma bulguları tanımlayıcı istatistik kullanılarak ortalama, standart sapma (SS), sayı (n) ve oran şeklinde sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher'in Exact Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

## Bulgular

### İlk başvuruya ait bulgular

79 kişinin yaş ortalaması yıl olarak 2,24 (SS=0,62, min=1, maks=3 yaş); ay olarak 32,72 (SS=6,48, min=12, maks=44 ay) bulunmuştur. Olguların 16'sı (%20,3) kız, 63'ü (%79,7) erkektir.

İlk başvuru sırasındaki değerlendirmelere göre (n=79) hastaların ön tanı ve tanıları incelendiğinde, 3 (%3,8) çocuğa genel gelişimsel gecikme (GGG), 10 (%12,6) çocukta otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanıları konularak özel eğitim alması amacıyla sağlık kuruluna yönlendirilmiştir. 24 (%30,4) çocuk da GGG ve/veya OSB belirtileri açısından yakın poliklinik izlemine alınmıştır. Diğer 42 (%53,2) çocuk ise dil gelişiminde gecikme açısından önerilerle takibe alınmıştır. Alınan anamneze göre 79 çocuğun 48'inde (%60,8) uyaran düzeyi yetersiz bulunmuş, 50'sinin (%63,3)'de yoğun şekilde ekran (tv, tablet, cep telefonu) maruziyeti olduğu düşünülmüş ve bu yönde öneriler verilmiştir. Ayrıca kreşe gidebilme imkanı ve uygunluğu olan 40 (%50,6) çocuğun kreşe başlatılması önerilmiştir.

Çalışma kapsamında ailelerine telefonla ulaşılan 59 çocuğun ilk başvuru zamanındaki durumları incelendiğinde ise o zamanki yaş ortalamalarının yıl olarak 2,25 (SS=0,63, min=1, maks=3 yaş) yıl olduğu; ay olarak da 32,76 (SS=6,31, min=12, maks=44 ay) ay olduğu görülmüştür. Olguların 13'ü (%22) kız, 46'sı (%78) erkektir.

Bu çocukların ön tanı ve tanıları bakımından değerlendirme yapıldığında, 3 (%5,1) çocuğun o dönemde GGG, 7 (%11,9) çocuğun da OSB tanıları aldığı ve özel eğitim almak amacıyla sağlık kuruluna yönlendirildiği anlaşılmıştır. 16 (%27,1) çocuk GGG ve/veya OSB belirtileri açısından yakın poliklinik izlemine alınmıştır. Diğer 32 (%54,2) çocuğa da dil gelişiminde gecikme açısından öneriler verilerek takibe alınmıştır. Anamnez bilgilerine göre 59 çocuğun 34'ünün (%57,6) uyaran düzeyi yetersizdir, 36'sının (%61,0) da yoğun şekilde ekran (tv, tablet, cep telefonu) maruziyeti olduğu

düşünülmüş ve bu yönde öneriler verilmiştir. Ayrıca kreşe başlama imkanı olan 33 (%55,9) çocuk için bu yönde öneride bulunulmuştur (Tablo 1).

### 2 yıl sonraki mevcut duruma ait bulgular

Çalışma kapsamında iletişim bilgileri üzerinden ulaşılarak aileleri ile telefon görüşmesi yapılan 59 çocuğun şu anki yaş ortalaması yıl olarak 4,31 (SS=0,62, min=3, maks=5 yaş); ay olarak 56,36 (SS=6,55, min=36, maks=66 ay) bulunmuştur.

Çocukların 25'inin (%42,4) dil gelişim düzeylerinin yaşitlarını yakaladığı, 34'ünün (%57,6) ise halen daha dil gelişiminde gecikme ve/veya konuşmada sesleri çıkarmada güçlük yaşadığı anlaşılmıştır. Konuşma miktarı açısından elde edilen bilgilere göre çocukların 30'u (%50,8) 3 kelimeli ve fazlası olacak şekilde cümle kurabilmekte, 14'ü (%23,7) iki kelimeli cümle kurabilmekte, 15'i (%25,4) ise cümle kuramamakta ancak anlamlı kelimeler çıkarabilmektedir. Ulaşılan çocuklar arasından anlamlı kelimesi olmadığına dair bilgi edinilen çocuk olmamıştır. Yine ailelerden elde edilen bilgilere göre, 40 (%67,8) çocuğun konuşması başkaları tarafından anlaşılabilirken, 19 (%32,2) çocuğun konuşmasını başkaları rahat bir şekilde anlayamamaktadır.

Çocukların tanıları sorgulandığında ise, OSB veya GGG kuşkusu veya ön tanısıyla yakın izleme alınan 16 çocuktan 13 (%81,2) çocuğun OSB veya GGG tanısı aldığı, böylece toplamda çocukların 11'inin (%18,6) süreç içerisinde OSB tanısı, 12'sinin (%20,3) GGG'si olduğu; dil gelişiminde gerilik nedeniyle izleme alınan 33 çocuktan da 11'inin (%33,3) dil bozukluğu veya konuşma sesi bozukluğu tanısı aldığı (6 çocukta (%10,2) dil bozukluğu, 5 çocukta (%8,5) konuşma sesi bozukluğu) anlaşılmıştır. Böylece, OSB veya GGG açısından riskli bulunmayarak dil gelişimi yönüyle izlenen çocukların (n=33) 22'si (%66,6) süreçte yaşitlarını yakalamıştır. Çocukların mevcut klinik durum ve tanılarına ilişkin veriler Tablo 2'de gösterilmiştir. Çocukların ilk değerlendirme ve şimdiki durumları, tanı oranları açısından karşılaştırıldığında, şimdiki durumda OSB ve



GGG tanıları, ilk değerlendirmedeki OSB ve GGG tanılarına göre istatistiki olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (p=0,000). Benzer olarak, mevcut durumda herhangi bir tanı varlığı da, ilk değerlendirmede herhangi bir tanı bulunma durumuna göre istatistiki olarak

anlamlı olacak şekilde fazla bulunmuştur (p=0,003) (Tablo 3 ve Tablo 4).

Çocukların izlem ve tedavi sürecindeki yaklaşımlar Tablo 5'te sunulmuştur.

**Tablo 1.** Olguların ilk başvuru zamanındaki özellikleri.

	<b>Tüm ilk başvuru (n=79)</b>	<b>Ulaşılabilenler (n=59)</b>
	<b>Ortalama±SS / n (%)</b>	<b>Ortalama±SS / n (%)</b>
<b>Yaş</b>		
Ay olarak	32,72±6,48	32,76±6,31
Yıl olarak	2,24±0,62	2,25±0,63
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	16 (%20,3)	13 (%22)
Erkek	63 (%79,7)	46 (%78)
<b>İlk başvuru ne şekilde</b>		
Konsültasyon ile	9 (%11,4)	6 (%10,2)
Pediyatri	5 (%6,3)	2 (%3,4)
Genetik	2 (%2,5)	2 (%3,4)
KBB	2 (%2,5)	2 (%3,4)
Aile kendisi başvurmuş	70 (%88,6)	53 (%89,8)
<b>Tanı</b>		
OSB*	10 (%12,6)	7 (%11,9)
GGG*	3 (%3,8)	3 (%5,1)
<b>Ayrırcı tanı nedeniyle izlem önerisi</b>		
OSB/GGG	24 (%30,4)	16 (%27,1)
Dil gelişiminde gecikme (Dil bozukluğu)	42 (%53,2)	33 (%55,9)
<b>Ebeveyn tutum hatası</b>		
Uyaran eksikliği	48 (%60,8)	34 (%57,6)
Yoğun ekran maruziyeti	50 (%63,3)	36 (%61,0)

KBB: Kulak burun boğaz, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, GGG: Genel gelişimsel gecikme

\*Bu çocuklara tanı konularak özel eğitim almaları amacıyla sağlık kuruluna yönlendirme yapılmıştır.

**Tablo 2.** Olguların mevcut klinik özellikleri (n=59).

	Ortalama±SS / n (%)
<b>Yaş</b>	
Ay olarak	56,36±6,55
Yıl olarak	4,31±0,62
<b>Konuşma durumu</b>	
Yaşıtlarını yakalamış	25 (%42,4)
Yaşıtlarının gerisinde	34 (%57,6)
<b>Konuşma miktarı</b>	
3 kelimeli cümle kuruyor	30 (%50,8)
2 kelimeli cümle kuruyor	14 (%23,7)
Tek kelimeler söylüyor	15 (%25,4)
<b>Konuşması başkalarınca anlaşılır mı?</b>	
Anlaşılır	40 (%67,8)
Anlaşılmaz	19 (%32,2)
<b>Komutları yerine getirir mi?</b>	
Evet	44 (%74,6)
Kısmen	12 (%20,3)
Hayır	3 (%5,1)
<b>Göz teması kurar mı?</b>	
Evet	48 (%81,4)
Kısmen	7 (%11,8)
Hayır	4 (%6,8)
<b>İsmi seslenildiğinde bakar mı?</b>	
Evet	49 (%83,1)
Kısmen	6 (%10,1)
Hayır	4 (%6,8)
<b>Yaşıtlarıyla karşılıklı oyun oynar mı?</b>	
Evet	49 (%83,0)
Kısmen	3 (%5,1)
Hayır	7 (%11,9)
<b>Takıntılı/tekrarlayıcı davranışları var mı?</b>	
Evet	12 (%20,3)
Kısmen	2 (%3,4)
Hayır	45 (%76,3)
<b>Anlama ve kavraması yaşıtlarına göre nasıl?</b>	
Aynı seviyede	36 (%61,0)
Yaşıtlarının gerisinde	23 (%39,0)
<b>Tanısı</b>	
OSB	11 (%18,6)
GGG	12 (%20,3)
Dil Bozukluğu	6 (%10,2)
Konuşma Sesi Bozukluğu	5 (%8,5)
Tanı yok	25 (%42,4)

OSB: Otizm spektrum bozukluğu, GGG: Genel gelişimsel gecikme

**Tablo 3.** OSB ve GGG tanı oranlarının İlk değerlendirme ve mevcut durum arasında karşılaştırılması

İlk değerlendirmede OSB veya GGG varlığı	Şu anda OSB veya GGG varlığı			
	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
<b>Evet</b>	10	43,5	0	0
<b>Hayır</b>	13	56,5	36	100
<b>Toplam</b>	23	100	36	100

**p= 0,000\***

\*Hücrelerde 5'in altında beklenen değer bulunması nedeni ile Fisher'in Exact Testi uygulanmıştır.

OSB: Otizm spektrum bozukluğu, GGG: Genel gelişimsel gecikme

**Tablo 4.** Tüm tanı oranlarının İlk değerlendirme ve mevcut durum arasında karşılaştırılması.

İlk değerlendirmede tanı varlığı	Şu anda herhangi bir tanı varlığı			
	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
<b>Evet</b>	10	29,4	0	0
<b>Hayır</b>	24	70,6	25	100
<b>Toplam</b>	34	100	25	100

**p= 0,003\***

\*Hücrelerde 5'in altında beklenen değer bulunması nedeni ile Fisher'in Exact Testi uygulanmıştır.

**Tablo 5.** Olgulara ait diğer bilgiler ve tedavi sürecine ilişkin veriler (n=59).

	n (%)
<b>Sağlık kurulu raporu düzenlenmiş mi?</b>	
Evet	25 (%42,4)
Hayır	34 (%57,6)
<b>Özel eğitim alıyor mu?</b>	
Evet	30 (%50,8)
Hayır	29 (%49,2)
<b>Özel eğitim ne amaçla alıyor?</b>	
OSB'na yönelik	11 (%18,6)
BGG'sine yönelik	10 (%16,9)
Konuşma terapisi	9 (%15,3)
<b>Kreşe gidiyor mu?</b>	
Evet	45 (%76,3)
Hayır	14 (%23,7)
<b>KBB değerlendirmesi yapılmış mı?</b>	
Evet	59 (%100)
Muayene bulguları olağan	56 (%94,9)
İşitme kaybı (kohlear implant) mevcut	3 (%5,1)
<b>Çocuk nöroloji değerlendirmesi yapılmış mı?</b>	
Evet	59 (%100)
Muayene bulguları olağan	51 (%86,4)
Nörolojik hastalık tanısı var	8 (%13,6)
<b>Kronik tıbbi hastalık tanısı var mı?</b>	
Evet	11 (%18,6)
Hayır	48 (%81,4)
<b>Ailede geç konuşan başka kişi var mı?</b>	
Evet	12 (%20,3)
Hayır	47 (%79,7)

OSB: Otizm spektrum bozukluğu, BGG: Bilişsel gelişimde gecikme, KBB: Kulak burun boğaz

## Tartışma

Konuşma gecikmesi okul öncesi yaş döneminde çocuk psikiyatrisi poliklinik başvuru sebepleri arasında sık görülen nedenlerden birisidir. Mevcut çalışmamızda 1-3 yaş arasıdayken konuşmada gecikme şikayeti ile 6 aylık bir zaman dilimi içerisinde çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuran 79 olgunun başvuru tarihinden ortalama 2 yıl sonra telefon ile ailelerine ulaşılabilen 59'u hakkında bilgi toplanmış ve çocukların süreçte aldıkları tanılar ve dil gelişim süreçleri gözden geçirilmiştir. Buna göre ilk değerlendirmede çocukların %17'si gelişimsel gecikme veya OSB tanısı almış, %27'si de bu tanılar açısından kuşku bulunarak izlem önerilmiştir. 2 yılın sonunda bir hekim tarafından OSB veya GGG tanısı aldığı belirtilen çocuk oranı %38,9'dur. Gelişimsel gecikme veya otizm spektrumunda bulgu

göstermeyen ancak öncelikle dil gelişiminde gecikme düşünülen 33 olgunun (%55,9), üçte birinin 2 yılın sonunda konuşma ve dil alanında halen sorun yaşamakta olduğu, üçte ikisinin ise yaşlıtlarını yakalayabildiği anlaşılmıştır. Buna göre çocuk psikiyatrisi polikliniklerine konuşma gecikmesi şikayeti ile getirilen 1-3 yaş arası çocukların iki yıllık süre içerisinde 25'inin gelişimsel gecikme, otizm spektrumu veya dil gelişimi ile ilgili bir tanı almaksızın yaşlıtlarını yakalayabildiği (%42,4), 34'ünün ise (%57,6) bu kategoride herhangi bir tanı aldığı anlaşılmıştır. Bu oranlar, çocuk psikiyatrisi polikliniklerine yaşamın erken yaşlarında konuşma gecikmesi şikayeti ile getirilen çocukların yakın izleminin önemini ortaya koymaktadır.

Çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuran olgular arasında okul öncesi yaş grubu göreceli olarak daha az bir kısmı oluşturmaktadır.

Yazında okul öncesi yaş grubundaki psikiyatrik sorunları değerlendiren araştırmalar okul çağı ve ergenlik yaş gruplarına göre oldukça az sayıdadır. Çocuk psikiyatrisi polikliniklerinde 5 yaşın altındaki çocuklarda başvuru nedenlerini ve değerlendirme sonrası tanıları araştıran bir çalışma, başvuruların yarısından çoğunun (%58) gelişimsel gecikme şikayeti ile olduğunu, tanısız değerlendirme sonrasında ise %17,1 orandaki olgunun yaygın gelişimsel bozukluk, %28,5'inin de gelişimsel gecikme tanısı aldığını rapor etmiştir [14]. Konuşma gecikmesi, OSB'de ve zihinsel engellilik durumlarında tanıya eşlik eden klinik bir belirti olarak karşımıza çıkar. Otizmli çocuklarda alıcı ve ifade edici dilde ciddi gecikmeler söz konusudur [2]. DSM-4, dil gelişiminde gecikmeyi OSB tanı kriterleri arasında kabul etmiş, ancak DSM-5'te bu durum ayrı bir kriter olarak ele alınmayarak, A kriterindeki toplumsal iletişim ve etkileşim güçlükleri arasında değerlendirilmiştir [17, 18]. Konuşma ve dil gelişiminde gecikme, çocuğun gelişim basamaklarında yaşına göre bir gecikmesi olduğunda, ailelerin öncelikle fark edebildikleri ve değerlendirme amacıyla hekime başvurdukları bir sorun alanıdır. 2-3 yaş grubu çocuklarda dil gelişiminde gecikme ve davranış sorunları, zihinsel gelişim geriliği olan çocuklarda en çarpıcı belirtilerdir [19]. Ailelerin, çocuğun anlama ve dil gelişimi için kendilerince yaptıkları değerlendirmelerin, kognitif test sonuçları ile iyi bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [20]. Bu nedenlerle ki, çocuk psikiyatrisi polikliniklerine konuşma gecikmesi yakınması ile getirilen olguların değerlendirmeleri tam olarak yapılmalı ve OSB ve bilişsel gelişim gecikmesi açısından dikkatli olunmalı; bu çocuklar yakın izleme alınmalıdır. Çalışmamızda ilk değerlendirmede %17 olarak bulduğumuz ve özel eğitim alması için yönlendirdiğimiz OSB veya GGG tanılı çocukların oranının, iki yılın sonunda %40'lara yaklaşması bu anlamda dikkat çekici bir bulgudur. Konuşma gecikmesi ile çocuk psikiyatrisi polikliniklerine bir yıllık süre içerisinde başvuran olguların retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışma, yaş ortalaması 34 ay olan grupta %23,6 oranda yaygın gelişimsel bozukluk, 5,5 oranda zihinsel engellilik rapor etmiştir [21]. Çalışmamızda zihinsel gecikme (GGG) oranlarının yüksek olması, araştırmamızın iki yıl sonrasına ait verilerin değerlendirildiği izlem çalışması olması ve olgularımızın yaş ortalamasının daha büyük olması ile ilişkili olabilir. Buna destek olarak,

ilk değerlendirmede tanı konulmayan ancak OSB veya GGG açısından riskli bulunarak yakın izleme alınan 16 çocuktan 3'ünün iki yılın sonunda herhangi bir tanı almadığı ancak diğer 13 çocuğun bu tanılardan birini aldığı anlaşılmıştır. Bir başka dosya tarama çalışması da, konuşma gecikmesi ile başvuran 0-5 yaş arası çocukların %12,8'inin OSB tanısı aldığını bulgulamıştır [16]. Bu oran ilk değerlendirmenin yapıldığı zaman elde ettiğimiz OSB tanı oranına oldukça yakındır. Çalışma bulgularımız, konuşma gecikmesi yakınması ile kesitsel olarak değerlendirilen çocuklarda görülen OSB ve GGG tanı oranlarının izlemde yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca, otizm ve bilişsel gelişimde olası gecikme belirtilerini taramaya yönelik ailelere yönelttiğimiz sorulardan elde ettiğimiz veriler de, OSB veya GGG tanı oranları ile uyumlu bulunmuştur. Buna göre, ailelerin %39'u çocuğun anlama ve kavramasının yaşlarının gerisinde olduğunu, %25'i komut alıp yerine getirmede zorlandığını (kısmen ve hayır), %18'i göz temasında kısıtlılığı olduğunu (kısmen ve hayır), %17'si ismi seslendirildiğinde kısmen baktığını veya bakmadığını, yine %17'si yaşlarıyla karşılıklı oyun oynamada kısıtlılık olduğunu (kısmen ve hayır), %23'ü de çocuğun tekrarlayıcı ve takıntılı davranışları olduğunu belirtmiştir.

Dil gelişiminde gecikme, zihinsel engellilik veya OSB'nin olmadığı durumlarda işitme kaybı, bilingualizm, maturasyonel (gelişimsel) dil gecikmesi, veya bir iletişim bozukluğu tanısı nedeni ile olabilir [1-4]. Çalışmamız kapsamında ulaşılan çocuklar arasında çift dilli (bilingual) olanlar bulunmamakta, 3 çocuktan ise işitsel kayıp öyküsü bulunmaktadır (%5). Çalışmamızda olası dil bozukluğu veya maturasyonel dil gecikmesi ön tanılarıyla izlem önerilen 33 çocuktan 22'si (%66) iki yılın sonunda yaşlarını yakalamış, böylece ilk başvuru yakınmalarının maturasyonel dil gecikmesi nedeniyle olduğu anlaşılmıştır. Diğer 11 (%33) çocuk ise iletişim bozuklukları tanı grubundan bir tanı almıştır. İki yılın sonunda tüm örneklem içinde dil bozukluğu tanı oranı %10,2, konuşma sesi bozukluğu tanı oranı ise %8,5 olarak bulunmuştur. Yasin ve ark., çocuk psikiyatrisi poliklinik kayıtlarını kesitsel olarak taradıkları çalışmalarında, ekspresif dil bozukluğu tanı oranını %5,5, fonolojik bozukluk (DSM-5'teki ismiyle konuşma sesi bozukluğu) tanı oranını %10 olarak bildirmişlerdir [21]. 3,5 yaşın altında (ortalama 34 ay), OSB ve bilişsel

gelişim gecikmesi tanıları ekarte edilerek konuşma gecikmesi yakınmasıyla konuşma terapi merkezine başvuran çocukların bir yıllık doğal gidiş sonrası (eğitim verilmeksizin) izlemi neticesinde, çocukların üçte ikisinin halen çalışma kriterlerini karşılar düzeyde yakınması olduğu rapor edilmiştir [6]. Bizim çalışmamızda değerlendirmenin iki yıl sonra yapılmış olması, daha iyi izlem sonuçları bulunması ile ilişkili olabilir. Ayrıca, geç konuşan çocukların %50-80'inin okul öncesi döneme kadar normal düzeyde dil becerileri kazandığı bilinmektedir [2]. Bununla birlikte, çalışmamızda konuşma gecikmesi şikayeti ile başvuran çocukların tümü birlikte değerlendirildiğinde (n=59), iki yılın sonunda herhangi bir tanı almayan çocuk oranı %42,4 olarak bulunmuştur. Ebeveynlerin çocuklarının konuşma düzeyinin yaşitlarını yakalama durumunu sorgulayan soruya verdikleri yanıtlarda da tanı durumuyla uyumlu oranlar elde edilmiştir. Benzer şekilde, ebeveynlerin yaklaşık yarısı çocuklarının henüz üç kelimeli cümle kurma düzeyinde olmadığını, üçte biri de çocuğun konuşmasının başkaları tarafından anlaşılmadığını ifade etmiştir. 2 yılın sonunda tüm olguların %57,6'sı herhangi bir psikiyatrik tanı almaktadır. Bu oranların oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum örneklemin klinik örneklem olmasıyla ilişkili olabilir. Çocukların aldıkları tanı oranları, ilk değerlendirme ve mevcut durum arasında karşılaştırıldığında, hem OSB ve GGG tanısı alma açısından, hem de herhangi bir tanı bulunması açısından istatistik olarak anlamlı bir tanı artışı olduğu görülmektedir. Yazın bulguları da, konuşma gecikmesi olan çocukların uzun dönemde psikiyatrik tanı alma oranlarının yüksek olduğu yönündedir [22]. Konuşma gecikmesi ile başvuran çocuklar arasında olası bilişsel gelişimde gecikme ve OSB tanılarının da var olacağı düşünüldüğünde, halk arasında sık karşılaşılan "geç konuşur önemli değil" yaklaşımının gerçekçi olmadığı anlaşılmaktadır.

Çocukların izlemindeki yaklaşımlar ve eğitsel destek alma durumları gözden geçirildiğinde, 25 (%42,4) çocuğa sağlık kurulu raporu düzenlendiği, 30 (%50,8) çocuğun da, özel eğitim almakta olduğu anlaşılmıştır. Çocukların %15'i konuşma terapisi, almakta yaklaşık %17'si bilişsel gecikmeye yönelik, %18'i de otizm spektrum bulgularına yönelik özel eğitim almaktadır. Sağlık kurulu raporları ile engeli bulunan çocukların eğitsel haklarından

yararlanması sağlanmaktadır. Ülkemizde çocuklarda sağlık kuruluna rapor almak için başvuru nedenlerini inceleyen çalışmalarda en sık başvuru nedenlerinin özel eğitimden yararlanma isteği olduğu görülmektedir [22, 24]. Konuşma terapisi, dil gelişiminde gecikme olduğu hallerde uzmanlarca önerilmektedir. Ancak müdahalenin ne zaman yapılması gerektiği konusunda yazında görüş birliği yoktur; kimi uzmanlar terapinin inatçı durumlarda verilmesinin uygun olduğunu, kimi uzmanlar da erken müdahalenin prognoz açısından olumlu sonuçlar doğurduğunu vurgulamışlardır [2]. Ayrıca, konuşma gecikmesinde normal yaşitları ile sık bir arada bulunma sonucu konuşmada kazara öğrenmenin meydana geldiği ortamların sağlanması önemlidir [2]. Bu nedenle dil gelişiminde gecikmesi olan okul öncesi yaş grubundaki çocukların kreşe başlatılması önerilir. Bizim çalışmamızda, çocukların yaklaşık dörtte üçünün kreşe devam ettiği, dörtte birinin ise kreşe gitmediği anlaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen çocukların tümünün en az bir kere KBB ve çocuk nörolojisi bölümlerince değerlendirildiği, 3 çocuğa kohlear implant takıldığı, 8 çocuğun da ek nörolojik hastalığı bulunduğu anlaşılmıştır. Konuşma gecikmesi olan çocukların KBB ve çocuk nörolojisi bölümlerince de muayene edilmesi önerilmektedir [5]. Tüm çocukların iki yıllık süre içerisinde gerekli değerlendirmelerden geçmiş olması, olması gereken ve başvuran ailelerin bilinçlilik düzeyinin iyi yönde olduğunu gösteren bir bulgudur. Çalışma örnekleminin üniversite hastanesinde seçilmiş olması bu noktada etken olmuş olabilir.

Dil gelişimi açısından olası risk faktörleri yönüyle, %20 oranda çocuğun ailesinde geç konuşma öyküsü vardır. Aile öyküsü, maturasyonel konuşma gecikmesi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [25]. Fazla ekran maruziyeti [26] ve uyarıcı eksiliği de [10, 27], dil gelişimini olumsuz etkilediği bilinen durumlardandır. Çalışmamızda ilk başvuru zamanında olguların %57,6'sında uyarıcı eksiliği düşündürecek öykü ve %61'inde yoğun ekran maruziyeti saptanarak uyarıcı artımı ve ekran süresinin kısıtlanması yönünde öneriler verilmiştir. Yazında, cinsiyet yönüyle de erkek cinsiyetin konuşma gecikmesi için risk faktörü olduğu belirtilmektedir [28]. Erkek/kız çocuk oranı klinik temelli çalışmalarda (2/1-6/1), toplum temelli (1,3/1) olanlara göre daha yüksek



yüksektir [5, 29]. Bizim örneklemimizde erkek çocuk sayısının kız çocuk sayısının yaklaşık 3,5 katı olması bununla uyumlu ve beklenen bir bulgudur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, olguların birebir görüşme yapılarak yüz yüze değerlendirilmemiş, bunun yerine aileler ile telefon görüşmesi yapılarak veri toplanmış olmasıdır. Bu nedenle çalışmadan elde edilen veriler ailelerin bildirimine dayalıdır, hatırlama veya yanıt yanlılığı (recall veya response bias) olabilir. Bulgular değerlendirilirken bu kısıtlılık göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca ilk başvuru verileri sistem kayıtları geriye dönük taranarak elde edilmiştir. Toplam 79 olgunun 20'sine ulaşılammış olması da yaklaşık dörtte bir olgudan veri elde edilememiş olmasına neden olmuştur.

Sonuç olarak, bir üniversite hastanesi çocuk psikiyatrisi polikliniklerine konuşma gecikmesi şikayeti ile başvuran 1-3 yaş arasındaki çocukların iki yıl sonra ne durumda oldukları sorusundan yola çıkarak yapılan araştırmamız neticesinde, bu çocuklarımızın yaklaşık %40'ının süreç içerisinde OSB veya GGG tanısı aldığı; ilk başvuruda bu tanılar açısından önemli bir kuşku barındırmayan çocukların ise izlemde üçte iki oranla yaşitlerini yakaladığı; diğer üçte birin de dil bozukluğu ve konuşma sesi bozukluğu tanısı aldığı sonucuna ulaşılmıştır. Maturasyonel dil gecikmesi olan çocukların ailelerine çocuğa karşı duyarlılığı artırma, dili modelleme ve iletişimi güçlendirme yönünde öneriler vermek uygun olacaktır [5]. Çalışmamızın kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmakla birlikte, bu yaş grubunda yapılmış izlem çalışması yazında son derece kısıtlıdır. Ayrıca, halk arasındaki özellikle erkek çocuklar geç konuşur anlayışı, çocukların hekime başvurularının gecikmesine, ya da poliklinik izlem süreçlerinin düzenli olmamasına neden olmaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, çocuk psikiyatrisi polikliniklerine konuşma gecikmesi yakınması ile başvuran çocukların düzenli izleminin ve gerekli hallerde eğitsel destek sağlamanın önemini gözler önüne sermiştir. Bu çocukların bir kısmı da ilk başvurularında KBB veya pediatri polikliniklerine başvurmaktadır. Dil gelişim gecikmesi şikayeti ile getirilen çocukların izleminde multidisipliner yönetimle işitsel ve nörolojik değerlendirmelerinin tamamlanması oldukça önemlidir. Çalışmamızın bir başka dikkat çekici yönü de, ilk değerlendirmelerde

çocukların yarıdan fazlasında uyaran eksikliği ve yoğun ekran maruziyetinin tespit edilmiş olmasıdır. Bu durumun, yalnızca dil gelişimi açısından değil, çocukların genel gelişimi, ruh ve beden sağlığı açısından da olumsuz sonuçları olacağı açıktır. Bu nedenle, hekimlerin dikkatli olmaları, görüşmelerinde uyaran yoksunluğu ve fazla ekran maruziyetini sorgulayarak riskli buldukları hallerde ebeveynlerin tutum hatalarını düzeltmeye yönelik öneriler vermeleri ve aile uyumunu izlemeleri önemlidir. Okul öncesi yaş grubunda yapılacak izlem çalışmaları ile çocukların ileriye yönelik tanısız durumları değerlendirilmeli ve konu hakkındaki bilgilerimiz zenginleştirilmelidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Çiyiltepe M, Türkbay T. Konuşmanın bileşenleri ve konuşma gecikmesi olan çocukların değerlendirilmesi: gözden geçirme. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg 2004;11:89-97.
2. Türkbay T. Konuşma ve dile özgü gelişimsel bozukluklar. İçinde: Çuhadaroğlu Çetin F, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivan Türk B, ve ark. Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2008;199-215.
3. McLaughlin MR. Speech and language delay in children. Am Fam Physician 2011;83:1183-1188.
4. Boyle J. Speech and language delays in preschool children: parents need information about the range of development, so they can spot early problems'. BMJ 2011;343:5181. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5181>
5. Mutluer T, Motavallı Mukaddes N. İletişim bozuklukları. İçinde: Motavallı Mukaddes N, Ercan ES. ed. Nörogelişimsel bozukluklar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2018;119-154.
6. Roulstone S, Peters TJ, Glogowska M, Enderby P. A 12-month follow-up of preschool children investigating the natural history of speech and language delay. Child Care Health Dev 2003;29:245-255. <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2214.2003.00339.x>
7. Koyuncu Z, Mercan B. Konuşma ve dile özgü nörogelişimsel bozukluklar. İKSSTD 2019;11:40-46. <https://doi.org/10.5222/iksstd.2019.76598>
8. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E, O'Brien M. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. J Speech, Lang Hear Res 1997;40:1245-1260. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1245>

9. Shriberg LD, Tomblin JB, McSweeney JL. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *J Speech Lang Hear Res* 1999;42:1461-1481. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4206.1461>
10. Sunderajan T, Kanhere S. Speech and language delay in children: prevalence and risk factors. *J Fam Med Prim Care* 2019;8:1642-1646. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_162\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_162_19)
11. Beitchman JH, Wilson B, Johnson CJ, et al. Fourteen-year follow-up of speech/language-impaired and control children: psychiatric outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:75-82. <https://doi.org/10.1097/00004583-200101000-00019>
12. Catts HW, Fey ME, Tomblin JB, Zhang X. A longitudinal investigation of reading outcomes in children with language impairments. *J Speech Lang Hear Res* 2002;45:1142-1157. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2002/093\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2002/093))
13. Bishop DVM. What causes specific language impairment in children? *Current Directions in Psychological Science*. *Curr Dir Psychol Sci* 2006;15:217-221. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00439.x>
14. Hooks MY, Mayes LC, Volkmar FR. Psychiatric disorders among preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:623-627. <https://doi.org/10.1097/00004583-198809000-00018>
15. Kabukçu Başay B. 0-3 years old referrals to child and adolescent psychiatry outpatient clinics: why do they refer? Paper presented at: 1st International Eurasian Congress of Social Pediatrics 28 Kasım-01 Aralık 2018; İstanbul, Turkey.
16. Sevgen FH, Altun H. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran 0-5 yaş arası çocukların başvuru şikayetleri ve psikiyatrik tanıları. *JMOOD* 2017;7:205-211. <https://doi.org/10.5455/jmood.20170806023012>
17. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısı ve sayımsal elkitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. Ed.: E. Köroğlu), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth ed., Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
19. Özmen M. Mental gerilikte erken tanı. İçinde Ekşi A, ed. Ben hasta değilim- Çocuk sağlığı ve hastalıkları psikososyal yönü. İstanbul: Nobel Kitabevi, 1999;374-378.
20. Glascoe FP. Parents' concerns about children's development: prescreening technique or screening test? *Pediatrics* 1997;99:522-528. <https://doi.org/10.1542/peds.99.4.522>
21. Yasin A, Aksu H, Özgür E, Gürbüz Özgür B. Speech and language delay in childhood: a retrospective chart review. *ENT Updat* 2017;30:22-27. <https://doi.org/10.2399/jmu.2017001004>
22. Baker L, Cantwell DP. A prospective psychiatric follow-up of children with speech/language disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:546-553. <https://doi.org/10.1097/00004583-198707000-00015>
23. Şahin N, Altun H, Kara B. Özürlü çocuk sağlık kurulu raporlarının değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg* 2014;15:48-53.
24. Başgül ŞS, Saltık S. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Özürlü Çocuk Heyeti'nin 2010 yılı verileri. *Göztepe Tıp Derg* 2012;27:45-49. <https://doi.org/10.5222/J.GOZTEPETRH.2012.045>
25. Campbell TF, Dollaghan CA, Rackette HE, et al. Risk factors for speech delay of unknown origin in 3-year-old children. *Child Dev* 2003;74:346-357. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.7402002>
26. Byeon H, Hong S. Relationship between television viewing and language delay in toddlers: evidence from a Korea national cross-sectional survey. *PLoS One* 2015;10:e0120663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120663>
27. King TM, Rosenberg LA, Fuddy L, McFarlane E, Sia C, Duggan AK. Prevalence and early identification of language delays among at-risk three year olds. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:293-303. <https://doi.org/10.1097/00004703-200508000-00006>
28. Harrison LJ, McLeod S. Risk and protective factors associated with speech and language impairment in a nationally representative sample of 4- to 5-year-old children. *J Speech Lang Hear Res* 2010;28:53:508-529. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2009/08-0086\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2009/08-0086))
29. Pennington BF, Bishop DVM. Relations among speech, language, and reading disorders. *Annu Rev Psychol* 2009;60:283-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163548>

**Teşekkür:** Çalışmaya katılmayı kabul eden ve kendileri ile görüşme yapılan tüm anne ve babalara teşekkür ederiz.

**Etik onayı:** Çalışma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 17.03.2020 tarih ve 60116787-020/22473 sayısı ile çalışmayı onaylamıştır.

## Kliniğimizde yapılan vaskülarize serbest doku nakillerinin irdelenmesi

### *Examination of vascularized free tissue transfers performed in our clinic*

Ramazan Hakan Özcan, Başak Karasu

Gönderilme tarihi: 06.04.2020

Kabul tarihi: 15.04.2020

#### Özet

**Amaç:** Serbest flep; Doku defekti çevresinden onarımın mümkün olmadığı durumlarda, vasküler pedikülü ile birlikte dokuların alıcı bölgedeki damarlara anastomozu ile transfer edilmesidir. Kliniğimizde serbest flep transferi yapılan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar, cinsiyet, yaş, ilk tanıları, rekonstrüksiyon alanı, onarımda kullanılan serbest flep, hastanede kalış süresi, komplikasyonlar ve takip sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2009-Ocak 2020 tarihleri arasında 117 hastaya 123 serbest flep ile rekonstrüksiyon yapılmıştır. 25 flep baş boyun bölgesine, 8 flep üst ekstremiteye, 59 flep alt ekstremiteye, 3 flep genital bölgeye ve 22 flep memeye transfer edilmiştir. Latissimus dorsi (31), serratus anterior (19) ve transversus rectus abdominis (18) en sık kullanılan fleplerdir. 7 hastada osteomyelit mevcut olup enfekte kemik debridmanı sonrası serbest flep ile onarım yapılmıştır. Meme rekonstrüksiyonu için en uygun seçenek derin inferior epigastrik arter bazlı abdominal serbest fleplerdir.

**Bulgular:** En erken taburculuk postop 6. günde olup transversus rectus abdominis serbest flebi ile meme rekonstrüksiyonu yapılan hastaya aittir. En sık karşılaşılan komplikasyon flep kenarlarında parsiyel detaşman ve nekroz olup 11 hastada izlenmiştir. Yalnızca 2 hastada dolaşım bozukluğu sebebiyle total flep nekrozu görülmüştür.

**Sonuç:** Genel başarı oranımız flep yaşayabilirliği açısından uluslararası literatür ile uyumlu olup %97,5 olarak bulunmuştur. Kozmetik ve fonksiyonel başarılı sonuçlar, donör bölge morbiditesinin azlığı nedeniyle pediküllü fleplerin ikinci seçenek olması sonucuna ulaştırmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Serbest flep, mikrocerrahi, doku defekti, rekonstrüksiyon.

Özcan RH, Karasu B. Kliniğimizde yapılan vaskülarize serbest doku nakillerinin irdelenmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:385-391.

#### Abstract

**Purpose:** Free flap; is the transfer of the tissue with its vascular pedicle to the vessels in the recipient area by anastomosis, when the tissue defect cannot be repaired with its surrounding tissues. Patients who underwent free flap transfer in our clinic were analyzed retrospectively. Patients were evaluated in terms of gender, age, initial diagnosis, reconstruction area, free flap used in repair, hospitalization time, complications and follow-up results.

**Materials and methods:** In our study 117 patients were reconstructed with 123 free flaps between January 2009 and January 2020. 25 flaps were transferred to the head and neck region, 8 flaps to the upper extremity, 59 flaps to the lower extremity, 3 flaps to the genital area and 22 flaps to the breast. Latissimus dorsi (31), serratus anterior (19) and transverse rectus abdominis (18) are the most commonly used flaps. Osteomyelitis was present in 7 patients and repair was done with free flap after infected bone debridement. The most suitable option for breast reconstruction is deep inferior epigastric artery based abdominal free flaps.

**Results:** The earliest discharge is on the 6th postoperative day and it belongs to the patient who underwent breast reconstruction with TRAM free flap. The most common complication was partial detachment and necrosis at the flap margins, and was observed in 11 patients. Only 2 patients had total flap necrosis due to circulatory disorders. In terms of flap viability.

**Conclusion:** Our overall success rate was found to be 97.5% in accordance with the international literature. Cosmetic and functional successful results have led us to conclude that pedicle flaps are the second choice due to the low donor region morbidity.

**Key words:** Free flap, microsurgery, tissue defect, reconstruction.

Özcan RH, Karasu B. Examination of vascularized free tissue transfers performed in our clinic. Pam Med J 2020;13:385-391.

Ramazan Hakan Özcan, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: rhozcan@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-4159-8948) (Sorumlu Yazar)

Başak Karasu, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: bas.ka@hotmail.com, (orcid.org/0000-0002-4932-3068)

## Giriş

Serbest flep; üzerinde deri bulunduran veya bulundurmeyen, yumuşak doku, kas, kemik içeren veya bunların bileşimlerinden oluşan dokulardır. Vücuttaki uzak bir yerden vasküler pedikülü ile birlikte aktarılır ve alıcı sahada uygun boyuttaki vasküler yapılara anastomoz ile kan dolaşımı tekrar sağlanır. Bu süreç mikrocerrahi becerileri ve uygun ekipman gerektirir.

Travma veya tümörlerin cerrahi eksizyonu sonrası oluşan defektler, fonksiyonel ve kozmetik açıdan en iyi sonucu veren yöntemler ile onarılmalıdır. Rekonstrüksiyon basamaklarında yer alan greft, lokal flep, uzak flep ve serbest flepler arasındaki seçim mikrocerrahi uygulamaları öncesi en basitten en zora doğru sıralanırken, günümüzde fonksiyonel ve estetik açıdan en iyi sonucun alınacağı teknik ilk sırayı almıştır. Rekonstrüktif plastik cerrahi dahilinde büyük kusurları düzeltebilmek için birçok teknik geliştirilmiştir. Bu teknikler vücudun çeşitli kısımlarındaki doku kusurlarını ya da fonksiyonu düzeltmek amacıyla deri, fasya, kas veya kemik gibi dokuları kullanmayı gerektirir.

Donör alanda oluşturulan morbiditenin en aza indirilmesi, onarım yönteminin seçimini etkileyen bir başka faktördür. Defekte yakın bölgelerden kaldırılan pediküllü fleplerde az veya çok morbidite oluşurken, serbest flep seçeneği bu olasılığı kabul edilebilir düzeylere indirir.

Dünyadaki ilk başarılı serbest flep, 1973 yılında Daniel ve Taylor tarafından gerçekleştirilen free groin fleptir [1]. 1989'da Koshima ve Soeda'nın ilk tanıtımından bu yana, perforatör flepler kısa sürede yumuşak doku rekonstrüksiyonlarında kullanılmaları nedeniyle popülerlik kazanmışlardır [2]. 0,3-0,8 mm'den küçük damarlar için mikro-nörovasküler diseksiyon ve anastomoz sağlayan mikrocerrahi ve süper mikrocerrahi gelişimi ile perforatör fleplerinin uygulamaları yaygınlaşmıştır [3].

## Gereç ve yöntem

Ocak 2009 ile Şubat 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'nde, serbest flep kullanılarak cerrahi rekonstrüksiyon yapılan 117 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Pamukkale

Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Bu çalışmada vasküler anastomozlar 4,5x loupe (Keeler) ve mikroskop (Leica M525 F50) ile yapıldı. Serbest flep diseksiyonu için 3,0x loupe kullanıldı. Kliniğimizde, karaciğer transplantasyon vakalarına dahil olunarak yapılan hepatik arter anastomozları çalışma dışı bırakıldı.

Toplanan veriler; hastaların cinsiyetleri, yaşları, rekonstrüksiyon alanı, onarımda kullanılan serbest flep, hastanede kalış süresi, komplikasyonlar (serbest flep başarısızlığı veya enfeksiyon, hematoma oluşumu ve vasküler tromboz nedeniyle anastomoz tekrarı...vb) ve sonuçlar olarak ayrı ayrı değerlendirildi.

## Bulgular

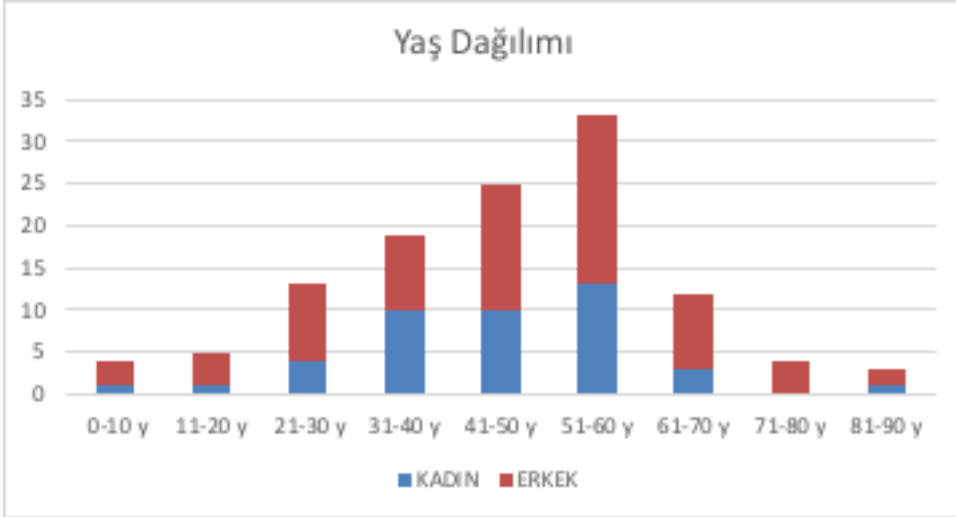
Serbest flep kullanılan 123 cerrahi girişim tespit edildi ve gözden geçirildi (toplam 117 hasta olup 6 hastada iki serbest flep rekonstrüksiyonu vardır).

Bu dönemde 41 kadın ve 76 erkek hastaya mikrocerrahi serbest doku aktarımı yapıldı. Erkek hasta sayısının yaklaşık iki kat fazla olmasının iş ve motorlu araç kazalarına daha fazla maruz kalmalarının sonucu olduğu tespitine varıldı.

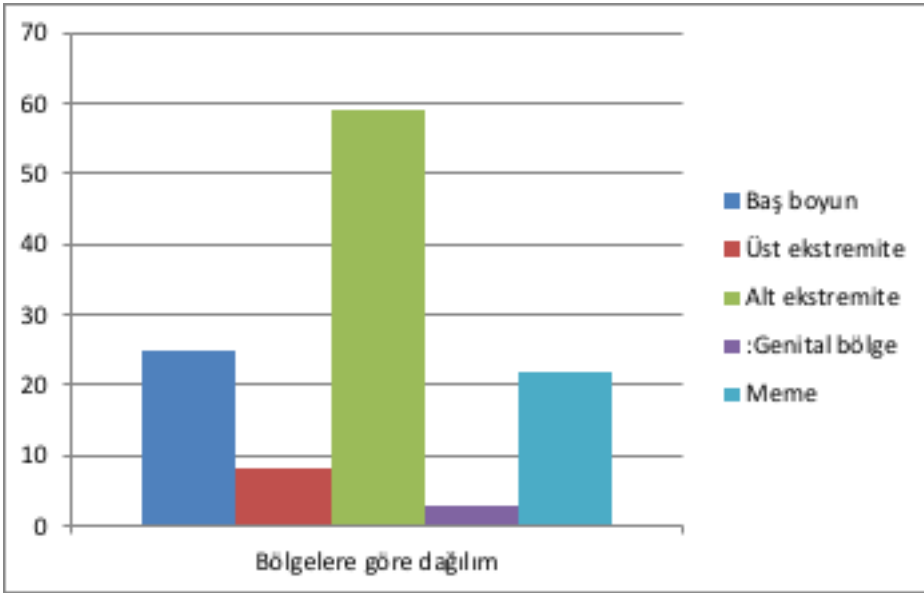
Serbest flep yapılan en küçük hastanın yaşı 3 olup erkektir. Kadınlarda en küçük yaş 8 ve en büyük yaş 81 iken erkeklerde en küçük yaş 3 ve en büyük yaş 85'tir. Kadın yaş ortalaması 45,63 ve erkek yaş ortalaması 45,42'dir. Tüm hastaların toplam yaş ortalaması ise 45,49 olarak bulunmuştur. Hastaların yaşları cinsiyete göre dekater şeklinde ayrılarak gruplandırılmıştır. Şekil 1, hastaların cinsiyete göre yaş dağılımını göstermektedir.

Yeniden yapılandırılan alanlar; baş ve boyun 25 (%21,36); üst ekstremité 8 (%6,83), alt ekstremité 59 (%50,42), genital bölge 3 (%2,56) ve meme 22 (%18,8) vaka olarak bölümlere ayrılmış olup Şekil 2'de gösterilmiştir.

Baş ve boyun defektleri, trafik kazaları, makinaya kaptırma şeklinde iş kazaları, karsinomlar, sarkomlar, ateşli silah yaralanmaları, mukormikozis, yanık ve radyoterapi sonrası trakeostomi nekrozuna bağlı doku defektlerini içermektedir.



Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımlarının karşılaştırılması.



Şekil 2. Serbest flep ile rekonstrüksiyon uygulanan bölgeler.

Üst ekstremité rekonstrüksiyonları, trafik kazaları, makinaya kaptırma şeklinde iş kazaları, karsinomlar, sarkomlar, ateşli silah yaralanmaları ve şiddetli yanık kontraktürüne bağlı doku defektlerini içermekte iken, alt ekstremité rekonstrüksiyonları trafik kazaları, makinaya kaptırma şeklinde iş kazaları, karsinomlar, sarkomlar, ateşli silah yaralanmaları, yanık, fraktür ve plak ekspozisyonu, osteomyelit, kırık yaralanma ve diyabetik ayak yaralarına bağlı doku defektlerini içermektedir.

Genital bölge rekonstrüksiyonları Fornier gangreni, ateşli silah yaralanması sonucu penis amputasyonu ve yaygın verrü, nekroza bağlı doku defektlerini içerirken,

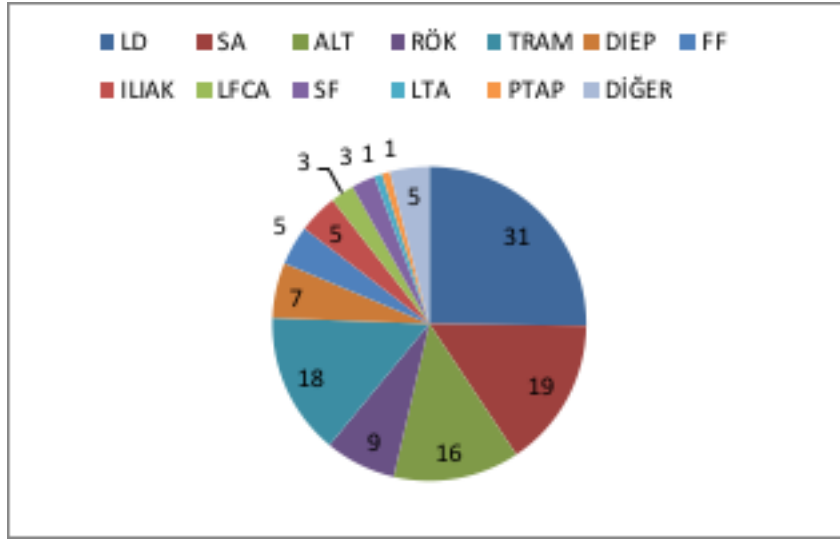
meme rekonstrüksiyonlarının tamamı meme karsinomuna bağlı geçirilmiş mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonlarını içermektedir.

Kullanılan flepler; latissimus dorsi kas deri free flebi (LD) 31 adet (%25,2), serratus anterior kas free flebi (SA) 19 adet (%15,5), anterolateral uyluk kas deri free flebi (ALT) 16 adet (%13), radyal ön kol free flebi (RÖK) 9 adet (%7,3), transvers rectus abdominis kas deri free flebi (TRAM) 18 adet (%14,63), derin inferior epigastrik arter perforatör free flebi (DIEP) 7 adet (%5,7), fibular kemik kas deri free flebi (FF) 5 adet (%4,07), iliak kemik kas free flebi (ILIAK) 5 adet (%4,07), lateral femoral sirkumfleks arter free flebi (LFCA) 3 adet (%2,43), skapular free



flep (SF) 3 adet (%2,43), lateral torasik arter perforatör free flebi (LTA) 1 adet (%0,8), posterior tibial arter preforanı üzerinden fasyokutan free

flep (PTAP) 1 adet (%0,8) ve diğerleri 5 adet (%4,07) olmak üzere toplam 123 adet olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 3).



**Şekil 3.** Kullanılan serbest fleplerin dağılımı.

LD(latissimus dorsi), SA(serratus anterior), ALT(anterolateral uyluk), RÖK(radial ön kol), TRAM(transvers rektus abdominis miyokutanöz), DIEP(derin inferior epigastrik arter perforatör), FF(fibular flep), ILIAK(iiliak flep), LFCA(lareral femoral sirkumpleks arter), SF(skapuler flep), LTA(lateral torasik arter), PTAP(posterior tibial arter perforatör)

Hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde; en erken sürede taburcu olan hasta, meme karsinomu sebebiyle modifiye radikal mastektomili olup TRAM free flep operasyonu ardından postop 6. günde taburcu olmuştur. En geç taburcu olan hasta ise Ewing sarkomu sebebiyle maksillektomi yapılan hasta olup genel durum bozukluğu ve ek müdahale gerekliliği sebebiyle tedavi görüp postop 98. günde taburcu olmuştur. Ortalama hastanede kalış süresi 21 gündür.

En düşük hastanede ortalama kalış süresi 9 gün olup meme rekonstrüksiyonlarına aittir. Baş boyun rekonstrüksiyonlarında ortalama hastanede kalış süresi 23 gün, üst ekstremité rekonstrüksiyonlarında ortalama hastanede kalış süresi 24 gün, alt ekstremité rekonstrüksiyonlarında ortalama hastanede kalış süresi 23 gün ve genital bölge rekonstrüksiyonlarında ortalama hastanede kalış süresi 22 gündür.

İlk yıllarda ameliyat yapılan hastaların hastanede kalış süreleri uzun tutulmuş iken, tecrübe artışına bağlı olarak son senelerdeki olguların hastanede kalış süreleri 6 güne kadar

kısalmıştır.

### Komplikasyonlar

Hastalarda operasyon sonrası en çok görülen komplikasyon flep kenarlarında parsiyel nekroz ve detaşman olup 11 vakada izlenmiştir. Debridman ve primer onarım yapılmıştır. 4 vakada geç dönemde tümör nüksü görülmüş olup ek operasyon ihtiyacı doğmuştur. 5 vakada hematoma izlenmiş olup ek operasyon gerektirmemiştir. 4 vakada arteriyel tromboz sebebiyle dolaşım bozukluğu yanısıra 5 vakada ven trombozu izlenmiş olup bu olgularda trombüsler boşaltılıp anastomoz tekrarı uygulanmıştır. 3 vakanın 2'sinde operasyon sahasında tümör nüksü sebebiyle rejeksiyon ve 2 vakada dolaşım bozukluğu sebebiyle total flep nekrozu görülmüştür. 2 vakada alıcı sahada apse meydana gelmiş olup drenaj ve antibiyoterapi uygulanmıştır. Geç dönemde 3 vakaya yapışıklıklar ve asimetri sebebiyle revizyon yapılmıştır. 1 vaka ek hastalıklar varlığı nedeniyle ekstübasyon sonrası solunum arresti sebebiyle yoğun bakıma alınmış olup kardiyak arrest sebebiyle ve diğer 1 vaka da tümör nüksü sebebiyle postoperatif üçüncü ayda ölmüştür.



## Tartışma

Rekonstrüktif mikrocerrahi, plastik cerrahinin temel bir bileşeni olmaya devam etmekte olup serbest flepler karmaşık kusurların rekonstrüksiyonunda neredeyse her cerrahi tedavi için gelişmiş ve güvenilir seçenek olmaya devam etmektedir. Günümüzde mikrovasküler serbest doku aktarımı büyük doku defekti bulunan vakalarda, açık kemik fraktürlerinde ve osteomyelitte daha çok tercih edilmektedir.

Bizim çalışmamız, Denizli ve çevre illerden merkezimize gelen serbest flep ile rekonstrüksiyon yapılan hastalarda yüksek başarı ve kurtarma oranlarına sahip olduğunu ve sonuçların uluslararası literatürle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Mathes ve ark.'nın [4, 5] çalışmaları yanısıra yapılan birçok çalışmada [6-11] enfekte olmuş dokuların debridmanından sonra kas doku içeren fleplerin daha iyi onarım sağladığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 7 adet osteomyelit vakasında enfekte kemik debridmanından sonra, dolaşımlarının daha zengin olmasından ötürü kas dokusu içeren serbest fleplerle rekonstrüksiyon yapılmıştır. Boeckx ve ark.'nın [12] yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde onarım için serratus anterior ve latissimus dorsi içeren free flepler tercih edilmiştir. Resim 1'de sol tibia osteomyelitli hastanın SA kas flebi + deri grefti ile onarılmış sonucu izlenmektedir.



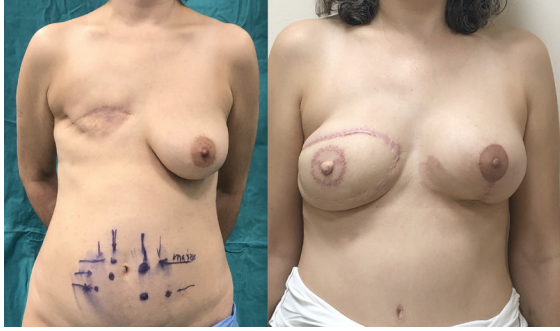
**Resim 1.** Sol tibia osteomyelitli hastanın SA kas flebi + deri grefti ile onarılmış sonucu.

Baş boyun defektleri yanısıra penil rekonstrüksiyonlarda ön kolun distal kısmında cildin ince, esnek ve nispeten tüysüz olması sebebiyle radyal önkol serbest flebi tercih edilmiştir. Bu flep aynı zamanda uzun pedikülü ile intraoral rekonstrüksiyon için boyun damarlarına mikrovasküler anastomozda kolaylık sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi geniş mandibula rezeksiyonu yapılan baş boyun tümörlü hastaların onarımında ise serbest vaskülarize fibula ve iliak kemik flepleri en sık tercih edilen ve önerilen yöntemdir [13]. Resim 2'de intraoral skuamoz hücreli kanser olgusunun serbest radial önkol flebi ile onarılmış sonucu görülmektedir.



**Resim 2.** intraoral skuamoz hücreli kanser olgusunun serbest radial önkol flebi ile onarılmış erken sonucu.

Meme rekonstrüksiyonu için en uygun seçenek abdominal bölgeden kaldırılan derin inferior epigastrik arter bazlı fleplerdir. Mikrocerrahi öncesi pediküllü TRAM flep en çok tercih edilirken, günümüzde DIEP ve TRAM serbest flepleri birinci öncelikler olmuştur. Flep yaşayabilirliğinin artması ve donör alan morbiditesinin kabul edilebilir olması önemli avantajlarıdır. TRAM flep ile rekonstrüksiyon uyguladığımız 15 hastanın 10'unda kas defektinin olduğu alana prolen mesh ile fasya onarımı yapılmıştır. Diğer 5 olgu ve DIEP flep yapılan olgularda kas ve fasya parsiyel olarak alındığından fasya defekti primer onarılmıştır [14]. Resim 3'de DIEP flep ile meme rekonstrüksiyonu uygulanan hastanın ameliyat öncesi ve geç postoperatif sonuçları mevcuttur.



**Resim 3.** DIEP flep ile meme rekonstrüksiyonu uygulanan hastanın ameliyat öncesi ve geç postoperatif sonuçları.

Flep kayıplarında, anastomoz sahasında tromboz, hiperkoagülasyon, staz ve sigara içimi bilinen en büyük risk faktörleridir [15]. Bu nedenle tüm serbest doku aktarımlarının ilk 48 saat süresince yakından izlenmesi, gerektiğinde dolaşım bozukluğuna müdahale edilebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle alt ekstremitedeki posttravmatik vakalar ele alındığında, travmaya bağlı vasküler ve perivasküler doku hasarı da flep kaybına yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda total flep kaybı olan vakalar alt ekstremitte travmatik yaralanmalarına ve tümör nüksüne bağlı olarak izlenmiştir.

Sonuç olarak, serbest doku transferlerinde başarı oranımızın literatürle benzer olmasında, alıcı damar seçiminde titiz davranılmasının katkısı büyüktür. %97,6 olan flep başarı oranımız Yii ve ark.'nın [16] yapmış olduğu %99,2, Bui ve ark.'nın [17] yaptığı %98,8'lik ve Kroll ve ark.'nın [18] yapmış olduğu %96,8'lik başarı oranına sahip çalışmalarla tutarlıdır. Yerinde endikasyon, titiz mikrocerrahi teknik uygulaması ve özenli ameliyat sonrası takip ile elde edilen başarılı sonuçlar, rekonstrüksiyon seçenekleri içerisinde serbest flepleri ön sıralara çekmiştir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan ederler.

#### Kaynaklar

1. Daniel RK, Taylor GI. Distant transfer of an island flap by microvascular anastomoses: a clinical technique. *Plast Reconstr Surg* 1973;52:111-117. <https://doi.org/10.1097/00006534-197308000-00001>
2. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg* 1989;42:645-648. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(89\)90075-1](https://doi.org/10.1016/0007-1226(89)90075-1)

3. Koshima I, Yamamoto T, Narushima M, Mihara M, Iida T. Perforator flaps and supermicrosurgery. *Clin Plast Surg* 2010;37:683-689. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2010.06.009>
4. Mathes SJ, Feng LJ, Hunt TK. Coverage of the infected wound. *Ann Surg* 1983;198:420-429.
5. Mathes SJ, Alpert BS, Chang N. Use of the muscle flap in chronic osteomyelitis: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:815-829. <https://doi.org/10.1097/00006534-198205000-00018>
6. Stark WJ. The use of pedicled muscle flaps in the surgical treatment of chronic osteomyelitis resulting from compound fractures. *J Bone Joint Surg* 1946;28:343-350.
7. Richards RR, Orsini EC, Mahoney JL, Verschuren R. The influence of muscle flap coverage on the repair of devascularized tibial cortex: an experimental investigation in the dog. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:946-958.
8. Ger R. Muscle transposition for treatment and prevention of chronic post-traumatic osteomyelitis of the tibia. *J Bone Joint Surg* 1977;59:784-791.
9. Musharafeh R, Osmani O, Musharafeh U, Saghie S, Atiyeh B. Efficacy of microsurgical free-tissue transfer in chronic osteomyelitis of the leg and foot: review of 22 cases. *J Reconstr Microsurg* 1999;15:239-244. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000097>
10. Koval KJ, Meadows SE, Rosen H, Silver L, Zuckerman JD. Posttraumatic tibial osteomyelitis: a comparison of three treatment approaches. *Orthopedics* 1992;15:455-460.
11. Arnold PG, Yugueros P, Hanssen AD. Muscle flaps in osteomyelitis of the lower extremity: a 20-year account. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:107-110.
12. Boeckx WD, Hulst R, Nanhekhan LV, Lorenzi F. The role of free flaps in the treatment of persistent scalp osteomyelitis. *Neurosurgery* 2006;59:64-67. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000219894.58901.46>
13. Hidalgo DA. Fibula free flap mandibular reconstruction. *Clin Plast Surg* 1994;21:25-35
14. Anita T, Mohan AT, Saint Cyr M. Anatomic and physiological fundamentals for autologous breast reconstruction. *Gland Surg* 2015;4:116-133. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.04.01>
15. Zor F, Öztürk S, Şahin İ, Işık S. Timing of microsurgical reconstruction of lower extremity: is it really important in flap failure? *Turk J Plast Surg* 2009;17:105-107. Available at: <http://www.turkplastsurg.org/index.php/tprecd/article/view/1273/271>. Accessed Dec 17, 2009
16. Yii NW, Evans GR, Miller M, et al. Thrombolytic therapy: What is its role in free flap salvage? *Ann Plast Surg* 2001;46:601-604. <https://doi.org/10.1097/00000637-200106000-00005>

17. Bui DT, Cordeiro PG, Hu QY, Disa JJ, Pusic A, Mehrara BJ. Free flap reexploration: indications, treatment, and outcomes in 1193 free flaps. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:2092-2100. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000260598.24376.e1>
18. Kroll SS, Schusterman MA, Reece G, et al. Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 1996;98:1230-1233. <https://doi.org/10.1097/00006534-199612000-00017>

**Etik onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 28.11.2018 tarih ve 60116787-020/81393 sayılı onayı ile çalışma başlatılmıştır.



# Unilateral approach for bilateral microdecompression in lumbar stenosis: the detailed assessment of clinical, functional and radiological changes

*Lomber dar kanalda iki taraflı mikrodekompresyon için tek taraflı yaklaşım: klinik ve radyolojik değişikliklerin detaylı araştırılması*

İsmail İştemen, Ali Arslan, Ali İhsan Ökten, Semih Kıvanç Olguner, Kemal Alper Afşer, Vedat Açık, Emre Bilgin

Gönderilme tarihi: 10.03.2020

Kabul tarihi: 20.04.2020

## Abstract

**Purpose:** Previous articles have mostly evaluated only radiological or clinical improvement to assess decompression. But there has been no detailed study in the literature evaluating both quality of life and functional and radiological improvement. In this study, we aimed to investigate the effectiveness of microsurgical unilateral laminotomy to perform bilateral decompression for degenerative lumbar spinal stenosis.

**Materials and methods:** We assessed 116 segments in 80 patients retrospectively. We evaluated clinical, functional and radiological improvement. For clinical evaluation Visual Analog Scale (VAS), Oswestry Disability Index (ODI), Medical Outcomes Study 36-Item Short- Form Health Survey (SF36) were used. For radiological evaluation, we assessed the changes of anterior and posterior disc height, lateral resses heigt, anteior-posterior diameter of spinal canal, spinal canal cross sectional area, segmental lordotic angle on preoperative and postoperative radiographic images. For functional evaluation, walking performance was also evaluated by 15 Minutes Self Paced Walking Test.

**Results:** The mean age of the patients was 58.6±11.3 years. Forty-two of them were females (52.5%), and thirty-eight were males (47.5%). Clinical outcomes, measured by VAS, ODI and SF36 were improved significantly. Walking performance, dural sac cross sectional area and other radiographic measurments were also improved significantly. Eight patients were reoperated due to the spinal instability, and 4 patients due to the dura repair. Only two wound infections developed.

**Conclusion:** Microsurgical unilateral laminotomy for bilateral decompression for degenerative spinal stenosis achieves adequate decompression and satisfactory clinical outcomes with minimal tissue damage and less complications.

**Key words:** Degenerative spinal stenosis, minimal invasive spine surgery, unilateral laminotomy with bilateral decompression.

İştemen İ, Arslan A, Ökten Aİ, Olguner SK, Afşer AK, Açık V, Bilgin E. Unilateral approach for bilateral microdecompression in lumbar stenosis: the detailed assessment of clinical, functional and radiological changes. Pam Med J 2020;13:393-402.

## Özet

**Amaç:** Önceki makaleler çoğunlukla dekompresyonu göstermek için sadece radyolojik veya klinik iyileşmeyi değerlendirmiştir. Ancak literatürde hem yaşam kalitesini hem de fonksiyonel ve radyolojik iyileşmeyi değerlendiren ayrıntılı bir çalışma yoktur. Bu çalışmada dejeneratif lomber spinal stenozda bilateral dekompresyon için mikrocerrahi ile tek taraflı laminotominin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** 80 hastada 116 segmenti retrospektif olarak inceledik. Klinik, fonksiyonel ve radyolojik iyileşmeyi değerlendirdik. Klinik değerlendirme için Vizüel Analog Skala (VAS), Oswestry Disability İndeksi (ODI), Tıbbi Sonuçlar Çalışması 36 Madde Kısa Form Sağlık Araştırması (SF36) kullanıldı. Radyolojik değerlendirme için ön ve arka disk yüksekliği, lateral resses yüksekliği, spinal kanalın ön-arka çapı, spinal kanal kesitsel

İsmail İştemen, Specialist in Neurosurgery, Adana City Education and Research Hospital, Neurosurgery Department, Adana, Turkey, e-mail: drismailistemen@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2341-4818) (Corresponding Author)

Ali Arslan, Specialist in Neurosurgery, Adana City Education and Research Hospital, Neurosurgery Department, Adana, Turkey, e-mail: aliarslan26062006@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-7457-5283)

Ali İhsan Ökten, Associate Professor in Neurosurgery, Adana City Education and Research Hospital, Neurosurgery Department, Adana, Turkey, e-mail: aihano1@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0292-201X)

Semih Kıvanç Olguner, Specialist in Neurosurgery, Adana City Education and Research Hospital, Neurosurgery Department, Adana, Turkey, e-mail: kivanc3olguner@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-5314-4636)

Kemal Alper Afşer, Trainee in Neurosurgery, Adana City Education and Research Hospital, Neurosurgery Department, Adana, Turkey, e-mail: kemalalperafser@gmail.com (orcid.org/0000-0002-4724-0840)

Vedat Açık, Specialist in Neurosurgery, Adana City Education and Research Hospital, Neurosurgery Department, Adana, Turkey, e-mail: vedatacik74@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0371-5883)

Emre Bilgin, Specialist in Neurosurgery, Adana City Education and Research Hospital, Neurosurgery Department, Adana, Turkey, e-mail: dremreblgn@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2394-1503)



alanı, preoperatif ve postoperatif radyografik görüntülerde segmental lordotik açıları ölçümledik. Fonksiyonel değerlendirme için yürüme performansı da 15 Dakika Kişisel Hızda Yürüyüş Testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $58,6 \pm 11,3$  idi. Kırk ikisi kadını (%52,5) ve otuz sekizi erkekti (%47,5). VAS, ODI ve SF36 ile ölçülen klinik sonuçlar önemli ölçüde iyileşti. Yürüme performansı, dural kese kesit alanı ve diğer radyografik ölçümler de önemli ölçüde iyileşti. Spinal instabilite nedeniyle 8 hasta, dura onarım nedeniyle 4 hasta tekrar ameliyat edildi. Sadece iki yara enfeksiyonu gelişti.

**Sonuç:** Dejeneratif spinal stenozda bilateral dekompresyon için mikrocerrahi ile tek taraflı laminotomi, minimum doku hasarı ve daha az komplikasyon ile yeterli dekompresyon ve tatmin edici klinik sonuçlar sağlar.

**Anahtar kelimeler:** Lomber dar kanal, minimal invaziv cerrahi, tek taraftan bilateral dekompresyon.

İştemen İ, Arslan A, Ökten Aİ, Olguner SK, Afşer AK, Açık V, Bilgin E. Lomber dar kanalda iki taraflı mikrodekompresyon için tek taraflı yaklaşım: klinik ve radyolojik değişikliklerin detaylı araştırılması. Pam Tıp Derg 2020;13:393-402.

## Introduction

Degenerative lumbar spinal stenosis (DLSS) is a common lumbar pathology characterized by back/leg pain and neurogenic claudication [1, 2]. Hypertrophy of the ligamentum flavum, intervertebral disc degeneration and bulging, and facet joint arthropathy with hypertrophy result in stenosis of the spinal canal and neural foramina, which causes the symptoms. As the elderly population has increased, so has the incidence of DLSS [3].

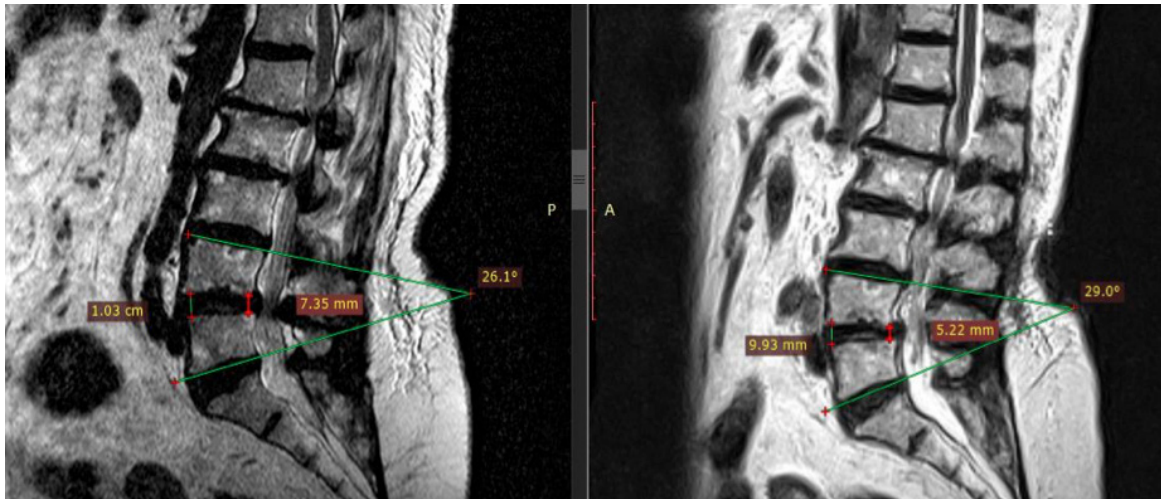
Among the numerous treatment options, surgical decompression is more effective than medical treatment and physical therapy [4, 5]. Various decompressive methods have been described. The goal of surgical decompression is maximal neural decompression while preserving structural components as much as possible [5, 6]. Traditional total laminectomy has been widely used in the surgical treatment of DLSS [2, 7]. Surgical outcomes are satisfactory but spinal instability may result and require spinal fixation and fusion [8]. In recent years, minimally invasive DLSS treatment techniques such as unilateral laminotomy for bilateral decompression (ULBD) have been described [5, 9]. ULBD can achieve maximal decompression with less tissue damage. Most previous ULBD studies have evaluated only radiographic outcomes of surgical decompression; quality of life and functional improvement after ULBD have not been well-studied. Therefore, we investigated outcomes of microsurgical ULBD for DLSS using the Visual Analogue Pain Scale (VAS), Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), Oswestry Disability

Index (ODI), and 15-Minute Self-Paced Walking Test (SPWT). We also investigated radiographic outcomes.

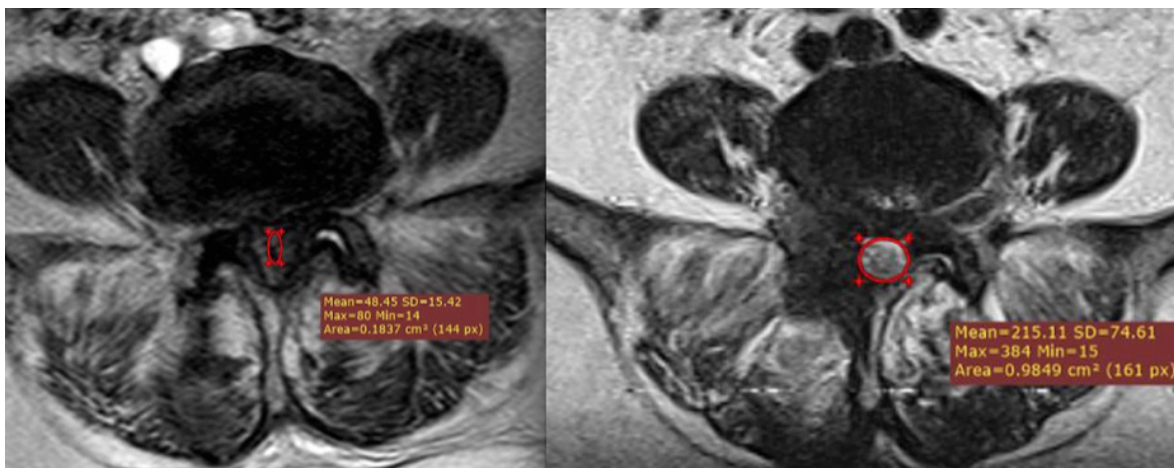
## Materials and methods

We retrospectively analyzed 80 consecutive patients who underwent ULBD between January 2013 and January 2016. The total number of operated levels was 116. Mean follow-up period was  $34.32 \pm 4.57$  months. All patients exhibited  $\leq 3$  mm of intervertebral translation on lateral flexion-extension lumbar radiographs before surgery. Patients with a spondylolysis defect, osteoporosis, or degenerative scoliosis were excluded. Pre- and postoperative lateral radiographs, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) were evaluated to assess changes of anterior and posterior disc height, lateral recess height, anterior-posterior diameter and cross-sectional area of the spinal canal, and segmental lordotic angle (Figure 1 A, B, C). Radiological measurements were calculated from the picture archiving and communication system (PACS). Clinical outcomes were evaluated using the VAS, SF-36, and ODI. The ODI is a questionnaire that assesses the effect of back and leg pain on daily life. The SF-36 is a 36-item questionnaire comprised of 8 health concept scales: physical functioning (PF), role limitation-physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social function (SF), role limitation- emotional (RE), and mental health (MH). Participants completed the 15-minute SPWT one day before and six months after surgery to assess walking performance.

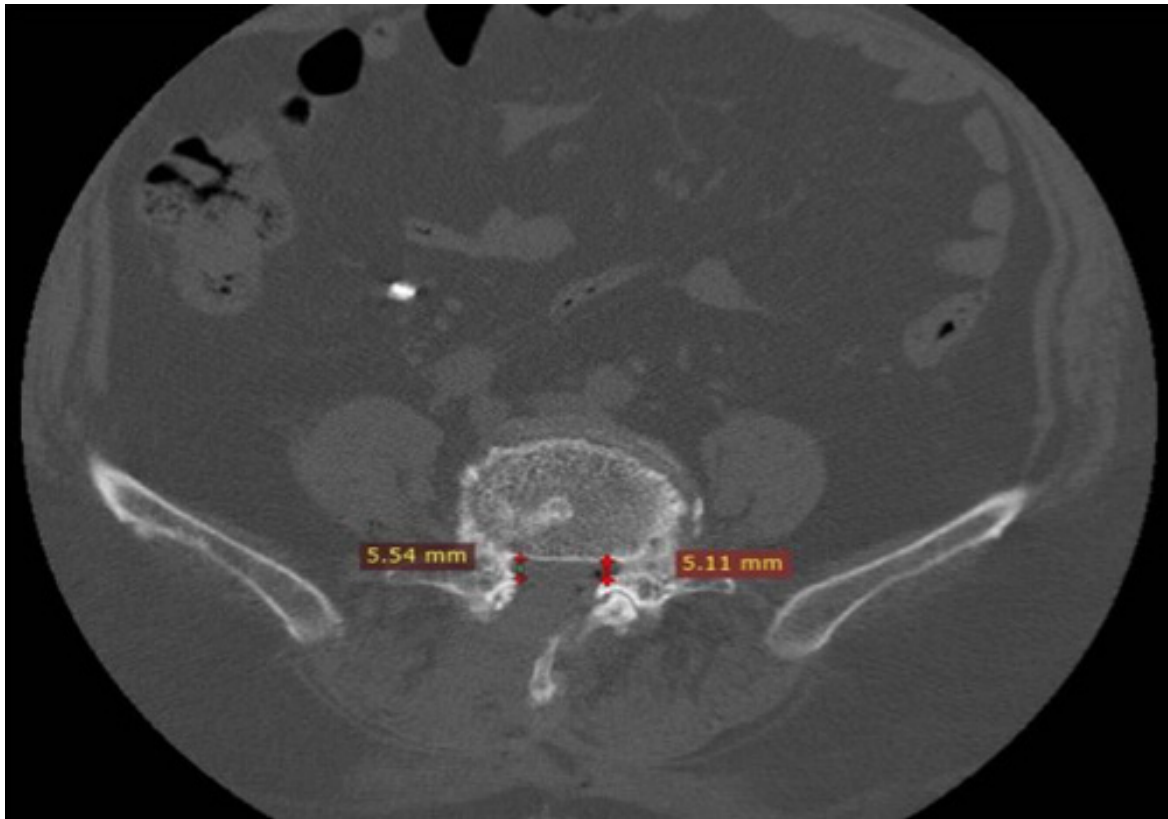




**Figure 1A.** Cross-sectional area of the spinal canal on preoperative and postoperative MRI.



**Figure 1B.** Spinal canal cross-sectional area on preoperative and postoperative MRI.



**Figure 1C.** Lateral recess height on postoperative CT scan.

### **Surgical procedure**

All patients underwent general endotracheal anesthesia for surgery. The operative level was localized using fluoroscopic guidance. A fascial incision was performed on the most symptomatic side. If there was no lateralization of symptoms, the left-sided approach was used because it provides advantages to a right-handed surgeon. The paraspinal muscles were elevated off the spinous process and lamina by subperiosteal dissection. After this step, the operating microscope was brought into the surgical field. Hemi-laminotomy of the ipsilateral cephalad lamina was performed using Kerrison rongeurs or a high-speed drill. Then, a less extensive laminotomy of the caudal lamina was performed. The ipsilateral ligamentum flavum was totally resected with a Kerrison rongeur. The medial facet joint was then partially resected. The compressed nerve root was found and decompressed by foraminal widening. If necessary, an ipsilateral discectomy was performed.

After ipsilateral micro-decompression, the microscope was angulated medially and the patient was tilted contralaterally to optimize

visualization of the contralateral nerve root. The base of the spinous process and the inferior surface of the contralateral lamina and the ligamentum flavum were removed with Kerrison rongeurs and a high-speed burr and the contralateral nerve root and dura were completely decompressed. If necessary, the same surgical approach was performed at each indicated level.

### **Statistical analyses**

Statistical analyses were performed using SPSS software version 18 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Numerical variables are presented as means with standard deviation or medians with interquartile range (IQR). Categorical variables are presented as frequencies with percentage. Independent group comparisons were analysed using the Mann-Whitney U test. Dependent group comparisons of preoperative and postoperative variable measurements were performed using the Wilcoxon signed-rank and Friedman tests as appropriate.  $P < 0.05$  was considered significant.

## Results

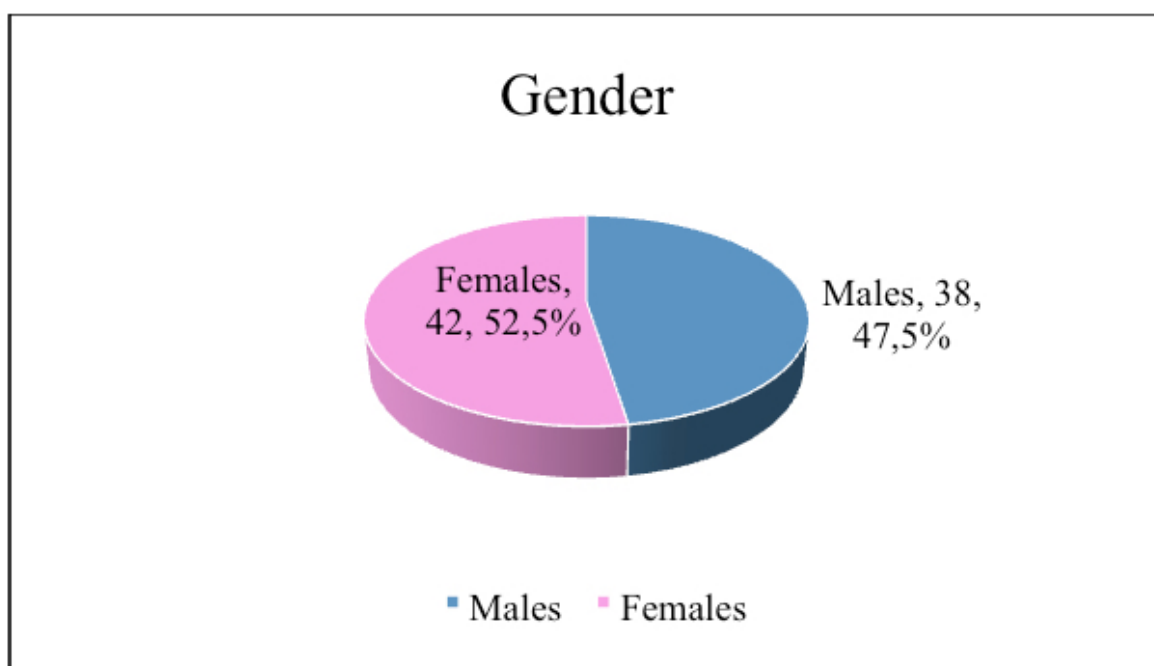
A total of 80 patients were included for analysis. Forty-two were female (52.5%), and thirty-eight were male (47.5%). Gender distribution is shown in Figure 2.

Mean patient age was 58.6±11.3 years. The mean age of male and female patients was similar ( $p=0.755$ ). The age distribution of the study group is shown in Table 1.

The most frequent patient symptoms was leg pain predominant on the right side in 48 patients (60%). The most frequent neurological examination finding was right dorsiflexion weakness (1/5 on manual muscle testing) in 26 patients (32.5%). The most frequent level of disease was right L4-5 in 46 patients (39.7%). Table 2 summarizes the patient symptoms and neurological examination findings and levels of disease.

The pre- and postoperative SF36 and ODI assessments are presented in Table 3. Postoperative SF36 scores significantly increased ( $p<0.001$ ) and ODI scores significantly decreased ( $p<0.001$ ) in all domains compared to before surgery. The pre- and postoperative radiographic measurements are presented in Table 4. All measurements significantly changed between the pre- and postoperative period ( $p<0.001$ ). Median VAS scores in the pre- and postoperative periods are presented in Table 5. VAS score significantly decreased between the preoperative period and postoperative day 1 ( $p<0.001$ ); the postoperative day 1 and 6-month postoperative scores were similar ( $p=0.172$ ).

All patients had varying degrees of neurogenic claudication symptoms. The changes in 15-minute SPWT are shown in Table 6. The 6-month postoperative walking distances were significantly higher than the preoperative walking distances ( $p<0.001$ ).



**Figure 2.** Gender distribution of the patients.

**Table 1.** Age distribution of the patients.

	All patients	Gender		<i>p</i>
		Male	Female	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age (years)	58.6±11.3	58.4±9.2	58.7±13.1	0.755

**Table 2.** Clinical characteristics of the patients.

	n	%
<b>Complaint</b>		
Leg Pain Predominant On Right Side	48	60
Leg Pain Predominant On Left Side	22	27.5
Leg Pain Bilaterally	10	12.5
<b>Neurologic examination</b>		
<b>Abbreviations:</b>		
FDF: Foot dorsal flexion		
FPF: Foot plantar flexion		
KE: Knee extension		
Right FDF 1/5 Deficit	26	32.5
No Deficit	10	12.5
Left FDF 2/5 Deficit	8	10
Both FDF 1/5 Deficit	8	10
Right FDF-FPF 1/5 Deficit	6	7.5
Both FDF 2/5 Deficit	4	5
Left FDF 1/5 Deficit	4	5
Left FPF 2/5 Deficit	4	5
Both FDF 2/5 Deficit	2	2.5
Right FDF 2/5 Deficit	2	2.5
Right FDF-KE 1/5 Deficit	2	2.5
Right KE 2/5 Deficit	2	2.5
Left FDF-FPF 1/5 Deficit	2	2.5
<b>Level</b>		
Right L4-5	46	39.7
Left L4-5	26	22.4
Right L3-4	22	19
Left L3-4	10	8.6
Right L5-S1	8	6.8
Left L5-S1	2	1.7
Right L2-3	2	1.7

**Table 3.** SF36 and Oswestry assessments.

	Preoperative	Postoperative 6 <sup>th</sup> month	<i>p</i>
	Mean ± SD	Mean ± SD	
SF36 PF	59.3±15.9	73.6±14	<0.001
SF36 RP	66.6±14.7	79.1±12.3	<0.001
SF36 BP	58.2±10	79.1±7.4	<0.001
SF36 GH	53.2±7.5	67.4±6.2	<0.001
SF36 VT	52.4±4.2	64.2±4.4	<0.001
SF36 SF	70.1±11	87.2±5.6	<0.001
SF36 RE	77.4±7.9	86.2±6.5	<0.001
SF36 MH	64.2±5.7	73.4±4.8	<0.001
OSWESTRY %	52.2±8.5	19.7±8.7	<0.001

**Table 4.** Radiographical measurements.

	Preoperative	Postoperative 6 <sup>th</sup> month	<i>p</i>
	Mean ± SD	Mean ± SD	
A-P Diameter (mm)	6.8±2.4	13±1.7	<0.001
Cross sectional Area (cm <sup>2</sup> )	0.4±0.2	1.4±0.3	<0.001
Lateral Reses Height Ipsilateral (mm)	2.8±0.8	5±0.7	<0.001
Lateral Reses Height Contralateral (mm)	3.3±1.1	4.5±0.9	<0.001
Disc Anterior Height (mm)	9.2±2	9.6±2.2	<0.001
Disc Posterior Height (mm)	6.8±2.3	6.2±2.4	<0.001
Segmental Lordotic Angle (°)	14.9±7.1	20.5±8.6	<0.001

**Table 5.** VAS scores.

	Preoperative	Postoperative 1 <sup>st</sup> day	Postoperative 6 <sup>th</sup> month	<i>p</i> (preop-postop 1 <sup>st</sup> day)	<i>p</i> (postop 1 <sup>st</sup> day-postop 6 <sup>th</sup> month)
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)		
VAS	8 (8-9)	2.5 (2-3)	2 (1-3)	<0.001	0.172

**Table 6.** 15-minute Walking Test (SPWT).

	Preoperative	Postoperative 6 <sup>th</sup> month	<i>p</i>
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Walking Distance (m)	361.9±219.3	1022.9±143.1	<0.001

## Discussion

Many studies have shown that surgical treatment of DLSS is superior to conservative treatment in elderly patients [4]. Wide laminectomy and bilateral foraminotomy with undercutting of the medial facet joint is the most common procedure. However, this procedure can cause local tissue trauma and spinal instability [10]. Studies have demonstrated paraspinal muscle atrophy, chronic denervation, and electromyographic abnormalities of the paraspinal muscles after bilateral multifidus retraction [11]. The interspinous and supraspinous ligaments contribute to the resistance of lumbar flexion forces but traditional laminectomy techniques include excision of these ligaments as well as portions of the facet joints.

Many authors accept that the ULBD technique limits muscle retraction and preserves the soft tissues and facet joints, thus decreasing the need for fusion surgery [12, 13]. Oertel et al. [14] reported an 11.8% reoperation rate due to spinal instability after ULBD. Similarly, Yang et al. [15] reported that 9.5% of patients who underwent bilateral microdecompression by unilateral or bilateral laminotomy required reoperation for spinal instability. Katz et al. [16] reported a 23% reoperation rate after conventional laminectomy. However, Cavusoglu et al. [9] reported no reoperations due to spinal instability. In our study, 10% required a fusion reoperation due to spinal instability.

Wide laminectomy sufficiently increases the cross-sectional area of the spinal canal. Some studies have shown that clinical outcomes and cross-sectional area significantly improved after ULBD and laminectomy, however, the spinal canal enlargement did not correlate significantly with clinical improvement [17]. In our study, mean spinal canal diameter and cross-sectional area significantly increased by 6.2 mm and 1 cm<sup>2</sup>, respectively. ULBD appears to achieve adequate decompression as well as satisfactory clinical outcomes.

The tubular approach, which minimizes tissue damage, is also increasingly being used in recent years. Like microscopic ULBD, the unilateral tubular approach for bilateral decompression provides satisfactory clinical and radiological improvement [18, 19].

However, complications may be more frequent as with other minimally invasive techniques due to the associated learning curve. Furthermore, the need for specialized surgical equipment may hinder generalized applicability of the tubular approach. Microscopic ULBD provides similar results without the need for specialized equipment.

Radiological examinations are important in the evaluation of surgical decompression for DLSS. Park et al. [20] reported a significant increase in the ipsilateral and contralateral lateral recess width after ULBD. Ryu et al. [21] reported no significant differences in mean segmental lumbar lordosis angle or anterior and posterior disc height after ULBD. We found that the mean lumbar lordosis angle increased by approximately 5° and the height of both lateral recesses increased significantly, especially on the operated side. In addition, the cross-sectional area and anterior-posterior diameter of the spinal canal increased by nearly 300% and 200%, respectively.

VAS, ODI, and SF36 provide information on pain, general health status, disability, quality of life, and physical and mental health. These data have been used to evaluate the clinical status of patients in many previous studies [9, 17, 18, 20, 22]. Although we found a significant decrease in postoperative day 1 VAS scores when compared to the preoperative period, the postoperative day 1 and 6-month postoperative scores were similar. The changes in all domains of the SF36 and ODI scales were statistically significant. Our results were similar to those of Demiral et al. [23], who reported mean SF36 scores of healthy people according to age groups in Turkey.

Perhaps the most important parameter in the clinical evaluation of DLSS patients is walking distance. Neurogenic claudication is usually progressive and causes serious disability and decreased health-related quality of life over time. Papavero et al. [13] used a treadmill test to evaluate walking performance, defined as walking distance × walking speed. However, the ability to walk at variable speeds during the test makes measurement difficult. Tomkins-Lane et al. [22] described two different variations of the SPWT to examine walking capacity in DLSS patients, a 15-minute version and a 30-minute version. Most of our patients could not complete



the 15-minute test before surgery so we used the 15-minute SPWT. Six months after surgery, walking distance was significantly greater.

One disadvantage of wide laminectomy is a relatively large postsurgical dead space, which is associated with risks of infection and increased blood loss [6, 24, 25]. Minimally invasive ULBD decreases these risks. In our study, only two wound infections occurred and 4 patients who underwent multilevel surgery required blood transfusion. Durotomy is another complication of spinal decompressive surgery. Reported durotomy rates are similar between laminectomy (5%, 15%), bilateral laminotomy (2%, 9%), and ULBD (3.5%, 12%) [19, 24, 25]. However, the risk of durotomy is greater in the tubular approach due to the learning curve [18]. In our study, the durotomy rate was 6.8% and 4 patients without neurologic deterioration required reoperation for dural repair.

This study is limited by its retrospective design and lack of a control group. Other limitations are its small sample size and relatively short follow-up. Future prospective studies with larger groups and longer follow-up are needed.

In conclusion, we demonstrated significant expansion of the cross-sectional area of the spinal canal and improvement of clinical and radiological outcomes with minimal soft tissue damage after ULBD in patients with DLSS. Walking performance and health-related quality of life also improved. We think it is important to evaluate walking capacity in the follow-up of DLSS patients. In accordance with the current general trend towards minimally invasive surgery, the ULBD technique may be a good choice for elderly DLSS patients.

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

## References

1. Mobbs RJ, Li J, Sivabalan P, Raley D, Rao PJ. Outcomes after decompressive laminectomy for lumbar spinal stenosis: comparison between minimally invasive unilateral laminectomy for bilateral decompression and open laminectomy: clinical article. *J Neurosurg Spine* 2014;21:179-186. <https://doi.org/10.3171/2014.4.SPINE13420>
2. Ozdogan S, Yaltirik CK, Yilmaz SG, Kocak A, Isbir T. Association of rs2228570 polymorphism of vitamin D receptor gene with lumbar degenerative disc disease. *Turk Neurosurg* 2019;29:159-163. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.22275-17.2>
3. Reyes-Sánchez A, García-Ramos CL, Deras-Barrientos CM, Alpizar-Aguirre A, Rosales-Olivarez LM, Pichardo-Bahena R. Ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis, disc herniation and degenerative spondylolisthesis. An histopathological description. *Acta Ortop Mex* 2019;33:308-313.
4. Chang Y, Singer DE, Wu YA, Keller RB, Atlas SJ. The effect of surgical and nonsurgical treatment on longitudinal outcomes of lumbar spinal stenosis over 10 years. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:785-792. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53254.x>
5. Ozdogan S, Yaltirik CK, Atalay B, Tiryaki M, Duzkalir AH, Suslu H. Unilateral approach for bilateral spinal microdecompression in lumbar spinal stenosis: short term results. *JTSS* 2015;26:205-209.
6. Yaman O, Ozdemir N, Dagli AT, Acar E, Dalbayrak S, Temiz C. A comparison of bilateral decompression via unilateral approach and classic laminectomy in patients with lumbar spinal stenosis: a retrospective clinical study. *Turk Neurosurg* 2015;25:239-245. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.8710-13.1>
7. Usman M, Ali M, Khanzada K, et al. Unilateral approach for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis: a minimal invasive surgery. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23:852-856.
8. Toyoda H, Nakamura H, Konishi S, Dohzono S, Kato M, Matsuda H. Clinical outcome of microsurgical bilateral decompression via unilateral approach for lumbar canal stenosis: minimum five-year follow-up. *Spine* 2011;36:410-415. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181d25829>
9. Cavuşoglu H, Kaya RA, Turkmenoglu ON, Tuncer C, Colak I, Aydin Y. Midterm outcome after unilateral approach for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis: 5-year prospective study. *Eur Spine J* 2007;16:2133-2142. <https://doi.org/10.1007/s00586-007-0471-2>
10. Nori S, Shiraiishi T, Aoyama R, et al. Narrow width of muscle-preserving selective laminectomy demonstrated sufficient surgical outcomes and reduced surgical invasiveness. *J Clin Neurosci* 2018;52:60-65. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.03.007>
11. See DH, Kraft GH. Electromyography in paraspinal muscles following surgery for root compression. *Arch Phys Med Rehabil* 1975;56:80-83.
12. Borshchenko I, Gulzatyan A, Kartavykh R, Grin A. How I do it: bilateral lumbar spinal canal microsurgical decompression via unilateral approach. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:2375-2380. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04059-0>

13. Papaverio L, Thiel M, Fritzsche E, Kunze C, Westphal M, Kothe R. Lumbar spinal stenosis: prognostic factors for bilateral microsurgical decompression using a unilateral approach. *Neurosurgery* 2009;65:182-187. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000341906.65696.08>
14. Oertel MF, Ryang YM, Korinith MC, Gilsbach JM, Rohde V. Long-term results of microsurgical treatment of lumbar spinal stenosis by unilateral laminotomy for bilateral decompression. *Neurosurgery* 2006;59:1264-1269. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245616.32226.58>
15. Yang SM, Park HK, Chang JC, Kim RS, Park SQ, Cho SJ. Minimum 3-year outcomes in patients with lumbar spinal stenosis after bilateral microdecompression by unilateral or bilateral laminotomy. *J Korean Neurosurg Soc* 2013;54:194-200. <https://doi.org/10.3340/jkns.2013.54.3.194>
16. Katz JN, Lipson SJ, Chang LC, Levine SA, Fossel AH, Liang MH. Seven- to 10-year outcome of decompressive surgery for degenerative lumbar spinal stenosis. *Spine* 1996;21:92-98. <https://doi.org/10.1097/00007632-199601010-00022>
17. Chung SW, Kang MS, Shin YH, Baek OK, Lee SH. Postoperative expansion of dural sac cross-sectional area after unilateral laminotomy for bilateral decompression: correlation with clinical symptoms. *Korean J Spine* 2014;11:227-231. <https://doi.org/10.14245/kjs.2014.11.4.227>
18. Alimi M, Hofstetter CP, Torres-Campa JM, et al. Unilateral tubular approach for bilateral laminotomy: effect on ipsilateral and contralateral buttock and leg pain. *Eur Spine J* 2017;26:389-396. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4594-1>
19. Kim HS, Patel R, Paudel B, et al. Early outcomes of endoscopic contralateral foraminal and lateral recess decompression via an interlaminar approach in patients with unilateral radiculopathy from unilateral foraminal stenosis. *World Neurosurg* 2017;108:763-773. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.018>
20. Park WB, Hong JT, Lee SW, Sung JH, Yang SH, Kim IS. Clinical and radiological comparison between ipsilateral and contralateral side canal decompression using an unilateral laminotomy approach. *Korean J Spine* 2016;13:41-46. <https://doi.org/10.14245/kjs.2016.13.2.41>
21. Ryu SJ, Kim IS. Interspinous implant with unilateral laminotomy for bilateral decompression of degenerative lumbar spinal stenosis in elderly patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47:338-344. <https://doi.org/10.3340/jkns.2010.47.5.338>
22. Tomkins-Lane CC, Conway J, Hepler C, Haig AJ. Changes in objectively measured physical activity (performance) after epidural steroid injection for lumbar spinal stenosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:2008-2014. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.05.014>
23. Demiral Y, Ergor G, Unal B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006;6:247. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-247>
24. Schatlo B, Horanin M, Hernandez-Durán S, Solomiychuk V, Rohde V. Shape of the spinal canal is not associated with success rates of microsurgical unilateral laminotomy and bilateral decompression for lumbar spinal canal stenosis. *World Neurosurg* 2018;116:42-47. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.137>
25. Thome C, Zevgaridis D, Leheta O, et al. Outcome after less-invasive decompression of lumbar spinal stenosis: a randomized comparison of unilateral laminotomy, bilateral laminotomy, and laminectomy. *J Neurosurg Spine* 2005;3:129-141. <https://doi.org/10.3171/spi.2005.3.2.0129>

**Ethics approval:** Adana City Education and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee of Adana City Education and Research Hospital, Approval Date: 25.03.2020, Approval no:765.

## Assessment of Diagnostic Value of 'Human Epididymis Factor 4 (HE4)' in women with adnexal masses

### Adneksiyel kitlesi olan kadınlarda 'Human Epididimis Faktör (HE4)'ün diagnostik değerinin belirlenmesi

Derya Kılıç, Mehmet Hakan Yetimalar, Mehmet Köseoğlu, Gülcan Sağlam

Gönderilme tarihi: 01.04.2020

Kabul tarihi: 20.04.2020

#### Abstract

**Purpose:** Human epididymis factor 4 (HE4) is a novel biomarker for ovarian cancer. The aim of this study is to assess the usefulness and efficacy of HE4, in comparison with CA-125 in the differential diagnosis of malignant and benign gynecological diseases in women with adnexal masses.

**Materials and methods:** 85 patients diagnosed with adnexal mass who were operated at a tertiary referral center between the years of October 2012 and February 2013 were included in the study. Demographic data, physical examination, results of the laboratory tests, imaging, and pathology were recorded from all subjects. Blood samples were collected before surgery for the evaluation of HE4 and CA-125 levels. Patients were divided into 4 groups according to their histopathologic diagnosis: benign (n:58), malignant (n:17), borderline (n:5) and metastatic (n:5) and serum CA-125 and HE4 levels were compared considering menopausal status.

**Results:** Using 35 U/mL as the cut-off value, CA-125 had a sensitivity of 82.4%, specificity of 67.2%, a negative predictive value of 92.9%, and a positive predictive value of 42.4%. For the same sensitivity level, specificity was 87.9%, negative predictive value was 94.4%, and the positive predictive value was 66.7% for HE4. Receiver operator characteristic (ROC) area under the curve was higher in both the premenopausal and postmenopausal group for the HE4 curve. Accordingly, sensitivity at set specificity of 90% was 82.4%, and 70.6% for 95% of specificity and 41.1% for 98% for HE4. Same sensitivity values for CA-125 were 47.1%, 35.3% and 23.5%, respectively.

**Conclusion:** According to our study, especially in the premenopausal period, HE4 shows higher sensitivity and specificity values than CA-125.

**Key words:** Adnexal mass, ovarian cancer, CA-125, HE4.

Kılıç D, Yetimalar MH, Koseoglu M, Saglam G. Assessment of Diagnostic Value of 'Human Epididymis Factor 4 (HE4)' in women with adnexal masses. Pam Med J 2020;13:403-413.

#### Özet

**Amaç:** Human epididymis faktör 4 (HE4) over kanserinde kullanılan yeni bir tümör belirteçidir. Bu çalışmanın amacı, adneksiyel kitlesi olan kadınlarda malign ve benign hastalık ayırıcı tanısında HE4'ün CA-125 ile karşılaştırılarak etkinliğinin ve yararlılığının değerlendirilmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Ekim 2012 ve Şubat 2013 tarihleri arasında 3. basamak referans merkezi olan bir Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik verileri, anamnez bilgileri, muayene bulguları, görüntüleme tetkikleri, laboratuvar tetkikleri ve patoloji sonuçları kaydedildi. Hastalardan preoperatif CA-125 ve HE4 düzeylerini belirlemek amacı ile venöz kan örnekleme yapıldı. Çalışma grubu histopatolojik tanılarına göre benign (n:58), malign (n:17), borderline (n:5) ve metastatik (n:5) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Serum CA-125 ve HE4 düzeyleri menopozal durum göz önünde bulundurularak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** CA-125 için uluslararası kabul gören 35 U/ml eşik değer olarak alındığında adneksiyel kitlelerde benign malign ayırımında toplam grupta %82,4 sensitivite, %67,2 spesifite, %92,9 negatif prediktif değer, %42,4 pozitif prediktif değer saptandı. Aynı sensitivite değerinde HE4 için %87,9 spesifite, %94,4 negatif prediktif değer, %66,7 pozitif prediktif değer saptandı. ROC analizine göre HE4 eğrisinin altında kalan alan hem premenapozal hem de postmenapozal dönemde daha büyüktü. Buna göre HE4'ün; %90 spesifite değerinde %82,4 sensitif, %95 spesifite değerinde %70,6 sensitif, %98 spesifite değerinde %41,1 sensitif olduğu izlendi. Aynı sensitivite değerleri CA-125 için ise sırasıyla %47,1, %35,3, %23,5 olarak izlendi.

Derya Kılıç, Assistant Prof. Department of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University Medical School, Denizli, Turkey, e-mail: deryakilic.md@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8003-9586) (Corresponding Author)

Mehmet Hakan Yetimalar, Op.Dr. Department of Obstetrics and Gynecology, Izmir Gozde Hospital, Izmir, Turkey, e-mail: hyetimalar@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-1689-5120)

Mehmet Köseoğlu, Prof. Department of Biochemistry, Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey, e-mail: mkoseoglu@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-1308-6969)

Gülcan Sağlam, Assistant Prof. Department of Biochemistry, Istanbul Istinye University Medical School, Istanbul, Turkey, e-mail: gulcan.saglam@istinye.edu.tr (orcid.org/0000-0002-7540-673X)

**Sonuç:** Çalışma sonuçlarımıza göre özellikle premenapozal dönemde HE4, CA-125'e göre daha yüksek sensitivite ve spesifite değerleri göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Adneksiyel kitle, over kanseri, CA-125, HE4.

Kılıç D, Yetimalar MH, Köseoğlu M, Sağlam G. Adneksiyel kitlesi olan kadınlarda Human Epididimis Faktör (HE-4)' ün diagnostik değerinin belirlenmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:403-413.

## Introduction

Approximately 5-10% of women need surgery because of an adnexal mass, and 13-21% of these masses were subsequently diagnosed as malignant [1]. Early diagnosis and proper treatment of ovarian cancers are key to good prognosis. But there has been no gold effective screening test available for ovarian cancer [2]. Therefore, triage is very important in cases presenting with adnexal mass in order to prevent unnecessary or inadequate treatment. For determining the appropriate approach, detailed anamnesis information, physical examination, use of ultrasonography (USG) and other radiological examinations, detection of tumor marker levels and combination of all these with other predictors are required [3].

Many tumor markers are being investigated for screening, diagnosis, and determining prognosis and the response to treatment of ovarian cancer [4]. The best known and most commonly used of these is the Carcinoembryonic antigen (CA-125). However, existing tumor markers, including CA-125, do not have sufficient sensitivity and specificity in the differential diagnosis of ovarian cancer, and the search on this issue continues [5]. With recent current studies, a new tumor marker, Human Epididymis Factor 4 (HE4), stands out in this issue.

The aim of this study was to determine the predictive value of HE4, a new tumor marker in the evaluation of adnexal masses and benign-malignant differential diagnosis, and to compare its efficacy with CA-125.

## Materials and methods

Prior to the study, the institutional approval was obtained from the Ethics Committee. Patients between the ages of 18-80 who applied to Obstetrics and Gynecology Clinic, Izmir Katip Celebi University Atatürk Education and Research Hospital, and decided to be operated due to adnexal mass were prospectively

included in the study. Informed consent was obtained from all the participants before being included in the study. Patients with renal failure or with serum creatinine levels >1.2 were excluded from the study. Detailed anamnesis was taken from the patients, demographic data, additional diseases, gynecologic and abdominal examinations were recorded. Patients were evaluated with the ultrasonography (USG), while patients deemed to need for further examination were evaluated with Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT). All collected blood samples were analyzed in the biochemistry laboratory of the same center.

Preoperative venous blood sampling was performed to examine CA-125 and HE4 levels. After 10 minutes of centrifugation of the blood samples at 4000 rpm, the serum was separated. Serum samples were not dull, being without fibrin and hemolysis. CA-125 levels were researched with Siemens CA-125 II ReadyPack kit using the chemiluminescence method in Siemens Advia Centaur device during the preoperative period. The serums separated for HE4 examination were placed in clean and dry godets; their caps were sealed with parafilm and stored in deep freezers at -40°C for being analyzed together. After the patient's consent was obtained, laparoscopy or laparotomy was performed taking into account demographic data, examination findings, imaging methods, and tumor marker levels. Based on the results, patients underwent standard or radical surgery. Surgeons and pathologists were unaware of the results of HE4 levels.

HE4 levels were analyzed from serum samples in Biotech semiautomatic Elisa device by Solid Phase Sandwich Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method using Human HE4/WFDC2 Quantikine ELISA Kit from R&D SYSTEMS, INC Human Epididymis Protein 4 (HE4) EIA.

The patients were divided into 4 groups: benign, malignant, borderline malignant

and metastatic malignant according to the histopathological diagnoses and compared with each other based on serum CA-125 and HE4 levels.

**Statistical methods:** The SPSS (for Windows, Version 20.0) package software was used in statistical analysis. The normal distribution of numerical variables was checked with the Shapiro-Wilk Test. Since there is usually a lack of normal distribution, non-parametric methods were preferred in the analysis. Chi-Square or Fisher's exact probability test was used to compare categorical variables. The presence of a linear relationship between numerical variables was examined by Spearman Correlation analysis. In addition, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U Tests were preferred for comparing numerical variables between groups. ROC analysis was performed to determine the threshold (cut-off) to differentiate the two groups of paraffin. All hypothesis controls were performed at  $\alpha=0.05$  significance level, namely,  $p<0.05$  was considered significant.

**Results**

The mean age of the patients involved in the study was  $48.1\pm 14.9$  (18-80) years and the median value was 46 years. The study group was divided into two groups as premenopausal

and postmenopausal group. Of the 85 patients, 49 were in the premenopausal period and 36 were in the postmenopausal period.

The 85 patients involved in the study were divided into 4 different groups as benign, malignant, borderline malignant and metastatic malignant according to the final pathological results. Of the 85 patients, 58 (68.2%) had benign, 17 (20%) had malignant, 5 (5.9%) had borderline malignant, and 5 (5.9%) had metastatic malignant mass. Of the 49 premenopausal patients, 37 (75.5%) had benign, 7 (14.3%) had malignant, 2 (4.1%) had borderline malignant and 3 (6.1%) had metastatic malignant mass. Of the 36 postmenopausal patients, 21 (58.3%) had benign, 10 (27.8%) had malignant, 3 (8.3%) had borderline malignant, and 2 had metastatic malignant mass. Of the 17 patients in the malignant group, 5 (29.4%) were at stage-1A, two (11.76%) were at stage-1B, one (5.9%) was at stage 2C, and 9 (52.9%) were at stage-4, according to FIGO. Histopathological subtypes of benign, malignant, borderline malignant and metastatic malignant groups and their percentages in groups are shown in Table 1.

Four groups were compared with each other in terms of age by the Kruskal-Wallis test. No significant difference was observed for age distribution between the groups ( $p>0.05$ ).

**Table 1.** Histological subsets of the study group.

	Serous (n:17, 29.3%)
	Mucinous (n:4, 6.9%)
	Endometrioma (n:10, 17.2%)
	Mature cystic teratoma (n:9, 15.5%)
	Fibroma (n:12, 20.7%)
<b>Benign (n:58)</b>	Tubaovarian abscess (n:1, 1.7%)
	Endometrioma + mature cystic teratoma (n:1, 1.7%)
	Intraligamental leiomyoma (n:1, 1.7%)
	Paraovarian cyst (n:1, 1.7%)
	Leiomyoma + Paraovarian cyst (n:1, 1.7%)
	Benign steroid cell tumor (n:1, 1.7%)
	Serous (n:9, 52.9%)
	Mucinous (n:3, 17.7%)
<b>Malignant (n:17)</b>	Endometrioid (n:4, 23.5%)
	Malign mixt (serous + endometrioid) (n:1, 5.9%)
	Serous borderline (n:1, 20%)
<b>Borderline malignant (n:5)</b>	Mucinous borderline (n:4, 80%)
	Colon cancer (n:3, 60%)
<b>Metastatic malignant (n:5)</b>	Gastric cancer (n:1, 20%)
	Diffuse B cell lymphoma (n:1, 20%)

(n: number)



In the entire study group, the median value for CA-125 was 27 U/ml; the median value for HE4 was 354 pmol/l. The median value for CA-125 in the premenopausal group was 19 U/ml, the median value for HE4 in the premenopausal group was 272 pmol/l, the median value for CA-125 in the postmenopausal group was

41 U/ml, and the median value for HE4 in the postmenopausal group was 374 pmol/l. Serum HE4 levels according to histological subtypes are schematized in Figure 1. Age, CA-125 and HE4 mean rank values according to histopathological subtypes are shown in Table 2.

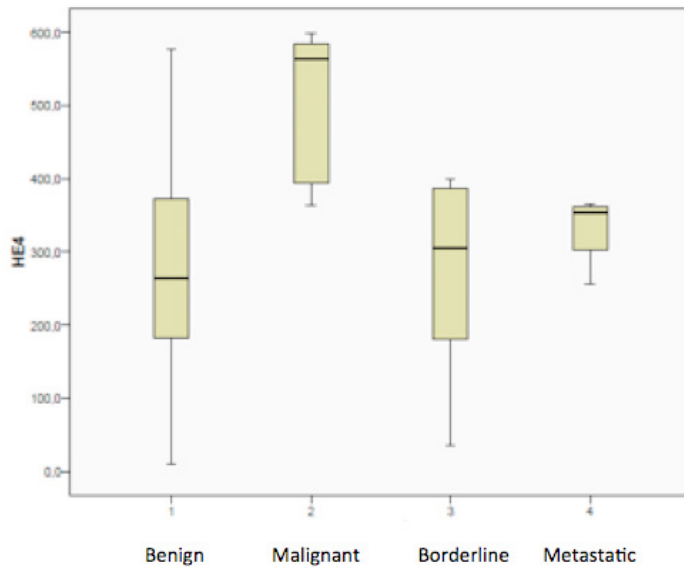


Figure 1. Serum HE4 levels according to histopathological subtypes.

Table 2. Age, serum CA-125 and HE4 mean rank values according to histopathological subtypes.

		mean rank	p value
Age (years)	Benign	38.8	0.106
	Malignant	52.5	
	Borderline	58.3	
	Metastatic	44.2	
CA-125 (U/ml)	Benign	34.9	<0.001
	Malignant	67.0	
	Borderline	47.8	
	Metastatic	50.8	
HE4 (pmol/l)	Benign	35.1	<0.001
	Malignant	72.5	
	Borderline	37.2	
	Metastatic	40.7	



Overall, Kruskal Wallis analysis revealed a significant difference between CA-125 and HE4 levels among the groups and therefore, two-group comparisons were subsequently performed. In the two-group comparison by the Mann-Whitney U test, all groups were compared to each other with Bonferroni correction. When benign and malignant groups were compared with each other, both HE4 and CA-125 were found to be significantly higher in the malignant group ( $p < 0.01$  for both markers). It was observed that both HE4 and CA-125 levels did not differ significantly between groups when benign and borderline groups were compared with each other ( $p > 0.05$ ). When the benign and metastatic malignant groups were compared, it was observed that both HE4 and CA-125 levels did not significantly differ between the groups ( $p > 0.05$ ). When malignant and borderline malignant groups were compared, HE4 levels were found to be significantly higher in the malignant group ( $p < 0.05$ ), and CA-125 levels did not significantly differ between the groups ( $p > 0.05$ ). When malignant and metastatic malignant groups were compared, HE4 levels were found to be significantly higher in malignant groups ( $p < 0.01$ ) and CA-125 levels did not significantly differ between the groups ( $p > 0.05$ ). Finally, when borderline malignant and

metastatic malignant groups were compared with each other, it was observed that both HE4 and CA-125 levels did not differ significantly between the groups ( $p > 0.05$  for both). CA-125 was not found to be distinctive for the malignant and metastatic malignant group, while HE4 was found to be distinctive for the malignant and metastatic malignant group.

ROC analysis was performed to determine HE4 and CA-125 cut-points for distinguishing between the groups whose histopathological results were benign and malignant. According to these results, the area under the curve (AUC) for HE4 is larger than the area under the curve (AUC) for CA-125 (Figure 2, Figure 3) and more distinctive in the benign-malignant diagnosis of adnexal masses than CA-125 (AUC: 0.932,  $p < 0.01$ ; AUC: 0.871,  $p < 0.01$ , respectively). The groups were divided into two as premenopausal and postmenopausal, and ROC analysis was performed again for each 2 groups (Figure 4). According to these results, HE4 in the premenopausal period is more distinctive than CA-125 in the premenopausal period (AUC: 0.967,  $p < 0.01$ ; AUC: 0.896,  $p < 0.01$ , respectively for premenopausal period and AUC: 0.881,  $p < 0.01$ ; AUC: 0.833,  $p < 0.01$ , respectively for postmenopausal period).

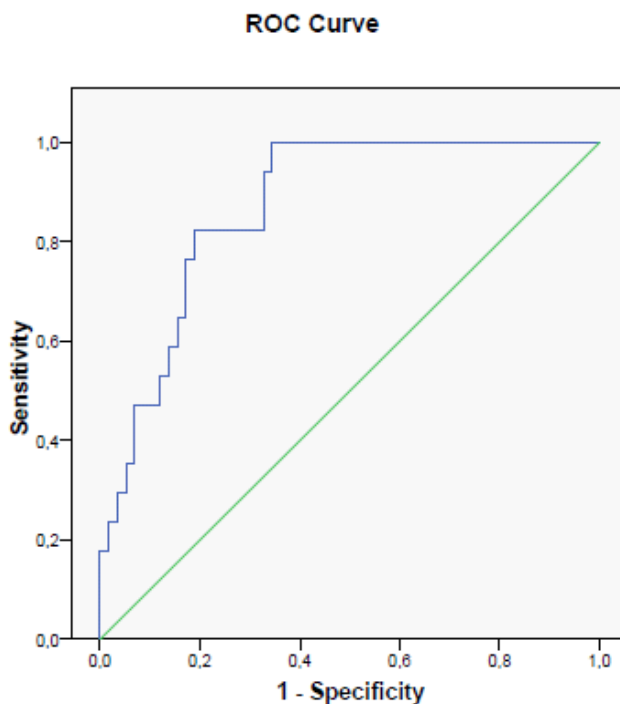
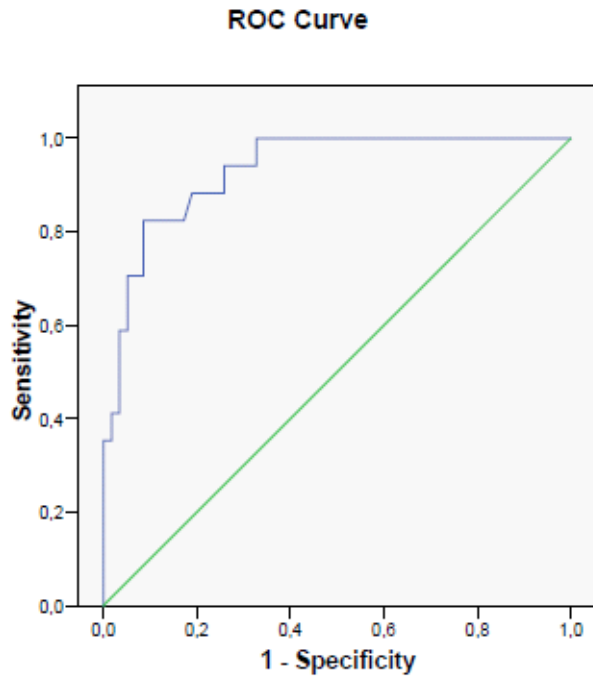
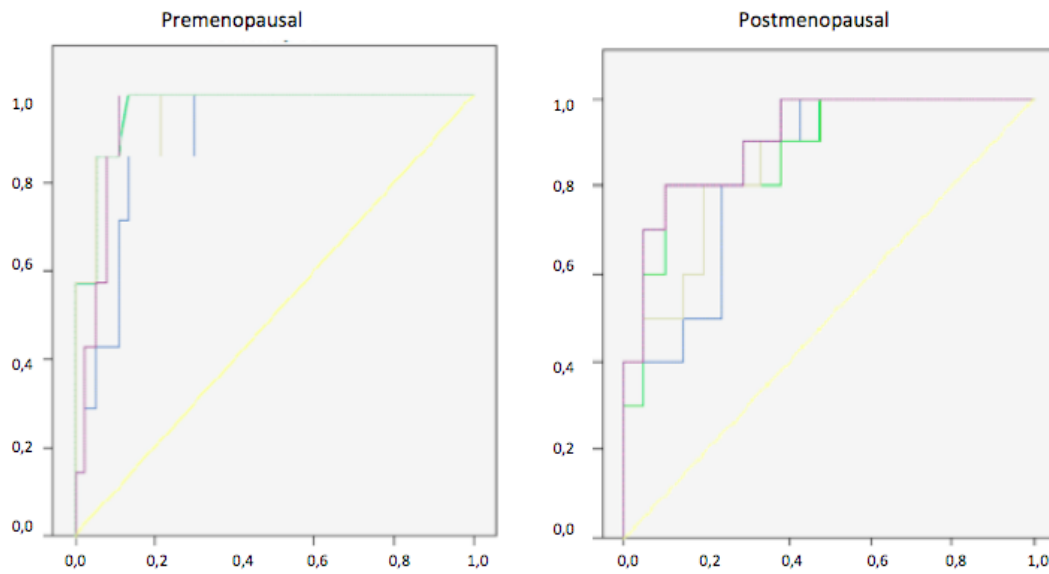


Figure 2. ROC curve analysis of CA-125 in diferentiating benign and malignant cases.



**Figure 3.** ROC curve analysis of HE4 in diferentiating benign and malignant cases.



**Figure 4.** ROC analysis of both CA-125 and HE4 with respect to menopausal status in diferentiating benign and malignant cases.

The premenopausal and postmenopausal groups are examined separately at internationally accepted 35 U/ml threshold for CA-125. 85.7% sensitivity, 70.3% specificity, 96.3% negative predictive value, 35.3% positive predictive value was obtained in the premenopausal group and 80% sensitivity, 61.9% specificity, 86.7% negative predictive value, 50% positive predictive value was

obtained in the postmenopausal group. False positivity rates were 29.7% and 38.1% and false negativity rates were 14.3% and 20% in the premenopausal and postmenopausal group respectively. Table 3 shows the results if 80 U/ml is accepted as a threshold for CA-125 in the premenopausal group and 30 U/ml is accepted as a threshold for CA-125 in the postmenopausal group.

**Table 3.** The evaluation of CA-125 cut-off values.

	<b>Premenopausal group &gt;80 U/ml</b>	<b>Postmenopausal group &gt;30 U/ml</b>	<b>Total group &gt;30 U/ml</b>
Sensitivity	85.7%	90%	94.1%
Specificity	86.5%	61.9%	67.2%
Negative predictive value	97%	92.9%	97.5%
Positive predictive value	54.5%	52.9%	45.7%
False positivity	13.5%	38.1%	32.8%
False negativity	14.3%	10%	5.9%

According to the ROC analysis for HE4 in our study group, the values of 370 pmol/l and 390 pmol/l are taken as threshold values and the sensitivity and specificity values for the benign malignant distinction of adnexal masses were evaluated. When premenopausal and postmenopausal groups are examined separately; the sensitivity and specificity values for the same factors are shown in Table 4.

The sensitivity and specificity values of CA-125 and HE4 tumor markers according to the selected threshold levels in total patient groups are summarized in Table 5.

Histological subsets in the malignant group were examined according to HE4 levels, and serum HE4 levels were observed as higher than mucinous groups in serous and endometrioid subtypes. In the benign group, histological subtypes were examined according to CA-125 and HE4 levels, and CA-125 levels were high in 7 of the 11 patients with endometrioma, and serum HE4 levels were high in only 3 of these 7 patients.

Accordingly, HE4 levels were found in patients with endometrioma at similar levels with other benign groups, and HE4 levels in the malignant group were higher than in all benign groups. The benign group was compared to the metastatic malignant group, HE4 levels were

not different, and HE4 levels were higher than metastatic malignant groups as mentioned earlier.

Of the 17 patients in the malignant group, 5 were in the stage-1A, 2 were in the stage-1B, 1 was in the stage 2C and 9 were in the stage-4. The CA-125 levels did not elevate in 3 patients, and stage-1 ovarian cancer was observed in these 3 patients. A fairly wide distribution range (minimum value: 30 U/ml, maximum value: 5881 U/ml, median value: 90 U/ml, standard deviation: 2659 U/ml) was detected in stage-1 patients with high CA-125 levels. CA-125 levels were found to be high in all stage-4 patients and a similarly wide distribution range (minimum value: 66 U/ml, maximum value: 4467 U/ml, median value: 294 U/ml standard deviation: 1437 U/ml) was detected.

HE4 levels elevated in all groups with early and advanced malignant tumors, and HE4 levels were high in 3 patients in the early stages where CA-125 did not rise. HE4 levels were found to have a narrower dispersion range in the early stages (minimum value: 371, maximum value: 591 pmol/l, median value: 563 pmol/l, standard deviation: 112 pmol/l) and later stages (minimum value: 363 pmol/l, maximum value: 598 pmol/l, median value: 575 pmol/l, standard deviation: 95 pmol/l). Although mean

**Table 4.** The evaluation of HE4 cut-off values in premenopausal and postmenopausal groups.

	>370 pmol/l cut-off value		>390 pmol/l cut-off value	
	Premenopausal	Postmenopausal	Premenopausal	Postmenopausal
Sensitivity	100%	90%	85.7%	80%
Specificity	78.4%	61.9%	91.9%	81%
Negative predictive value	100%	92.9%	97.1%	89.5%
Positive predictive value	46.7%	52.9%	66.7%	66.7%
False positivity	21.6%	38.1%	8.1%	19%
False negativity	0%	10%	14.3%	20%

**Table 5.** Sensitivity and specificity of CA-125 and HE4 for the prediction of malignancy at the total group.

TOTAL	HE4	CA-125	HE4	CA-125
	>370 mol/L	>30 U/ml	>390pmol/L	>35 U/ml
Sensitivity	94.1%	94.1%	82.4%	82.4%
Specificity	72.4%	67.2%	87.9%	67.2%
Negative predictive value	97.7%	97.5%	94.4%	92.9%
Positive predictive value	50%	45.7%	66.7%	42.4%
False positivity	27.6%	32.8%	12.1%	32.8%
False negativity	5.9%	5.9%	17.6%	17.6%

rank values were highest in stage-4 disease for both HE4 and CA-125 levels, there was no statistically significant relationship between the serum levels of both markers and stage of the disease ( $p>0.05$ ).

## Discussion

In this study we evaluated 85 patients with their preoperative CA125 and HE4 levels and compared the histopathological results. We have documented that HE4 was 82.4% sensitive at 90% specificity, 70.6% sensitive at 95% specificity, and 41.1% sensitive at 98% specificity in discriminating benign and malignant adnexal masses. However, CA-125 was found to be 47.1% sensitive at 90% specificity, 35.3% sensitive at 95% specificity, and 23.5% sensitive at 98% specificity for the same purpose. When the groups were

evaluated according to menopausal status, and ROC analysis was performed again for each 2 groups, HE4 is found to be more distinctive than CA-125 in the premenopausal period. In the premenopausal period; the area below the curve for CA-125 and HE4 were 0.896 and 0.967, respectively. In the postmenopausal period; the area below the curve for CA-125 and HE4 were 0.833 and 0.073, respectively.

CA-125 is a frequently used tumor marker for ovarian cancer. However, its major limitation is the low sensitivity and specificity values especially in the premenopausal period and early stages [5]. Our results indicate that, HE4 has an additional clinical value in differential diagnoses of these patients. We determined that the false positivity rate of CA-125 as 29.7% in the premenopausal period and the

CA-125 increase was not detected in 3 of the 7 stage 1 patients. Although the combination of CA-125 and USG may increase sensitivity and specificity rates of CA-125, the researchs resulted in low positive predictive values of 10-21% [6-8]. The main problem in these studies is that the experience of the clinician in the use of USG leads to huge differences between the results [9]. In addition, CA-125 is not expressed in approximately 20% of ovarian cancers [8]. On the other hand, HE4 levels elevated in all groups with early and advanced malignant tumors, and HE4 levels were high in 3 patients in the early stages where CA-125 did not rise in our study. HE4 levels were found to have a narrower dispersion range in the early stages (minimum value: 371, maximum value: 591, median value: 563, standard deviation: 112) and later stages (minimum value: 363, maximum value: 598, median value: 575, standard deviation: 95).

Moore et al. [9] studied with a variety of biomarkers including CA-125, mesothelin, HER2 oncogene, HE4, CA72-4, activin, inhibin, osteopontin, EGF receptor in 259 patients with adnexal masses. Two hundred thirty three of whom were eligible for analysis, 67 with invasive epithelial ovarian carcinoma and 166 with benign ovarian neoplasm. Sensitivity values of these markers were calculated at 90-95-98% specificity. HE4 alone had the highest sensitivity as 95%, with a sensitivity value of 72.9%. Similarly, according to ROC analysis, we found that HE4 with 95% specificity alone had a sensitivity of 70%. CA-125 with 95% specificity was found to have 35% sensitivity. Our findings also support that HE4 is a more specific marker than CA-125. Moore et al. [9] found that the combination of CA-125 and HE4 had the highest sensitivity and specificity values among all other single and combined markers as 76.4% sensitivity and 95% specificity. Moreover, the addition of other markers did not raise sensitivity values [9].

Afterwards, the authors created a model called 'Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)'. This algorithm, which included a combination of HE4 and CA125, classified patients in the high-risk group with a 93.8% accuracy rate [10]. The ROMA combines CA125 and HE4 using two formulas, taking into account the menopausal status of each patient. Following reports after Moore et al.

[9] have been consistently documented that a combination of HE4 and CA125 as in the ROMA compared to either HE4 or CA125 alone improves the specificity [11-13]. The CA125 and HE4 combination has proved to be highly efficient with an area under the curve (AUC) of up to 0.96 and to date, the most efficient biochemical diagnostic tool for the differential diagnoses of adnexal masses seems to be these combination [13].

CA-125 may increase in relation to many different benign conditions. This reduces the specificity of this marker especially during the premenopausal period, and causes the cut-off values to change with age [14]. The best example is endometriosis. CA-125 can be used in ovarian cancer as well as in the evaluation of the treatment effectiveness of endometriosis and in the follow-up of recurrence. In addition, neoplastic ovary mass may be similar to endometrioma in the USG [15]. Therefore, these cases should be evaluated with different diagnostic methods.

One of the major advantages of HE4 is that its level is not affected by endometriosis cysts [16, 17]. Huhtinen et al. [18] studied serum concentrations of HE4 and CA-125 in a total of 225 women, including 14 with ovarian cancer, 16 with endometrial cancer, 129 with endometriosis, and 66 healthy. The combination of these two markers showed higher sensitivity (92.9%) and higher specificity (95%) in ovarian and endometrial cancer compared to only HE4 (78.6% sensitivity) and only CA-125 (78.6% sensitivity). The most important result of this study was that the mean serum HE4 levels increased in both endometrial and ovarian cancer patients but did not increase in ovarian endometrioma or different types of endometriosis. As a result, the authors suggested that the combination of HE4 and CA-125 can be used by clinicians to follow up patients with advanced endometriosis and to follow up malignancy transformation. In our study, 7 of the 11 patients with endometrioma were found to have high levels of CA-125, while serum HE4 levels were found to be high in only 3 of these 7 patients. In our study, compared to CA-125, HE4 in the premenopausal period was found to be more diagnostic than in the postmenopausal period. At the same time, HE4 levels were found in patients with endometrioma similar to other benign groups, and HE4 levels



in the malignant group were higher than in all benign groups. This result suggested that the higher specificity of HE4 than CA-125 in the premenopausal period where endometriosis is more common may be related to this finding. Our finding is in accordance with current literature [17].

HE4 shows higher sensitivity and specificity than CA-125 and other complementary markers. However, it is not yet known how HE4 concentrations have changed in other diseases. To avoid misinterpretation, HE4 levels should be studied with extended research in other benign and malignant conditions. Interestingly, unlike CA-125, HE4 concentrations increase with age in healthy individuals. However, CA-125 is higher in healthy individuals during the premenopausal period [19]. The upper limit of the normal clinical level is considered to be 35 U/ml of CA-125. However, it is recommended in the literature that the upper limit of CA-125 should be 20-26 U/ml in the group of patients in the postmenopausal period and with hysterectomy [20]. In early-stage disease, about half of cases have CA-125 levels above 35 U/ml, which leads to questioning of this threshold in ovarian cancer, where the main purpose is to diagnose at an early stage [20, 21]. In our study, compared to 35 U/ml, which is the accepted cut-off value of CA-125, higher sensitivity and specificity values were obtained with 30 U/ml cut-off values in the postmenopausal period and 80 U/ml in premenopausal period.

In our study, low HE4 levels in the borderline malignant group may be associated with that 80% of the group is in the mucinous subtype. Studies with more patients are needed to determine the diagnostic value of HE4 in borderline malignant ovarian tumors.

The major limitation of this study is the limited number of the patients with early stage ovarian cancer and borderline malignant ovarian cancer. However, this can be attributed to the biology of ovarian cancer. Our results are sufficient to give an idea regarding the clinical value of HE4 in the differential diagnoses of adnexal masses. Larger studies are needed to be implemented in screening and diagnostic algorithms.

In summary, HE4, a new tumor marker in the differential diagnosis of adnexal masses, shows higher sensitivity and specificity values than

CA-125 in accordance with the results of our study and literature knowledge. CA-125 shows high sensitivity in the late stages (stage III-IV) and in the postmenopausal period, whereas HE4 is more sensitive in the early stages (stage I-II) than CA-125. These two tumor markers are complementary and the combination of these two markers increases sensitivity rates compared to the use alone in ovarian cancers.

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

## References

1. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow up. NIH consensus development panel on ovarian cancer. *JAMA* 1995;273:491-497.
2. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer. Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2018;319:595-606. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21421>
3. Walker M, Sobel M. Diagnosing ovarian cancer. *CMAJ* 2018;190:E1259. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180499>
4. Yang WL, Lu Z, Bast RC Jr. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:577-591. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1326820>
5. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:274-281. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00441.x>
6. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1630-1639. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.005>
7. Fritsche HA, Bast RC. CA 125 in ovarian cancer: advances and controversy. *Clin Chem* 1998;44:1379-1380.
8. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics* 2004;3:355-366. <https://doi.org/10.1074/mcp.R400006-MCP200>
9. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.10.017>
10. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.031>



11. Dochez V, Randet M, Renaudeau C, et al. Efficacy of HE4, CA125, risk of malignancy index and risk of ovarian malignancy index to detect ovarian cancer in women with presumed benign ovarian tumours: a prospective, multicentre trial. *J Clin Med* 2019;8:1784. <https://doi.org/10.3390/jcm8111784>
12. Han KH, Park NH, Kim JJ, et al. The power of the risk of ovarian malignancy algorithm considering menopausal status: a comparison with CA 125 and HE4. *J Gynecol Oncol* 2019;30:83. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e83>
13. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res* 2019;27:12:28. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>
14. Yesilyurt H, Seckin B, Aktulay A, Ozyer S. Age-stratified analysis of tumor markers and tumor characteristics in adolescents and young women with mature cystic teratoma. *J Chin Med Assoc* 2018;81:499-504. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.005>
15. Hindman N, VanBuren W. Imaging spectrum of endometriosis (Endometriomas to deep infiltrative endometriosis). *Radiol Clin North Am* 2020;58:275-289. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.11.001>
16. Shin KH, Kim HH, Kwon BS, Suh DS, Joo JK, Kim KH. Clinical usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, human epididymis 4, and CA72-4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm values for diagnosing ovarian tumors in Korean patients with and without endometriosis. *Ann Lab Med* 2020;40:40-47. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.1.40>
17. Nisenblatt V, Bossuyt PM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD012179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>
18. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100:1315-1319. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605011>
19. Lowe KA, Shah C, Wallace E, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2480-2487. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0150>
20. Alagoz T, Buller RE, Berman M, Anderson B, Manetta A, DiSaia P. What is a normal CA125 level? *Gynecol Oncol* 1994;53:93-97. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1093>
21. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004;58:24-38. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.11.003>

**Ethics committee approval:** Ethical approval for this study was obtained from Izmir Katip Çelebi Medical Faculty Clinical Trials Ethics Committee (Approval Number/80-08.11.2012)



## Akromegali hastalarında benign ve malign tümör sıklığı

### *Malign and benign tumor frequency in patients with acromegaly*

Nusret Yılmaz, Gökhan Tazegül, Ramazan Sarı, Hasan Ali Altunbaş, Mustafa Kemal Balcı

Gönderilme tarihi: 07.12.2019

Kabul tarihi: 29.04.2020

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada tek bir merkezde izlenen akromegali hastalarındaki benign ve malign tümör sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Toplam 92 akromegali hastasının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların temel klinik karakteristikleri ile hastalarda mevcut olan benign ve malign tümörlerin özellikleri ve sıklıkları değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşları 51 (26-83) yıl, 52'si (%56,5) kadın ve 40'ı (%43,5) erkek idi. Hastaların %4,3'ünde (n=4) malignite mevcuttu. Saptanan malignitelerin tümü tiroid papiller karsinomu idi. Hastaların %76,1'inde en az bir benign tümör vardı. Tiroid ultrasonografisi (USG) yapılan hastaların (n=74) %76'sında (n=57) tiroid nodülü, kolonoskopi yapılan hastaların (n=70) %21,4'ünde (n=15) kolon polipi, abdominal USG yapılan hastaların (n=72) %5,5'inde (n=4) safra kesesi polipi, meme görüntülemesi yapılan kadınların (n=52) %11,5'inde (n=6) benign meme lezyonu mevcuttu.

**Sonuç:** Sonuç olarak akromegali hastalarında artmış tiroid nodülü ve tiroid kanseri riski mevcuttur. Bu nedenle akromegali hastaları tiroid nodülü yönünden aktif olarak izlenmeli, USG'de şüpheli bulgular saptanması durumunda ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Akromegali, tümör, tiroid kanseri.

Yılmaz N, Tazegül G, Sarı R, Altunbaş HA, Balcı MK. Akromegali hastalarında benign ve malign tümör sıklığı. Pam Tıp Derg 2020;13:415-423.

#### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to determine the prevalence of benign and malignant tumors in acromegaly patients in a single center.

**Materials and methods:** Records of 92 patients with acromegaly were retrospectively reviewed. Main clinical characteristics of the patients and characteristics and frequency of benign and malignant tumors were evaluated.

**Results:** Median age of patients was 51 (26-83) years, 52 (56.5%) were female and 40 (43.5%) were male. 4.3% (n=4) of the patients had a malignancy. All malignancies were thyroid papillary carcinoma. 76.1% of the patients had at least one benign tumor. Of patients underwent specific imaging modalities, thyroid nodules was present in 76% (n=57) of patients who underwent thyroid ultrasonography (n=74), colon polyps was present in 21.4% (n=15) of patients who underwent colonoscopy (n=70), gallbladder polyps were present in 5.5% (n=4) of patients who underwent abdominal ultrasonography (n=72) and benign breast lesions were found in 11.5% (n=6) of women who underwent breast imaging (n=52).

**Conclusion:** There is an increased risk of thyroid nodules and thyroid cancer in patients with acromegaly. Therefore, acromegaly patients should be actively monitored for thyroid nodules, and if suspicious findings are detected on ultrasonography, they should be evaluated further.

**Key words:** Acromegaly, tumor, thyroid cancer.

Yılmaz N, Tazegül G, Sarı R, Altunbaş HA, Balcı MK. Malign and benign tumor frequency in patients with acromegaly. Pam Med J 2020;13:415-423.

Nusret Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye, e-posta: nusretyilmazdr@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-7494-1562) (Sorumlu Yazar)

Gökhan Tazegül, Arş. Gör. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, e-posta: drgtazegul@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0737-9450)

Ramazan Sarı, Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye, e-posta: drsari@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6989-1492)

Hasan Ali Altunbaş, Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye, e-posta: haltunbas@akdeniz.edu.tr (orcid.org/0000-0002-9468-6888)

Mustafa Kemal Balcı, Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye, e-posta: mbalci@akdeniz.edu.tr (orcid.org/0000-0002-6494-3249)

## Giriş

Akromegali, artmış büyüme hormonu (BH) ve Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) sekresyonu ile karakterize, çeşitli morbiditelere neden olabilen, nadir görülen kronik bir hastalıktır. Akromegali hastalarında temel olarak kardiyovasküler, respiratuvar ve metabolik komplikasyonlara bağlı artmış bir morbidite ve mortalite riski söz konusudur [1]. Bunun yanında, tartışmalı olmakla beraber, akromegali hastalarında malign tümör sıklığında artış olduğu da bildirilmektedir. Genel olarak akromegali hastalarının malignite gelişimi için artmış bir riske sahip olduklarını bildiren çalışmalar yanında malignite riskinde bir artış olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [1-7]. Akromegali hastalarında tiroid bezi, kolon, safra kesesi gibi organlarda benign tümör sıklığının arttığı bildirilmiştir [5-6].

Akromegali hastalarında kanser insidansı üzerine olan ilgi temel olarak BH düzeyleri ile tümör gelişimi arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır. Her ne kadar invitro ve invivo çalışmalar BH-IGF-1 aksı ile tümör oluşumu arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiş olsa da akromegali hastalarında gerçek malignite insidansı kesin olarak bilinmemektedir [8-10]. Bu çalışmada merkezimizde izlenmekte olan akromegali hastalarındaki benign ve malign tümör sıklığının ve bunları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Çalışmaya Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde izlenmekte olan erişkin akromegali hastaları alındı. Çalışma için hastane başhekimliğinden veri kullanım izni alındı. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilerek temel klinik karakteristikleri kaydedildi. Hastaların anamnez, fizik muayene, endoskopik değerlendirme, radyolojik görüntüleme bulguları ve patoloji raporları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda saptanmış olan malign ve benign tümörler kaydedilerek benign ve malign tümör sıklıkları ve bunların özellikleri incelendi.

Akromegalinin biyokimyasal tanısı, yüksek IGF-1 düzeyleri ve oral glukoz yükleme testi sonrası suprese olmayan BH düzeyleri varlığında konulmuştu [11, 12]. Akromegali

için daha önce uygulanmış olan tedaviler kaydedildi (cerrahi girişimler ve radyoterapiler). Akromegaliye yönelik olarak halen almakta oldukları medikal tedaviler (somatostatin analogları (SA), kabergolin ve BH reseptör antagonisti ) incelendi. Hastaların akromegali yönünden hastalık aktiviteleri değerlendirildi. En son bakılan BH ve IGF-1 düzeylerine göre hastalar kür olmuş hastalar, hastalıkları kontrol altında olan hastalar ve aktif hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı. En son BH ve IGF-1 düzeyleri normal olan ve akromegaliye yönelik herhangi bir medikasyon almayan hastalar kür olmuş olarak kabul edildi. Medikal tedavi altında en son ölçülen random BH düzeyi 1 ng/ml'nin altında olan ve IGF-1 düzeyi yaşa göre belirlenen normal aralıkta olan hastaların akromegalisi kontrol altında olarak kabul edildi. Son IGF-1 düzeyleri yaşa göre belirlenen normal aralıkta olmakla beraber random BH düzeyi 1 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar ile son IGF-1 düzeyleri yaşa göre belirlenen normal aralıktan daha yüksek olan hastalar ise akromegali yönünden aktif hastalığa sahip olarak değerlendirildi [11, 13]. Serum IGF-1 ve BH düzeyleri, Siemens Immulite 2000 Immunoassay analizörü kullanılarak (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany), kemilüminesans immünassay yöntemi ile ölçüldü. IGF-1 kitine ait intra-assay CV: %3,1, inter-assay CV: %3,9 (kontrol değeri: 200 ng/mL) idi. Linearite sınırları: 15-1000 ng/mL idi. BH hormonu kitine ait intra-assay CV: %3,4, inter-assay CV: %5,5 (kontrol değeri: 5,3 ng/mL) idi. Kitin analitik sensitivitesi: 0,01ng/mL, linearite sınırları: 0,05-40 ng/mL idi.

## İstatistiksel yöntem

Verilerin analizinde SPSS Windows versiyon 23.0 kullanıldı. Tanımlayıcı verilerde sürekli değişkenlerin gösterilmesinde medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenlerin gösterilmesinde ise sayısal değerleri ve yüzdeler kullanıldı. İstatistiksel analizde kategorik verilerin arasındaki ilişkinin değerlendirmesinde ki-kare testi, sürekli değişkenlerin gruplar arası dağılımlarının değerlendirmede Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Tüm istatistik testler için  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık sınırı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 52'si (%56,5) kadın, 40 'ı (%43,5) erkek ve medyan yaşları

51 (26-83) yıl idi. Akromegali için medyan hastalık süresi 10 (1-35) yıldır. Hastaların temel karakteristikleri ve sahip oldukları diğer komorbiditeler Tablo 1'de verilmiştir. Akromegali hastalarının 3'ünde (%3,3) klinik olarak konulmuş multiple endokrin neoplazi Tip 1 tanısı vardı. Hastaların 29'unda (%31,5) kolelithiazis ve 21'inde (%22,8) kolesistektomi öyküsü mevcuttu. Hastaların 15'inde (%16,3) tiroidektomi öyküsü vardı. Tiroidektomi yapılan hastaların 4'ünün (tüm hastaların %4,3'ünün) patoloji sonucu papiller karsinom olarak raporlanmıştı. Akromegali hastalarının tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde hastaların %66,3'ünde (n=61) normal tiroid fonksiyonları, %7,6'sında (n=7) primer hipotiroidi, %3,3'ünde (n=3) subklinik hipertiroidi, %1,1'inde (n=1)

hipertiroidi ve %21,7'sinde (n=20) sekonder hipotiroidi mevcuttu. Hastaların %30,4'ünde (n=28) hipofizer düzeyde en az bir hormonal yetmezlik vardı. Hastaların %18,5'inde (n=17) adrenal yetmezlik, %21,7'sinde (n=20) santral hipotiroidi ve %25'inde (n=23) hipogonadizm mevcuttu.

Hastalarda saptanan benign ve malign tümörler ve bunların sıklığı Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların %4,3'ünde (n=4) malignite mevcuttu. Hastalarda saptanan malignitelerin tümü tiroid malignitesiydi ve hepsinin histopatolojik alt tipi papiller karsinomdu. Hastalarda tiroid malignitesi dışında herhangi bir malignite mevcut değildi. Nodüler veya multinodüler guatrı olan toplam 57 hastanın 29'una (%50,9)

**Tablo 1.** Hastaların temel karakteristikleri (n=92).

<b>Yaş (yıl), medyan (min-max)</b>	51 (26-83)
<b>Cins</b>	
<b>Kadın (n, %)</b>	52 (%56,5)
<b>Erkek (n, %)</b>	40 (%43,5)
<b>Hastalık süresi (yıl), medyan(min-max)</b>	10 (1-35)
<b>Ek hastalık</b>	
<b>Diyabetes mellitus (n, %)</b>	44 (%47,8)
<b>Hipertansiyon (n, %)</b>	33 (%35,9)
<b>Hiperlipidemi (n, %)</b>	21 (%22,8)
<b>Koroner arter hastalığı (n, %)</b>	4 (%4,3)
<b>Rezidü adenom (n, %)</b>	45 (%48,9)
<b>Büyüme hormonu (ng/ml), medyan (min-max)</b>	0,65 (0,05-38)
<b>IGF-1 (ng/ml), medyan (min-max)</b>	152 (25-717)
<b>Transfenoidal cerrahi (n, %)</b>	85 (%92,4)
<b>Radyoterapi (n, %)</b>	31 (%33,7)
<b>Hastalık aktivitesi</b>	
<b>Kür (n, %)</b>	8 (%8,7)
<b>Kontrol altında (n, %)</b>	66 (%71,7)
<b>Aktif hastalık (n, %)</b>	18 (%19,6)
<b>Akromegaliye yönelik medikal tedavi</b>	
<b>Yok (n, %)</b>	10 (%10,9)
<b>SA (n, %)</b>	18 (%19,6)
<b>Kabergolin (n, %)</b>	11 (%12)
<b>SA+kabergolin (n, %)</b>	31 (%33,7)
<b>SA+kabergolin+BH reseptör antagonisti (n, %)</b>	22 (%23,9)

IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1, SA: Somatostatin analogu, BH: Büyüme hormonu

**Tablo 2.** Hastalarda saptanan benign ve malign tümörler.

<b>Malignite (n, %)</b>	4 (%4,3)
<b>Tiroid malignitesi</b>	4 (%4,3)
<b>Kolonoskopi yapılan hasta sayısı (n)</b>	70
<b>Kolon polipi (n, %)</b>	15 (%21,4)
<b>Abdominal USG yapılan hasta sayısı (n)</b>	72
<b>Safra kesesi polipi (n, %)</b>	4 (%5,5)
<b>Tiroid USG yapılan hasta sayısı (n)</b>	74
<b>Normal (n, %)</b>	17 (%23)
<b>Nodüler Guatr (n, %)</b>	10 (%13,5)
<b>Multinodüler guatr (n, %)</b>	47 (%63,5)
<b>Meme USG/mammografi yapılan hasta sayısı (n)</b>	52
<b>Benign meme lezyonu (n, %)</b>	6 (%11,5)
<b>Pelvik USG yapılan hasta sayısı (n)</b>	52
<b>Uterin miyom</b>	4 (%7,7)
<b>Endometriyal polip</b>	1 (%1,9)
<b>Paratiroid adenomu</b>	3 (%3,2)

USG: Ultrasonografi

tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştı. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları, Bethesda sınıflamasına göre, hastaların 24'ünde (%82,8) benign, ikisinde (%6,9) malign, birinde (%3,4) malignite şüpheli, birinde (%3,4) önemi belirsiz atipi (iki kez) ve birinde (%3,4) nondiagnostik (üç kez) olarak raporlanmıştı. Hastaların %76,1'inde (n=70) en az bir benign tümör mevcuttu. Hastaların %57,6'sında (n=53) bir, %15,2'sinde (n=14) iki, %2,2'sinde (n=2) üç ve %1,1'inde dört benign tümör bulunmaktaydı.

Malignitesi olan hastalar çıkarıldıktan sonra geriye kalan 88 hastanın benign bir tümöre sahip olup olmamalarına göre iki gruba ayrılarak verileri karşılaştırıldı. Bu iki grubun karşılaştırma verileri Tablo 3'de verilmiştir. Benign tümörü olan grupta kadın oranı erkeklerden daha fazlaydı (sırası ile %63,6 ve %36,4,  $p=0,02$ ). Benign tümörü olan grupta diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı benign tümörü olmayan gruba oranla daha sıklı ( $p$  değeri sırası ile 0,023 ve 0,012) (Tablo 3). Benign tümörü olan ve olmayan hastalar arasında GH, IGF-1, hastalık süresi ve hastalık aktivitesi açısından bir fark saptanmadı.

### Tartışma

Çalışmamızda akromegali hastalarındaki malignite sıklığı %4,3 olarak saptanmıştır. Saptanan malignitelerin tümü tiroid kanseri idi ve hepsinin histopatolojik alt tipi papiller karsinomdu. Çalışmamızdaki akromegali

hastalarında tiroid kanseri dışında herhangi bir malignite saptanmamıştır.

Akromegali hastalarındaki malignite gelişme riski ve malignite insidansı tam olarak bilinmemektedir. Akromegali hastalarında malignite riskinin artıp artmadığı konusunda farklı sonuçlar mevcuttur. Bunun temel nedeni akromegalinin nadir bir hastalık olması nedeni ile çalışmaların çoğunun retrospektif ve tek merkezden yapılan çalışmalar şeklinde olmasıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda akromegali hastalarında kanser insidansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [14-16]. Wolinski ve ark. [4] akromegali hastalarında herhangi bir tipte malignite gelişme riskinin, kontrol grubuna göre, üç kattan fazla arttığını bildirmişlerdir. Dal ve ark. [17] yaptıkları ve standardize insidans oranlarının (Standardized Incidence Ratio=SIR) değerlendirildiği meta-analizde, akromegali hastalarında toplam kanser insidansının arttığını göstermişlerdir. Buna karşılık akromegali hastalarındaki kanser insidansının normal popülasyonla aynı olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [1]. Avrupa'dan birçok merkezden 3173 akromegali hastasının verilerini içeren uluslararası veri tabanının değerlendirildiği çalışmada total kanser sıklığında ve spesifik kanser tiplerinin sıklığında bir artış saptanmamıştır [7]. Malignite sıklığının artıp artmadığı konusundaki bu kafa karıştırıcı sonuçlar, temel olarak akromegalinin nadir bir



**Tablo 3.** Benign tümörü olan ve olmayan hastaların sonuçları.

	Benign tümör olmayan hastalar (n=22)	Benign tümörü olan hastalar (n=66)	p değeri
<b>Yaş (yıl), medyan (min-max)</b>	48 (26-83)	52 (36-76)	0,36
<b>Cins</b>			
<b>Kadın (n, %)</b>	8 (%36,4)	42 (%63,6)	0,02
<b>Erkek (n, %)</b>	14 (%63,6)	24 (%36,4)	
<b>Ek hastalık</b>			
<b>Diabetes mellitus (n, %)</b>	6 (%27,3)	36 (%54,5)	0,023
<b>Hipertansiyon (n, %)</b>	3 (%13,6)	28 (%42,4)	0,012
<b>Hiperlipidemi (n, %)</b>	3 (%13,6)	18 (%27,3)	0,156
<b>Koroner arter hastalığı (n, %)</b>	0 (%0)	4 (%6,1)	0,309
<b>Hastalık süresi (yıl), medyan(min-max)</b>	10 (2-25)	11 (1-35)	0,91
<b>Büyüme hormonu (ng/ml), medyan(min-max)</b>	0,65 (0,05-10,5)	0,72 (0,1-38)	0,44
<b>IGF-1 (ng/ml), medyan (min-max)</b>	156 (25-717)	172 (44-485)	0,84
<b>Hastalık aktivitesi</b>			
<b>Kür (n, %)</b>	1 (%4,5)	7 (%10,6)	0,35
<b>Kontrol altında (n, %)</b>	15 (%68,2)	48 (%72,7)	0,43
<b>Aktif hastalık (n, %)</b>	6 (%27,3)	11 (%16,7)	0,27
<b>Transfenoidal cerrahi (n, %)</b>	19 (%86,4)	62 (%93,9)	0,23
<b>Radyoterapi (n, %)</b>	7 (%31,8)	23 (%34,8)	0,506
<b>Rezidü adenom (n, %)</b>	7 (%35)	35 (%53,8)	0,11

IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1

hastalık olması nedeni ile çalışmaların çoğunun küçük ölçekli olmasından kaynaklanmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda akromegali hastalarında malignite prevalansı %2 ile %21,3 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır [4, 7, 18, 19]. On yedi çalışmanın verilerinin incelendiği bir değerlendirmede ortalama kanser prevalansı %10,8 (%4,8-21,3) olarak bildirilmiştir [20]. Türkiye'den yapılan çalışmalarda akromegali hastalarında malignite sıklığı %15 ile %21,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [18, 19]. Bizim çalışmamızda ise akromegali hastalarında malignite prevalansı %4,3 idi ve bu sıklık daha önce Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda bildirilen oranlardan daha düşüktür.

Tiroid kanseri akromegalide en sık görülen malignitelerden biridir [18]. Akromegali hastalarında en sık raporlanan tiroid kanseri tipi, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, diferansiye tiroid kanseridir [2, 18, 19, 21]. Hasta kayıtları baz alınarak yapılan çalışmalarda tiroid kanseri

riskinin arttığını bildiren çalışmalar yanında artmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [1, 3, 14, 22-25]. Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde tiroid kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (SIR=9,2 (%95 CI, 4,2-19,9)) [17]. Akromegali hastalarında tiroid kanseri sıklığı %0,34 ile 10,6 arasında raporlanmıştır [2, 4, 7, 18, 19, 21, 26, 27]. Türkiye'den yapılan çalışmalarda ise tiroid kanseri prevalansı %4,7 ile 11 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [18, 19, 28]. Wolinski ve ark. [5] yaptıkları bir meta-analizde akromegali hastalarında tiroid kanseri prevalansını %4,3 olarak hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda da Wolinski ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde bildirilenle aynı prevalans saptanmıştır. Normal popülasyon için papiller tiroid kanseri prevalansı %0,3 ile %2,4 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [29-31]. Çalışmamızda saptanan tiroid kanseri sıklığı akromegali hastaları için önceden bildirilen oranlar ile benzer, normal popülasyon için bildirilen oranlardan ise daha yüksekti. Bu bulgumuz akromegali hastalarında

tiroid kanseri riskinin arttığını, hastaların tiroid nodülü yönünden mutlaka taranması ve şüpheli bulgular mevcudiyetinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Akromegali hastalarında meme ve diğer organ kanserlerinde bir risk artışı olduğu kesin olarak gösterilememiştir [11]. Bazı çalışmalarda bazı organ malignitelerinin sıklığının arttığı bildirilmiştir. Akromegali hastalarında meme ve kolon kanseri riskinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur [1, 4, 14, 32]. Bazı çalışmalarda ise meme kanseri sıklığının artmadığı bildirilmiştir [1, 7, 14, 24, 33]. Daha önce yapılan çalışmalarda meme kanseri prevalansı %0,5 ile %5,4 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [4, 7, 18, 19, 34]. Akromegali hastalarında, kolon polipi sıklığının arttığı net olarak gösterilmiş olmakla beraber, kolon kanseri sıklığının artıp artmadığı konusunda farklı sonuçlar mevcuttur [23]. Bazı otörler akromegali hastalarında kolon kanseri riskinin arttığını bildirirken bazıları ise riskin artmadığını bildirmişlerdir [6, 25, 35]. Akromegali hastalarında kolon kanseri sıklığını %1,2 ile %2 arasında değişen oranlarda bildiren çalışmalar mevcuttur [4, 36]. Bununla beraber kolon malignitesi saptanmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [37]. Son zamanlarda yapılan meta-analiz, SIR değerlerine göre, akromegali hastalarında kolorektal, tiroid, meme, gastrik ve üriner sistem kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiştir [17]. Akromegali hastalarında spesifik organ maligniteleri için oldukça değişken prevalans oranları bildirilmiştir [7]. Ancak bizim çalışmamızda tiroid kanseri dışında diğer organlardan kaynaklanan herhangi bir malignite saptanmamıştır.

Akromegali hastalarında benign tümöral oluşumlar sık olarak saptanmaktadır [2]. Akromegali hastalarının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada benign tümör sıklığı %71,6 olarak bildirilmiştir [38]. Bizim çalışmamızda da hastaların %76,1'inde en az bir benign tümör mevcuttu ve benign tümörü olan grupta kadın cinsiyet oranı, benign tümörü olmayan gruba oranla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu durum, erkeklerden farklı olarak kadınlara rutin olarak yapılmış olan meme görüntülemelerinde saptanan meme lezyonlarından ve pelvik usg'de saptanan uterus lezyonlarından kaynaklanmış olabilir. Benign tümörü olan hastalarda, olmayanlara

oranla, diyabet ve hipertansiyon sıklığı da daha fazlaydı. Bu bulgularımız, özellikle de diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalar olmak üzere, akromegali hastalarının malign tümörler yanında benign tümörler yönünden de değerlendirilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Akromegali hastalarında en sık saptanan benign tümör tiroid nodülüdür. Türkiye dışından yapılmış olan çalışmalarda akromegali hastalarında tiroid nodülü sıklığı %34 ile %69,8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [2, 7, 39, 40]. Türkiye'den yapılan çalışmalarda ise akromegali hastalarında tiroid nodülü prevalansı %62 ile %72,1 arasında raporlanmıştır [18, 19, 28]. Bizim çalışmamızda akromegali hastalarında tiroid nodülü sıklığı %77 saptanmış olup bu değer daha önce raporlanan prevalans oranlarından daha yüksektir.

Akromegali hastalarında kolon polipi sıklığının arttığı gösterilmiştir [6]. Akromegali hastalarında kolon polipi sıklığının %13 ile %38 arasında olduğu bildirilmiştir [7, 37, 41-44]. Türkiye'den yapılan çalışmalarda akromegali hastalarındaki kolon polipi sıklığı %30,2 ile %40 arasında bildirilmiştir [37, 42, 45, 46]. Bizim çalışmamızda saptadığımız sıklık genel literatürde bildirilen prevalansa benzer, ancak Türkiye'den yapılmış olan çalışmalarda bildirilen prevalanstan daha düşüktür.

Akromegali hastalarında safra kesesi polipi prevalansının arttığı bildirilmiştir. Annamalai ve ark. [47] yaptıkları çalışmada akromegali hastalarında safra kesesi polipi prevalansının %29,03 olduğunu ve kontrol hastalarına göre safra kesesi polipi gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Kurimoto ve ark. [2] da akromegali hastalarında %14,3 gibi yüksek bir safra kesesi polipi prevalansı bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise safra kesesi polipi prevalansı %4,47 gibi daha düşük bir oranda bildirilmiştir [38]. Bizim çalışmamızda da safra kesesi polipi prevalansı %5,5 olarak saptanmış olup, bu oran Annamalai ve ark. [47] yaptıkları çalışmada kontrol grubunda saptanan prevalansa (%4,62) yakındır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü az sayıda hastayı içeren retrospektif bir tek merkez çalışması olmasıdır. Tümör değerlendirilmesi için hastalara önerilen rutin tarama tetkiklerinin bazı hastalar tarafından kabul edilmemesine bağlı tümör değerlendirme oranı düşüklüğü

ve buna bağlı ortaya çıkan veri azlığı da çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden biridir. Diğer bir kısıtlayıcı yönü de kontrol grubunun olmamasıdır.

Sonuç olarak, akromegali hastalarında artmış tiroid nodülü ve tiroid kanseri riski nedeni ile hastalar tiroid nodülü yönünden dinamik olarak izlenmeli ve saptanan nodüller, şüpheli ultrasonografik bulgular varlığında, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmelidir. Akromegali hastalarında gerçek malignite riskinin ve gerçek malignite insidansının belirlenebilmesi için çok merkezli ve kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-2734. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.5007>
2. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J* 2008;55:67-71. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k07e-010>
3. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P, et al. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:495-504. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0553>
4. Wolinski K, Stangierski A, Dyrda K, et al. Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. *J Endocrinol Invest* 2017;40:319-322. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0565-y>
5. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2014;9:e88787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088787>
6. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3484-3489. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3484>
7. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:505-518. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253>
8. Chopin LK, Veveris-Lowe TL, Philipps AF, Herington AC. Co-expression of GH and GHR isoforms in prostate cancer cell lines. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:126-136. <https://doi.org/10.1054/ghir.2002.0271>
9. Slater M, Cooper M, Murphy CR. Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma. *Acta Histochem* 2006;108:13-18. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2006.01.004>
10. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:345-349.
11. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933-3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
12. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract* 2011;17:1-44. <https://doi.org/10.4158/ep.17.s4.1>
13. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3141-3148. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2670>
14. Baris D, Gridley G, Ron E, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002;13:395-400. <https://doi.org/10.1023/a:1015713732717>
15. Higuchi Y, Saeki N, Luchi T, et al. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J* 2000;47:57-60. [https://doi.org/10.1507/endocrj.47.supplmarch\\_s57](https://doi.org/10.1507/endocrj.47.supplmarch_s57)
16. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:441-445. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x>
17. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, et al. Cancer incidence in patients with acromegaly: A cohort study and meta-analysis of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2182-2188. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>
18. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010;13:242-248. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0224-9>
19. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* 2014;17:299-306. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0501-5>
20. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine

- disease: acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol* 2016;175:147-156. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0178>
21. Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002;25:240-245. <https://doi.org/10.1007/BF03343997>
  22. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991;68:1673-1677. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19911015\)68:8<1673::aid-cncr2820680802>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::aid-cncr2820680802>3.0.co;2-0)
  23. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-152. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>
  24. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Valimaki MJ, et al. Increased cancer incidence in acromegaly-a nationwide survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:278-279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03619.x>
  25. Petroff D, Tonjes A, Grussendorf M, et al. The Incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3894-3902. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2372>
  26. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:161-167. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02316.x>
  27. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary* 2013;16:109-114. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0383-y>
  28. Dogansen SC, Salmaslioglu A, Yalin GY, Tanrikulu S, Yarman S. Evaluation of the natural course of thyroid nodules in patients with acromegaly. *Pituitary* 2019;22:29-36. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0923-1>
  29. Kim SY, Han KH, Moon HJ, Kwak JY, Chung WY, Kim EK. Thyroid nodules with benign findings at cytologic examination: results of long-term follow-up with US. *Radiology* 2014;271:272-281. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131334>
  30. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015;313:926-935. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956>
  31. Rosario PW, Calsolari MR. What is the best criterion for repetition of fine-needle aspiration in thyroid nodules with initially benign cytology? *Thyroid* 2015;25:1115-1120. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0253>
  32. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:481-512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x>
  33. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 2016;175:181-190. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>
  34. Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439-446. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439>
  35. Wassenaar MJ, Cazemier M, Biermasz NR, et al. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2073-2079. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1714>
  36. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2935-2941. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7634>
  37. Iliaz R, Dogansen SC, Tanrikulu S, et al. Predictors of colonic pathologies in active acromegaly: single tertiary center experience. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:511-516. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1367-3>
  38. Matyjaszek-Matuszek B, Obel E, Lewicki M, Kowalczyk-Boltuc J, Smolen A. Prevalence of neoplasms in patients with acromegaly-the need for a national registry. *Ann Agric Environ Med* 2018;25:559-561. <https://doi.org/10.26444/aaem/85652>
  39. Manavela M, Vigovich C, Danilowicz K, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary* 2015;18:912-915. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0670-5>
  40. Baldys-Waligorska A, Krzentowska A, Golkowski F, Sokolowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol* 2010;61:29-34.
  41. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3223-3226. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.11.7593429>
  42. Koksalar AR, Ergun M, Boga S, et al. Increased prevalence of colorectal polyp in acromegaly patients: a case-control study. *Diagn Ther Endosc* 2014;2014:152049. <https://doi.org/10.1155/2014/152049>
  43. Gonzalez B, Vargas G, Mendoza V, Nava M, Rojas M, Mercado M. The prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly: a case-control, nested in a cohort colonoscopic study. *Endocr Pract* 2017;23:594-599. <https://doi.org/10.4158/EP161724.OR>
  44. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1351-1356. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2500>
  45. Berker D, Ates Tutuncu, Y, Isik, S, et al. Prevalence

and recurrence rate of colonic lesions in acromegalic patients. *Cent Eur J Med* 2010;5:704-711. <https://doi.org/10.2478/s11536-010-0041-6>

46. Kurtulmus N, Yarman, S, Demir, K. Association between skin tags and colonic polyps in patients with acromegaly. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2005;9:45-47.
47. Annamalai AK, Gayton EL, Webb A, et al. Increased prevalence of gallbladder polyps in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1120-1125. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2669>

**Etik onayı:** Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.02.2020 tarih ve KAEK-97 numaralı kararı ile onay alınmıştır.





## Tanısı FDG PET-BT ile konan erken evre Takayasu arteriti olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi

*An early stage Takayasu arteritis case diagnosed with FDG PET-CT and review of the literature*

Nagehan Didem Sarı, Gülşen Yörük, Gülhan Eren

Gönderilme tarihi: 24.12.2019

Kabul tarihi: 19.02.2020

### Özet

Takayasu arteriti (TA), etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen ve damar duvarında granülomatöz inflamasyonla seyreden, kronik seyirli büyük damar vaskülitidir. Klinik belirtiler hastalığın erken evrelerinde nonspesifik olmakla birlikte ilerleyen dönemde etkilenen damarların beslediği bölgelerde vasküler yetmezlik bulgularıyla seyreder. Hastalık Sebebi Bilinmeyen Ateş (SBA) kliniğiyle nadiren bulgu verebilir. Bu çalışmada SBA tetkiki esnasında tanısı FDG PET-CT ile konan erken evre TA olgusu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Sebebi bilinmeyen ateş, Takayasu arteriti, vaskülit.

Sarı ND, Yörük G, Eren G. Tanısı FDG PET-BT ile konan erken evre Takayasu Arteriti Olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:425-429.

### Abstract

Takayasu arteritis (TA) is a chronic vascular vasculitis with chronic etiopathogenesis and with granulomatous inflammation in the vascular wall. Although the clinical symptoms are nonspecific in the early stages of the disease, they progress with signs of vascular insufficiency in the areas fed by the affected vessels in the following period. It can rarely give symptoms with the Fever of Unknown Disease (FUO) clinic. In this study, an early stage TA case diagnosed with FDG PET-CT during SBA examination is presented. described. A 59-year-old female was diagnosed with Takayasu arteritis after fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography-computed tomography (PET-CT) was performed at the early stage.

**Key words:** Fever unknown origin, Takayasu arteritis, vasculitis.

Sarı ND, Yörük G, Eren G. An early stage Takayasu Arteritis Case Diagnosed with FDG PET-CT and review of the literature. Pam Med J 2020;13:425-429.

### Giriş

Takayasu arteriti, ön planda arkus aorta ve dallarının inflamasyonu ile seyreden bir vaskülit olmakla birlikte, tüm büyük arterleri tutabilir [1]. Hastalık ilk defa 1908'da Japon oftalmolog Takayasu tarafından tanımlanmıştır [2]. Damar duvarında inflamasyonla seyreden süreçte biyopside plazma hücreleri, lenfositler ve dev hücre infiltrasyonu gözlenir ve sonraki dönemde fibrozis nedeniyle damar lümeni daralmasına bağlı iskemik belirtiler ortaya çıkar [1]. En sık doğurgan yaşta kadınlar (%80-90) görülür, hastalar 5.dekate geldiğinde tanısı konmuş olur. İleri yaşlarda nadiren ortaya çıkar [3]. Hastalığın nabızsızlık döneminden önceki

erken safhalarında ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi tipik olmayan semptomlar sık görülür. Amerikan Romatoloji Derneği, Takayasu çalışma grubunun bildirdiğine göre dünya da insidansı 2,6/milyon/yıl/ kişi olmakla birlikte Güneydoğu Asya, Meksika, Türkiye ve Afrika'da daha sık görülmektedir [4, 5]. Türkiye'deki insidansı 3.4/ milyon/yıl/kişi olarak bildirilmiştir [6].

Bu olgumuzda ileri yaşta, sebebi bilinmeyen ateş (SBA) nedeniyle tetkikleri sürdürülürken, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) ile Takayasu Artriti tanısı alan hasta örneğiyle SBA etiolojisinin de arteritlerin ve tanı koymada PET-BT'nin önemini tartışmayı amaçladık [7, 8].

Nagehan Didem Sarı, Uzm Dr. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: drdidemsari@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9400-0997) (Sorumlu Yazar)

Gülşen Yörük, Uzm. Dr. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: glyk16@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-0357-5884)

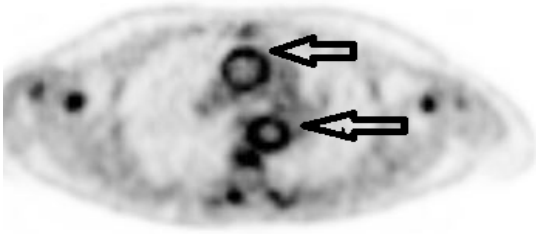
Gülhan Eren, Uzm. Dr. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: gulhaneren@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-1241-7244)

## Olgu

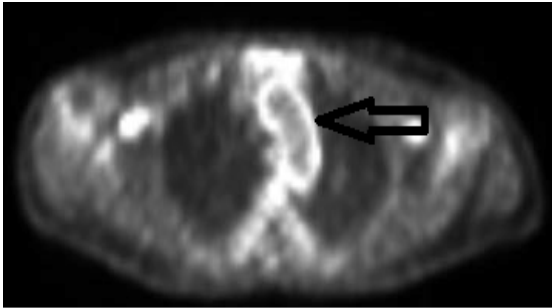
Acil servise, bir ayı aşan süredir olan, başağrısı, ateş, üşüme, titreme, halsizlik şikayetleri ile başvuran 60 yaşında kadın hastanın vital bulguları; TA:120/75 mm Hg (her iki koldan), KTA: 85/dk idi, ateşi 38,4°C ve yaygın kas ağrısı mevcuttu. Hastanın ağrıları yaygın, herhangi belirgin bir lokalizasyonu yoktu. Hastanın fizik muayenesinde ense sertliği, menengial iritasyon bulgusu yoktu, solunum sesleri dinlemekle doğal, batını rahat defans ve rebaund yoktu. Ekstremiteler muayenesinde miyalji haricinde patolojik bulguya rastlanmadı. Hastanın ateşinin belirli bir ritmi yoktu, analjezik ile düşmekteydi. Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan hastanın yirmi yılı aşkın süredir olan, enseden başlayıp omuzlara yayılan gerilim baş ağrısı mevcuttu. Hastanın son on beş gündür, mevcut şikayetleri ile başvurduğu hekimler tarafından ampirik tedavide beta-laktam ve kinolon grubu antibiyotiklerin uygulandığı öğrenildi. Hastanın poliklinikten yapılan tetkiklerinde AST:57U/L, ALT:102U/L, diğer biyokimyasal parametrelerde normal sınırlardaydı. Hemogramda WBC 5.550/uL, PNL %75, Hg:7,9g/dL, Hct 25,6, MCH 25,1pg, MCHC 30,9 g/dL, PLT: 596,000/L, Brusella tüp aglütinasyon (-), VDRL-RPR (-), anti HCV (-), anti HIV (-), HBs Ag (-), monotest (-), CRP:21 mg/dL (üst sınırı 5 mg/dL), sedimentasyon hızı: 117 mm/saat'ti. Alınan kan, idrar ve balgam kültürlerinden etken izole edilmedi. Periferik yaymada atipik hücre görülmedi, kan elemanlarının dağılımı hemogramla uyumlu sonuçlandı. Hastanın sedimentasyon yüksekliği nedeniyle olası konnektif doku hastalıkları tarama maksatlı istenilen anti LKM, anti CCP, anti ds DNA, ANA, ASMA, AMA negatif olarak sonuçlandı. Seyahat, kırsal alan ziyareti olmayan hastaya yol gösterici olması açısından göz dibi incelemesi yapıldı. Gözde makula çevresinde sert eksüdalar, alt temporal damar arkı üzerinde yumuşak eksüda ve hemoraji görüntüsü kedi tırnağı hastalığı lehine yorumlandı, anamnez derinleştirildiğinde 2 ay kadar önce sağ elinin bir kedi tarafında tırmalandığı öğrenildi, epitrokleal ve aksiller bölgede ele gelen lenf nodu yoktu, bu bölgelere yapılan yüzeysel doku USG'de de tespit edilemedi. Serolojik ve immunolojik tetkik yapmaktaki imkansızlıklar nedeniyle hastaya tetkik yapılamadı, ancak ampirik tedavi olarak: azitromisin 2x500 mg PO/gün 5 gün süreyle uygulandı. Hastanın

ateş yakınmasında değişiklik olmadı. Kontrol göz dibi muayenesinde de mevcut bulgular devam etmekteydi. Hastanın sedimentasyon hızı:136 mm/saate yükselirken hastanın anemisi, efor dispnesi ve çarpıntı şikayetleriyle semptomatik hale geldi (Hb:6,52gr/l). Anemi etiolojisini araştırmak için yapılan kontrastsız toraks, batin ve kranial BTgörüntülemelerinde, gastroskopi ve kolonoskopi tetkiklerinde anemisini açıklayacak patoloji saptanmadı. Hastanın göz dibinde eksüdalarının olması, ateş yakınmasının sebat etmesi nedeniyle enfektif endokardit ayırıcı tanısıyla transözofagial EKO çekilene kadar ampirik olarak vankomisin 4x500 mg IV/gün ve gentamisin 3x80 mg IV/gün başlandı, transözofagial EKO'da endokardit lehine bulgu saptanmadı, alınan dört set kan kültüründe üreme olmadı, ateş bulgusunda da antibiyoterapi ile değişiklik olmadığından ampirik başlanan tedavi 7. günde kesildi. Hasta dahiliye ile konsülte edildiğinde hastanın T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve TSH'sinin normal sınırlarda olmasına rağmen subakut tiroiditin de inatçı ateş kliniğine yol açabileceği şeklinde görüş bildirildi. Bu sebeple hastaya subakut tiroidit ayırıcı tanısıyla tiroid sintigrafisi ve iyot uptake testi yapıldı. Tetkikleri normal sınırlarda iyot uptake olarak raporlandı. Hastanın yatışının 20.gününde anemisinin, iki ünite eritrosit süspansiyonu replasmanına rağmen derinleşmesi üzerine hematoloji ile konsülte edilen hastaya öneriler doğrultusunda demir, demir bağlama direkt, indirekt Coombs ve haptoglobulin, LDH testleri yapıldı. Tetkik sonuçları kronik hastalık anemisiyle uyumlu sonuçlanması üzerine kemik iliği biyopsisi yapıldı. Sonrasında da hastaya 3 gün 1mg/kg/gün pulse steroid tedavisi hematoloji önerisiyle uygulandı. Steroid tedavisinin 2. gününde ateşi 36,7°C' ye gerileyen hastanın biyopsi sonucu kemik iliğinin inflamatuvar baskılanması olarak sonuçlandı ve hematoloji tarafından olası malignite odak araştırması amaçlı hastaya FDG-PET BT önerildi. Hastanın üç günlük pulse steroid tedavisi sonrasında tekrar ateşi 38°C'nin üzerine çıktı. Hastanın PET-BT görüntülerinde her iki karotid arterlerde ve subklavyen arterlerde, tüm aort boyunca ve her iki aort çatallanması sonrasında, her iki ana iliak arterlerde ve her iki femoral arterler boyunca duvarlarda izlenen artmış tutulumlar öncelikle büyük damar vaskülit (ön plana takayasu artriti) lehine değerlendirildi (Resim 1-2). Takayasu Vaskülit tanısını desteklemek için hastaya daha az girişimsel olan, tutulum görülen bölgelere

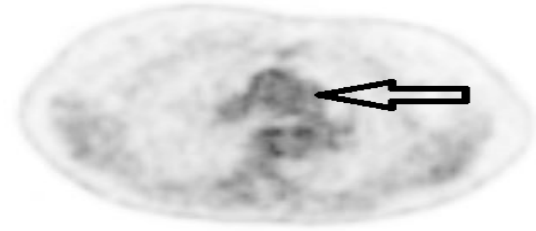
yönelik (toraks ve pulmoner) BT anjiyografi yapıldı. BT anjiyografi görüntülerinde aort ve dallarından subklaviyen, aksiller, arkus aortada ve inen aortada damar duvarında kalınlaşma arterit olarak değerlendirildi. Hastaya renal arter tutulumunu değerlendirmek için renal doppler yapıldı; sol renal arter çapı 8,4 mm sağ renal arter çapı 3,5 mm izlenerek fizyolojik sınırlarda olarak değerlendirildi. Hastaya uygulanacak tüm girişimsel işlemler için bilgiler verilerek onamı alındı. Hasta Takayasu arteriti tanısıyla dahiliye kliniğine devredildi. Hastaya uygulanan immünsüpresif tedavinin 6 ayında çekilen kontrol PET-BT'de belirgin regresyon izlendi (Resim3-4).



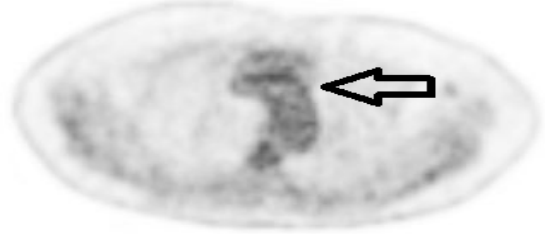
**Resim 1.** İnen ve çıkan aortanın inflamasyonu.



**Resim 2.** Arcus aorta inflamasyonu.



**Resim 3.** Tedavinin 6. ayında İnen ve çıkan aorta kesiti.



**Resim 4.** Tedavinin 6. ayında arcus aorta.

### Tartışma

Takayasu arteriti kadın cinsiyetin erken yaş inflamatuvar damar hastalığı olarak bilinir ve büyük damarları tutar [3]. Hastalığın ortaya çıkma yaşı ikinci ya da üçüncü dekatlardır [4]. Erken dönemde belirtilerin hastalığa özgün olmaması sebebiyle tanısı güçtür ve sıklıkla daha ileri evrelerde tanı konulabilmektedir.

Takayasu arteriti tanısında Amerikan Romatoloji Derneği tarafından 1990 yılında geliştirilen tanı kriterleri esas alınmaktadır. Bu kriterlere göre: başlangıç yaşının 4. dekattan önce olması, ekstremite kladikasyonu, brakial arter atımının zayıflaması, iki kol arasında 10 mmHg'dan fazla sistolik basınç farkının olması, A.subklavyan veya A.aorta üzerinde üfürüm olması, arteriyografik bulguların üç veya daha fazlasının mevcudiyeti tanı koydurucu olarak kabul edilmiş, klinik ve radyolojik bulgularla desteklendiğinde %91,2 sensitivite ve %97,8 spesifite ile tanılamada etkili olduğu görülmüştür [9, 10, 11]. Hastamızın mevcut kriterlerden sadece azalmış brakial arter basıncı ve anormal arteriyografi bulguları mevcuttu. Hastalığın üç safhası belirtilmiştir. Faz I; İnflamasyonun başladığı dönem; ateş, eklem ve kas ağrıları, baş ağrısı, zayıflama gibi genel semptomlar olması nedeniyle tanı konması güçtür. Faz II; İnflamasyon ön planda olduğu, büyük damar duvarlarında inflamasyon artışına bağlı ağrı ve hassasiyetin görüldüğü dönemdir. Faz III; inflamasyon sonrasında gelişen fibrozis damar lümenin daralmasına bağlı distal bölgede kalan organ ve ekstremiteelerde, nabız alınamaması ve iskemik bulgular ortaya çıkar. Özellikle aortik arkın etkilenmesi Faz II ve III' te ortaya çıkar. Serebral dalların da etkilendiği son dönemde vertigo, görme problemleri ve serebrovasküler olaylar gibi nörolojik semptomlar (%90) görülebilmektedir [3, 4].

Olgumuz ateş yüksekliği dışında klinik bulgu yoktur. Ekstremitelerde kladikasyon, iki kol arası tansiyon farkı yoktu, hastalığın henüz erken evresinde (Faz I) olarak değerlendirildi. Benzer bir olgu Gümüştü ve ark. Tarafından da bildirilmiştir. [12]Hastanın 3 ay sonra yapılan kontrollerinde hipertansiyonu geliştiği ve iki ekstremitede arasındaki basınç farkının 10 mmHg'nin üstüne çıktığı görüldü.

Vaskülit ayırıcı tanısında, görüntüleme yöntemlerinden doppler sonografi ve anjiyografi önerilen metodlardır [13]. Anjiyografi arter lümenindeki değişikliklerin gözlenmesinde altın standarttır, ancak invazif oluşu ve nabızsızlık öncesi dönemde tanı koymada yetersiz kalması dezavantajdır. Hastamızda tanının doğrulanması için hastaya kontrastlı toraks BT ve pulmoner BT anjiyografi yapılmış; aort ve dallarında subklavyan, aksiller, arkus aort ve inen aortada damar duvarında kalınlaşma, çevre yağlı dokularda kirlenme enflamatuvar süreçlere bağlı olarak değerlendirilmiştir (arterit?).

Büyük damar vaskülitleri grubunda yer alan diğer vaskülit dev hücreli arterit olup, aort ve ana dallar haricinde karotis ve vertebral arter, temporal arter tutulumu ön planda izlenmektedir. Hastamızın ilk tanısı konulduğunda mevcut olmayan klinik bulgular steroid tedavisi sonrasında 3.ay kontrollerinde belirgin hale

gelmiş, yapılan görüntülemelerde karotis ve dallarında var olan inflamasyon gerilemesi TA tanısına desteklemiştir.

FDG PET-BT, bozulan ve pozitron yayan bir radyonüklid kullanılarak, dokuların fonksiyon ve metabolizmasındaki değişikliklerin anatomik detaylarla birlikte görüntülenmesinin yapıldığı bir nükleer tıp tekniğidir. Bu amaçla en yaygın kullanılan ajan, glukoz analogu FDG'nin, F18 ile güçlendirilmiş formudur ve inflamasyona sekonder darlık gelişmeden ve buna bağlı bulgular ortaya çıkmadan (kladikasyon, ekstremitede ağrısı, görme bozukluğu gibi) önce, inflamasyon aşamasındaki hipermetabolik görüntülerle tanı koyabilmekte ve immun süpresif tedavi uygulanan hastada da, hastalık aktivitesini değerlendirebilmektedir [4]. Ön planda onkolojik tanı ve evreleme amacıyla kullanılmakla birlikte yapılan birçok çalışmada, SBA tanısında %40-%76 oranında etyolojinin aydınlatılmasında yol gösterici olduğu bildirilmiştir. SBA etyolojisinde PET-BT'nin kullanılması ile tanı konulan çalışmalar Tablo-1'de derlenmiş olup %42-%75'lik bir oran belirtilmiştir [8]. PET-BT'nin büyük damar vaskülitlerinin tanısında ve hastalık derecesinin değerlendirilmesinde sensitivitesinin %70-%100 spesifitesinin %89-%100 olduğu da bildirilmiştir [5-9]. Bizim hastamızda da yol gösterici olmuştur.

**Tablo 1.** SBA etyolojisinde PET-BT ile tanı konulan çalışmalar.

Kaynak yıl	Çalışma planlaması, hasta sayısı(n)	SBÜ tanımı	FDG-PET/CT ile tanıkoyma
<b>Keidar 2008</b>	Prospektif (n:48)	Ateş>38,3C,>3hf,1 hf hastanede tetkik yapılmış	%46
<b>Balink 2009</b>	Retrospektif (n:68)	Tanımlanmamış	%56
<b>Federici 2010</b>	Retrospektif (n:10)	Ateş>38,3C,>3hf,1 hf hastanede tetkik yapılmış	%50
<b>Ferda 2010</b>	Retrospektif (n:48)	Tanımlanmamış	%54
<b>Kei 2010</b>	Retrospektif (n:12)	Ateş>38,3C,>3hf,2 hf poliklinikte, >3 gün hastanede tetkik yapılmış	%42
<b>Sheng 2011</b>	Retrospektif (n:48)	Tanımlanmamış	%67
<b>Pelosi 2011</b>	Retrospektif (n:24)	Tanımlanmamış	%46
<b>Crouzet 2012</b>	Retrospektif (n:79)	Tanımlanmamış	%75
<b>Kim 2012</b>	Retrospektif (n:48)	Tanımlanmamış	%52
<b>Manohar 2013</b>	Retrospektif (n:103)	Ateş>38,3C,>3hf,1 hf hastanede/poliklinikte tetkik yapılmış	%60
<b>Tokmak 2014</b>	Retrospektif (n:21)	Ateş>38,3C,>3hf,1 hf hastanede tetkik yapılmış	%60
<b>Buch- Olsen 2014</b>	Retrospektif (n:57)	Tanımlanmamış	%53
<b>Singh 2015</b>	Retrospektif (n:47)	Ateş>38,3C,>3hf,1 hf hastanede tetkik yapılmış	%38
<b>Gafter-Gvili 2015</b>	Retrospektif (n:112)	Ateş>38,3C,>3hf,1 hf hastanede/poliklinikte tetkik yapılmış	%46
<b>Pereira 2016</b>	Retrospektif (n:76)	Ateş>38,3C,>3hf,1 hf hastanede tetkik yapılmış	%60
<b>Hung 2017</b>	Retrospektif (n:58)	Ateş>38,3C,>3hf,1 hf hastanede tetkik yapılmış	%57



Ateş, TA için nadir bir klinik bulgudur. Yapılan çalışmalarda %20'den az hastada olduğunu göstermektedir. SBA tablosuyla da tanı alması nadirdir [14-17].

Sonuç olarak büyük damar vaskülitleri SBA etyolojisi içinde yer almakta ve erken dönemde tanısı güç konulabilmektedir. Ayırıcı tanıda FDG PET-BT destekleyici olup inflamasyon bölgesini ve hastalık aktivite derecesini belirlemede yararlıdır. Hastaların düzenli takip edilmesiyle ilk planda ortaya çıkmamış tanı koydurucu bulgular ilerleyen dönemlerde belirgin hale gelebilir. Hastaların yakın takibi ve görüntüleme yöntemlerinin uygun kullanımıyla erken dönemde tanı konularak ve hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesini sağlayacaktır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-486. <http://doi.org/10.1136/jcp.55.7.481>
2. Takayasu M. Case with unusual changes of the central vessels in the retina. *Acta Soc Ophtal Jpn* 1908;12:554-557.
3. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochoy G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev* 2011;11:61-67. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.08.001>
4. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffmann GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu Arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:1000-1007. <http://doi.org/10.1002/art.22404>
5. Eموke Stenová E, Mistecs S, Povinec P. FDG-PET/CT in large-vessel vasculitis: itsdiagnostic and follow up role. *Rheumatol Int* 2010;3:1111-1114.<http://doi.org/10.1007/s00296-009-1038-9>
6. Sarıtas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int* 2016;36:911-916. <http://doi.org/10.1007/s00296-016-3445-z>
7. Bertaga F, Bosio G, Caobelli F, Motta F, Biasiotto G, Giubbini R. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed for therapy evaluation of patients with large vessel vasculitis. *Jpn J Radiol* 2010;28:199-204. <http://doi.org/10.1007/s11604-009-0408-2>
8. Kouijzer J.E, Mulders CM, Bleeker CP, Wim J.G. Fever of unknown origin: thevalue of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* 2018;48:100-107. <http://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.11.004>
9. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with,FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:730-736.
10. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:674-681. <http://doi.org/10.1007/s00259-004-1757-9>
11. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1134.
12. Gümüşçü F, Benli ED, Demirtaş S, Karahan O. Geç klinik prezentasyonlu Takayasu arteriti olgusu. *Dicle Med J* 2014;41:421-424 <http://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0445>
13. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Ihle EG. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:496-502. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/41.5.496>
14. Pacheco Castellanos MC, Vega MM, Caballero AM, Bernabeu González MP. Early diagnosis of large vassel vasculitis: usefulness of positron emission tomography with computed tomography *Reumatol Clin* 2013;9:65-68. <http://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.07.004>
15. Oh MD, Ko EM, Suh C, Choi SJ, Choe KW. Fever of undetermined origin (FUO) as a presenting symptom of Takayasu arteritis. *J Korean Med Assoc* 1986;29:1018-1022.
16. Kim J, Oh MD. FDG PET-CT in the Diagnosis of Takayasu Arteritis presenting as fever of unknown origin: a case report. *Infect Chemother* 2015;47:190-193. <http://doi.org/10.3947/ic.2015.47.3.190>
17. Bıcakcıl M, Aksu K, Kamalı S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:59-64.

**\*\*KLİMİK, En Zor Olgum Sempozyumunda 27 Şubat 2018 İstanbul'da sunulmuştur.**





## Multiple miyeloma sekonder MPGN nedeniyle son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişen bir olgu sunumu

*A case report of a patient with end stage chronic renal failure due to MPGN secondary to multiple myeloma*

Açelya Gökdeniz Yıldırım, Belda Dursun, Murat Yaşar Taş, Nilay Şen Türk, Nagihan Yalçın

Gönderilme tarihi: 18.04.2019

Kabul tarihi: 16.03.2020

### Özet

Membranoproliferatif glomerulonefrit immün komplekslerin subendotelyal ve mezengial birikimi ile karakterize bir immün kompleks aracılı glomerulonefrittir. Membranoproliferatif glomerulonefritin daha az bilinen nedenleri arasında monoklonal gammopatiler yer almaktadır. Bu yazıda multiple miyeloma sekonder membranoproliferatif glomerulonefrit zemininde son dönem böbrek yetmezliği gelişen bir olgu sunulmuştur. 51 yaşında erkek hasta uzun süredir kontrol edilemeyen hipertansiyon, baş ağrısı ve pretibial ödem öyküsü ile başvurdu. Laboratuvar analizlerinde kronik böbrek hastalığı olarak değerlendirilen hastanın belirgin hematürisinin olması nedeni ile hastaya renal biyopsi yapıldı ve membranoproliferatif glomerulonefrit tanısı konuldu. Membranoproliferatif glomerulonefrit etiyojisi için araştırma yapıldı. İdrar immünfiksasyon elektroforezde serbest kappa hafif zincir proteini saptandı ve yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi multiple miyelom ile uyumlu idi. Bu olgu, nedeni bilinmeyen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda altta yatan sebepleri aydınlatmaya yönelik böbrek biyopsisi ve ileri incelemelerin yapılmasının önemine işaret etmektedir. Histopatolojik olarak membranoproliferatif glomerulonefrit tanısı konulduğunda monoklonal gammopatilerin de arasında olduğu ikincil nedenler mutlaka araştırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Monoklonal gammopati, membranoproliferatif glomerulonefrit, hematüri, kronik böbrek hastalığı.

Gökdeniz Yıldırım A, Dursun B, Taş MY, Şen Türk N, Yalçın N. Multiple miyeloma sekonder MPGN zemininde son dönem kronik böbrek yetmezliği. Pam Tıp Derg 2020;13:431-434.

### Abstract

Membranoproliferative glomerulonephritis is an immune complex-mediated glomerulonephritis characterised by subendothelial and mesangial immun complex deposits. Monoclonal gammopathies are among the few known reasons for membranoproliferative glomerulonephritis. In this case, multiple myeloma is presented as a secondary cause of membranoproliferative glomerulonephritis leading to end stage renal failure. A 51 year old male was admitted with a long-standing history of uncontrolled hypertension, headache, pretibial edema. Laboratory analysis showed advanced kidney failure with marked hematuria. Kidney biopsy revealed membranoproliferative glomerulonephritis. The etiology of membranoproliferative glomerulonephritis was investigated. Urine immunofixation electrophoresis was consisted with free kappa light chain protein and multiple myeloma was diagnosed by bone marrow aspiration biopsy. This case points out to the importance of renal biopsy and further investigations to elucidate the underlying causes in patients with chronic renal failure of unknown cause and when membranoproliferative glomerulonephritis is diagnosed histopathologically, monoclonal gammopathies have to be considered as a secondary cause.

**Key words:** Monoclonal gammopathy, membranoproliferative glomerulonephritis, hematuria, chronic kidney disease.

Gökdeniz Yıldırım A, Dursun B, Taş MY, Şen Türk N, Yalçın N. End stage chronic renal failure on the basis of MPGN secondary to multiple myeloma. Pam Med J 2020;13:431-434.

Açelya Gökdeniz Yıldırım, Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: acelyagokdenizy@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2932-3797) (Sorumlu Yazar)

Belda Dursun, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: belda.dursun@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3235-0577)

Murat Yaşar Taş, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr\_murat9113@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1459-1836)

Nilay Şen Türk, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sennilay@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-8294-558X)

Nagihan Yalçın, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: nagihancol@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6472-0777)

## Giriş

Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) immün komplekslerin subendotelial ve mezengial birikimi ile karakterize bir immün kompleks aracılı glomerulonefrittir [1]. MPGN'nin yaygın nedenleri arasında otoimmün hastalıklar ve hepatit C gibi kronik enfeksiyonlar yer almaktadır. Bununla birlikte monoklonal gammopati, MPGN'nin daha az bilinen bir nedenidir [2].

Multiple myelom (MM) monoklonal proteinlerin aşırı üretimi ile karakterize malign bir plazma hücresi neoplazisidir [3]. Böbrek MM'un ana hedef organlarından biridir ve çoğu zaman bu duruma monoklonal proteinlerin böbreğe verdiği hasar neden olur. Bazı durumlarda da myelom hücreleri veya kemik iliği hücrelerinin doğrudan istilası da böbrek hasarı ile sonuçlanabilir. Bu sebeple böbrek biyopsisi, çeşitli myeloma ile ilişkili böbrek hastalıklarını ayırt etmeye ve tedavi planını belirlemeye yardımcı olabilir.

Bu yazımızda nadir görülen bir vaka olarak MM'a bağlı MPGN tanısı alan 51 yaşında erkek hasta sunulmuştur.

## Olgu sunumu

51 yaşında erkek hasta, 1 aydır sistolik kan basıncı 220 mmHg'a kadar yükselen tansiyon yüksekliği, baş ağrısı, ayaklarda şişlik ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Düzenli tansiyon takibi ve bilinen ek hastalığı yoktu. 30 yıldır günde 2 paket sigara kullanımı mevcuttu. Nefrolitiazis öyküsü, non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) veya başka bir nefrotoksik ilaç kullanımı yoktu. Hastaya dış merkezde nebivolol/hidroklorotiyazid (5/12,5) 1x1 tb, furosemid 3x1 tb, allopurinol 1x0,5 tb, doksazosin mesilat 1x1 tb, pantoprozol 1x1 tb, asetilsalisilik asit 100 1x1 tb, sodyum hidrojen karbonat 3x2 tb tedavisi başlanmıştı.

Hastanın poliklinik muayenesinde tansiyon: 160/90 mmHg nabız: 90 atım/dakika, boy: 176 cm kilo: 76 kg olarak ölçüldü. Fizik muayenede patolojik bir bulgusu yoktu. Genel durumu iyi, bilinci açıktı. Göğüs oskültasyonunda her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, ral veya ronküs duyulmadı. Kalp sesleri ritmik, ek ses/üfürüm duyulmadı. Batın muayenesi normaldi. Renal arter trasesinde üfürüm yoktu. Pretibial ödem saptanmadı. Yapılan laboratuvar

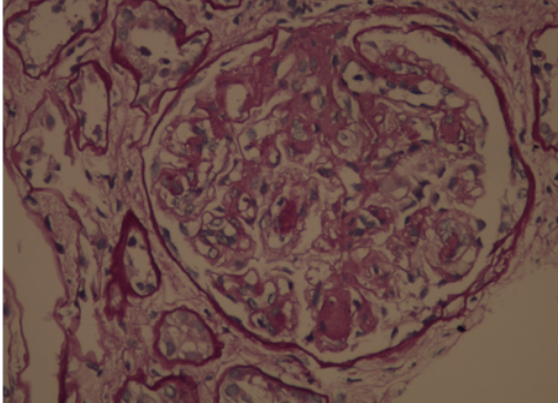
incelemesinde serum kreatinin: 7,5 mg/dL, BUN: 64 mg/dL, Na: 143 mmol/L, K: 4,4 mmol/L HCO<sub>3</sub>: 22,4 mmol/L, albumin: 3,6 g/dL, ürik asit: 9,4 mg/dL, CRP: 0,1 mg/dL, düzeltilmiş Ca: 10,06 mg/dL, P: 4,15 mg/dL, PTH: 82 pg/mL ferritin: 255 ng/mL Hgb: 10,2 g/dL, MCV: % 101 sedimentasyon: 29/saat saptandı. Tam idrar tetkikinde: Hgb: +++, protein: +, eritrosit: 73/saha saptandı.

Batın ultrasonografisinde sağ ve sol böbrek normal boyutta ölçüldü. Sağ böbrek parankim ekojenitesi olağan izlendi. Bilateral böbrek ekojeniteleri minimal (grade 0-1) artmış izlendi. Bilateral toplayıcı sistem incelemesinde dilatasyon saptanmadı. Taş izlenmedi. Renal doppler incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Hasta evre 5 kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak değerlendirildi. KBY etiolojisinin araştırılması ve renal replasman tedavisinin planlanması için yatış verildi.

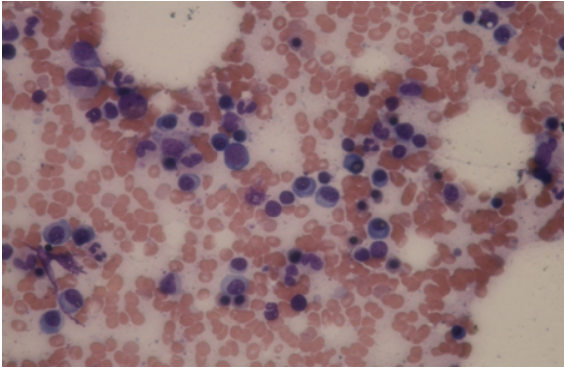
Hastanın idrar sedimentinde yaygın dismorfik özellikte eritrositler ve çok nadir kahverengi granüler silendirler görüldü. Ürolojik değerlendirilmesinde patoloji saptanmadı. Göz dibi muayenesinde hipertansif retinopati bulgusu yoktu. Etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik yapılan tetkiklerde ANA negatif, ANA PROFİLİ negatif, PR3 ANCA negatif, MPO ANCA negatif, c3: 94 mg/dl normal, c4: 35 mg/dl normal saptandı. Tümör belirteçlerinden PSA: 0,6 ng/mL CA-19-9: 5,52 U/mL CEA: 2,9 ng/mL, IgG: 545 mg/dL, IgA: 72 mg/dL, IgM: 30 mg/dL, kappa hafif zincir: 124 mg/dL, lambda hafif zincir: 89 mg/dL olarak normal aralıkta saptandı. 24 saatlik idrarda kreatinin klirens testi: 9,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, protein: 1217 mg/gün saptandı.

Böbrek boyutları normal olan, dikkat çekici hematürisi mevcut olan hastada KBY etiolojisinin aydınlatılması için böbrek biyopsisi yapıldı. Hastanın böbrek biyopsisi patolojisi: MPGN paterni gösteren üç adet glomerül içeren böbrek iğne biyopsi materyali olarak raporlandı. Glomerüllerin hepsinde çift bazal membran görüntüsü ve lobüler patern izlendi. Masson trikrom boyama ile korteks çok küçük bir alanda izlenmekle birlikte bu alanda fibrozis %50-60 tespit edildi (Resim 1). Hastanın takibinde renal fonksiyonlarda düzelme izlenmedi. Hasta haftada 3 gün 4 saat, kronik hemodiyaliz programına başlatıldı.



**Resim 1.** Çift glomerül bazal membran görülmektedir (PAS;400X).

KBY etiolojisini aydınlatmaya yönelik gönderilen idrar immünfiksasyon elektroforezde serbest kappa hafif zincir proteini saptandı. Serum immünfiksasyon elektroforezde monoklonal gammopati görülmedi. Hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde bazıları atipik morfolojide %50-60 dolayında plazma hücresi görüldü (Resim 2) ve hasta plazma hücreli myelom tanısı olarak multiple myeloma yönelik tedavisi başlandı. İzleminde renal fonksiyonda düzelleme saptanmayan hasta kronik hemodiyaliz tedavisine devam etti.



**Resim 2.** Kemik iliği aspirasyon yaymada atipik plazma hücreleri (Giemsa, 400X).

## Tartışma

Memboproliferatif glomerulonefrit (MPGN) terimi genellikle tek bir hastalık varlığını tanımlamak yerine ortak bir patogenetik mekanizmayı paylaşan çeşitli hastalık süreçlerinde görülen genel bir glomerüler hasar paternini belirtmek için kullanılır [4]. MPGN patogenezinde, immün komplekslerin

glomerüllerde subendotelyal ve mezengial birikimi yer almaktadır [1]. Etiyolojiye dayanarak, MPGN primer/idiyopatik veya sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer/idiyopatik MPGN, immün kompleks aracılı glomerulonefrit MPGN tip I ve III'ü içerir. Dense-depozit hastalığı olarak da bilinen MPGN tip II, immün kompleks birikimine bağlı değildir, ancak kompleman kaskadının alternatif yolundaki disregülasyon ve persiste aktivasyonundan kaynaklanır [1].

Sekonder MPGN en yaygın olarak glomerulusta sekonder antijen-antikor bağışıklık kompleksi birikimi ile kalıcı antijenemiye neden olan, önceden var olan bir hepatit B veya C viral enfeksiyonundan kaynaklanır. Diğer kronik enfeksiyöz nedenler arasında şant nefriti, apseler ve endokardit bulunur. Sistemik lupus eritematozus ve bazen Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar da MPGN'nin gelişimi ile ilişkilidir [2].

MPGN'nin nadir nedenlerinden biri de monoklonal gammopatilerdir. Monoklonal gammopatiler, immünglobulin (Ig) üreten lenfositlerinveyaplazmahücrelerinin, monoklonal Ig dolaşımına yol açan proliferasyonu ile karakterizedir. Monoklonal gammopati ile ilişkili hastalıkların klinik spektrumu, önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS), Waldenström makroglobulinemisi, lenfoproliferatif bozuklukları ve multiple myelomu (MM) içerir.

MM'da monoklonal proteinlerin tetiklediği glomerüler hasar, kompleman sistemini aktive ederek MPGN histopatolojisine neden olabilir. IgG birikimli proliferatif glomerulonefrit (IgG3 ağırlıklı) yine MM'de görülen başka bir MPGN klinik alt tipidir [1]. Literatürde Mayo klinikte yapılan bir çalışmada MPGN tanısı almış 126 vakanın 6'sının etiolojisinde MM olduğu saptanmıştır [2]. Tek merkezli bir çalışmada, otoimmün süreç veya kronik enfeksiyon olmadan, MPGN olan hastaların %41'inde serum elektroforezi veya idrar elektroforezinde monoklonal gammopati kanıtı belirtilmiştir [2].

MPGN en sık çocukluk döneminde görülür, ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Klinik tablo ve seyir son derece değişkendir. Bu nedenle, hastalar asemptomatik hematüri ve proteinüri, akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı veya hatta hızla ilerleyen bir glomerulonefrit ile başvurabilirler. Hipertansiyon hastaların üçte

birinde başvuruda bulunur ancak progresif hastalıkta daha sık görülür. Böbrek fonksiyon bozukluğu hastaların %50'sinden fazlasında görülür. MPGN, biyopsi ile doğrulanmış glomerülonefrit vakalarının yaklaşık %7-10'unu oluşturur ve birincil glomerülonefritler arasında son dönem böbrek hastalığının üçüncü veya dördüncü önde gelen nedeni olarak sıralanır [5, 6].

Biz MPGN etiyojisinde plazma hücre diskrazilerinin de olası nedenler içinde olduğuna dikkat çekmek için bu vakayı sunduk. Önceki böbrek fonksiyon testleri bilinmeyen ve tarafımıza glomeruler filtrasyon hızı (GFH(CKD-epi)): 8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ile son dönem böbrek yetmezliği evresinde başvuran hastanın görüntülemelerinde bilateral böbrek boyutlarının normal olması ve dikkat çekici bir hematürisinin olması nedeniyle, hastaya KBY etiyojisinin aydınlatılması için renal biyopsi yaptık. Patoloji sonucunda MPGN tanısı saptanması üzerine etiyojiye yönelik araştırmamızda hastada altta yatan hastalığın MM olduğunu gördük.

Bu olgu nedeniyle, nedeni bilinmeyen KBY hastalarında altta yatan sebepleri aydınlatmaya yönelik böbrek biyopsisi ve ileri incelemelerin yapılmasının ve MPGN tanısı konulanlarda olası etiyojiler arasında MM'un da bulunduğu akıld tutulmasının önemi anlaşılmaktadır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

- 1- Ayar Y, Ersoy A, Yıldız A. Multiple myeloma kidney, Turk Neph Dial Transpl 2015;24:256-265. <https://doi.org/10.5262/tndt.2015.1003.02>
- 2- Sethi S, Zand L, Leung N, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:770-782. <https://doi.org/10.2215/CJN.06760909>
- 3- Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014;21:36-47. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.009>
- 4- Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 2010;25:1409-1418. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1322-7>
- 5- Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:483-487. <https://doi.org/10.2215/CJN.00710805>

- 6- Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, Liu G, Wang H. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre. Nephrol Dial Transplant 2009;24:870-876. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn554>



## Acute gangrenous cholecystitis

### Akut gangrenöz kolesistit

Furkan Ufuk, Muhammed Rasit Aykota, Sevda Yılmaz

Gönderilme tarihi: 18.11.2019

Kabul tarihi: 16.03.2020

#### Abstract

Acute gangrenous cholecystitis (AGC) is a rare cause of acute abdominal pain and defined as necrosis of the gallbladder wall because of ischemia. Clinical and laboratory findings of patients with AGC is usually nonspecific. To prevent peritonitis and sequelae, early diagnosis and surgical treatment should be performed. Herein, we aimed to demonstrate the clinical and imaging findings of AGC by presenting a 47-year-old male who attended the emergency department after upper gastrointestinal system endoscopy and diagnosed with AGC.

**Key words:** Cholecystitis, computed tomography, necrosis, diagnosis, gangrene.

Ufuk F, Aykota MR, Yılmaz S. Acute gangrenous cholecystitis. Pam Med J 2020;13:435-437.

#### Özet

Akut gangrenöz kolesistit (AGC), akut karın ağrısının nadir görülen bir nedenidir ve safra kesesi duvarının iskemisi nedeniyle nekrozu olarak tanımlanır. AGC'li hastaların klinik ve laboratuvar bulguları genellikle spesifik değildir. Peritonit ve sekel değişiklikleri önlemek için erken tanı ve cerrahi tedavi yapılmalıdır. Biz burada, üst gastrointestinal sistem endoskopisinden sonra acil servise başvuran ve AGC tanısı alan 47 yaşında bir erkek hasta sunarak AGC'nin klinik ve görüntüleme bulgularını vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Kolesistit, bilgisayarlı tomografi, nekroz, tanı, gangren.

Ufuk F, Aykota MR, Yılmaz S. Akut gangrenöz kolesistit. Pam Tıp Derg 2020;13:435-437.

#### Introduction

Acute gangrenous cholecystitis (AGC) is a rare cause of acute abdominal pain and defined as necrosis of the gallbladder wall because of ischemia. AGC has high morbidity rates [1, 2]. Although the etiopathogenesis of acute gangrenous cholecystitis is not known, risk factors are male sex, increasing age, cardiovascular disease and diabetes mellitus [2]. Clinical and laboratory findings of patients with AGC is usually nonspecific, and it can be difficult to distinguish from acute cholecystitis. To prevent peritonitis and sequelae, early diagnosis and surgical treatment are necessary [3].

#### Case report

A 47-year-old male patient was admitted to the emergency department with the complaint of right upper quadrant pain and vomiting for

24-hours, which emerged a few hours after upper gastrointestinal endoscopy. Upper gastrointestinal endoscopy was reported as normal. His medical history included gastroesophageal reflux and hypertension. He had no previous surgery. Physical examination revealed tenderness in the right upper quadrant, and the abdomen was soft. Murphy's sign was negative. Laboratory investigations showed an elevated liver enzyme levels as follows: gamma-glutamyl transferase (GGT) (106 U/L, normal range 6–43 U/L), alanine transaminase (44 IU/L, normal range <33 IU/L), aspartate transaminase (53 IU/L, normal range <30 IU/L), C-reactive protein (CRP) (5 mg/dL, normal range <0.5 mg/dL) level and white blood cell count ( $16.5 \times 10^9/L$ , normal range  $4-10 \times 10^9/L$ ) were elevated. Other laboratory results were within normal limits. Abdominal ultrasonography (US) was obtained and showed peri-hepatic free fluid and gallbladder distension. Gallbladder lumen

Furkan Ufuk, Ass. Prof. Pamukkale University Department of Radiology, Denizli, Turkey, e-mail: furkan.ufuk@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-8614-5387) (Sorumlu Yazar)

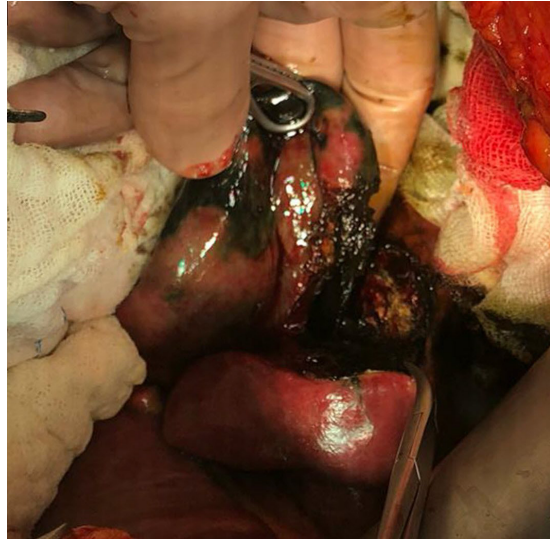
Muhammed Rasit Aykota, Assis. Prof. Pamukkale University Department of Surgery, Denizli, Turkey, e-mail: muhammedaykota@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1862-6186)

Sevda Yılmaz, Ass. Prof. Pamukkale University Department of Surgery, Denizli, Turkey, e-mail: sevdayilmaz@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-1309-0805)

and wall thickness were found to be normal. For further evaluation, contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) was obtained. CT showed perihepatic free fluid, gallbladder distension, and pericholecystic fat-stranding. There was no contrast enhancement in the gallbladder wall (Figure 1). Based on the clinical and imaging findings, a diagnosis of gangrenous cholecystitis was suggested, and the patient underwent surgery. At laparotomy, the gallbladder was found to be distended, necrotic, and perforated with a small hole (Figure 2a, 2b). After surgery, wide spectrum antibiotherapy (piperacillin-tazobactam) was started. On the fourth day after surgery, the patient recovered clinically, and the laboratory results began to return to normal. Control abdominal US performed one-week after surgery, and it was normal.



**Figure 1.** Axial contrast-enhanced CT image shows gallbladder distension (\*) and pericholecystic fat-stranding (dashed arrows). Also, there is no contrast enhancement in the bile duct wall (arrowheads).



**Figure 2a.** Intraoperative photograph of gangrenous cholecystitis.



**Figure 2b.** Post-operative photograph of the resected specimen demonstrates gallbladder with extensive areas of necrosis.

## Discussion

Acute gangrenous cholecystitis (AGC) is a rare cause of acute abdominal pain and defined as necrosis of the gallbladder wall because of ischemia. Male gender, diabetes mellitus, older age, and cardiovascular diseases increase the risk of AGC. Compared with uncomplicated acute cholecystitis, AGC has high mortality and morbidity rates [1, 2]. Patients with AGC are usually present with clinically nonspecific abdominal pain, and it can be difficult to distinguish from acute cholecystitis. To prevent



peritonitis and sequelae, early diagnosis and surgical treatment are necessary [3].

Our case represents the clinical and CT imaging findings of a patient with AGC and perforation. AGC should be kept in mind in patients who presented with right upper quadrant pain when there is no evidence of cholecystitis (absence of gallbladder wall thickening or cholelithiasis) on the abdominal US. Doppler US and dynamic CT have been described as successful imaging methods for preoperative diagnosis of AGC [2, 3]. The disadvantage is that Doppler US is an operator-dependent tool and it may not be able to encode vascular flow in the gallbladder wall in healthy individuals [2]. Dynamic CT has the disadvantage of high radiation exposure. Chang et al. [1] showed that decreased gallbladder wall enhancement and luminal distention on single phase contrast-enhanced abdominal CT examination is highly specific for AGC, as in our case. Gallbladder distention, increased gallbladder wall thickness, and pericholecystic fat stranding are other imaging findings in patients with AGC [1, 3].

In conclusion, clinical and laboratory findings of patients with AGC are usually nonspecific, and contrast-enhanced abdominal CT examination is highly specific for the diagnosis of AGC. Therefore, CT examinations should be evaluated carefully.

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

## References

1. Chang WC, Sun Y, Wu EH, et al. CT findings for detecting the presence of gangrenous ischemia in cholecystitis. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207:302-309. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15658>
2. Önder A, Kapan M, Ülger BV, Oğuz A, Türkoğlu A, Uslukaya Ö. Gangrenous cholecystitis: mortality and risk factors. *Int Surg* 2015;100:254-260. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-13-00222.1>
3. Safa R, Berbari I, Hage S, Dagher GA. Atypical presentation of gangrenous cholecystitis: a case series. *Am J Emerg Med* 2018;36:2135.e1-2135.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.08.039>

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patient who participated in this study.



## Ovarian atypical proliferative (Borderline) Brenner tumor

### Overin atipik proliferatif (Borderline) Brenner tümörü

Ayhan Atıgan, Yeliz Arman Karakaya, İbrahim Veysel Fenkci, Ümit Çabuş

Gönderilme tarihi: 23.11.2019

Kabul tarihi: 23.03.2020

#### Abstract

Brenner tumors are rare transitional cell tumors of the ovary. They are usually benign tumors but rarely have borderline and malignant types. Most of the benign Brenner tumors are small and are found incidentally. Our case was a 57 years old woman who underwent laparotomy for ovarian cyst. On laparotomy a solid mass was found on the left ovary. The left ovarian mass was excised and a histopathological diagnosis of borderline (atypical proliferative) Brenner tumor was made. In this paper, histopathological findings of this rare case are presented and the literature is reviewed.

**Key words:** Brenner tumor, ovary, borderline, atypical proliferative.

Atıgan A, Arman Karakaya Y, Fenkci İV, Çabuş Ü. Overin atipik proliferatif (Borderline) Brenner tümörü. Pam Tıp Derg 2020;13:439-443.

#### Özet

Brenner tümörleri overin nadir görülen transizyonel hücreli tümörleridir. Genellikle benign tümörlerdir ancak daha ender olarak borderline ve malign tipleri de vardır. Benign Brenner tümörlerinin çoğu küçüktür ve rastlantısal olarak bulunur. Olgumuz sol over kisti nedeni ile laparotomi yapılan 57 yaşında kadın hastadır. Sol overdeki kitle eksize edildi ve histopatolojik incelemede borderline (atipik proliferatif) Brenner tümörü tanısı konuldu. Yazımızda bu nadir olgunun histopatolojik bulguları sunularak literatür gözden geçirilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Brenner tümörü, over, borderline, atipik proliferatif.

Atıgan A, Arman Karakaya Y, Fenkci İV, Çabuş Ü. Ovarian atypical proliferative (Borderline) Brenner tumor. Pam Med J 2020;13:439-443.

#### Giriş

Transizyonel hücreli over tümörleri olarak da bilinen Brenner tümörleri, over tümörlerinin %1-2'sini oluşturan nadir tümörlerdendir. Over tümörlerinin yüzey epitelinden gelişen tümörleri altında sınıflandırılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Brenner tümörlerini benign, borderline ve malign olmak üzere 3 sınıfa ayırmıştır [1]. Bu tümörlerin büyük kısmı (%95) benign olarak görülürken %5'i borderline, %1'den azı maligndir. Genellikle 2 cm'den küçük ve tek taraflı olup rastlantısal olarak bulunurlar [1].

Brenner tümörleri transizyonel hücreli tümörler olup immünohistokimyasal olarak da gerçek ürotelyal diferansiyasyon

gösterir. Borderline tanısı için neoplazmın orta ya da yüksek derecede atipi gösterip çok katlı ürotelyal epitelle döşeli papiller yapılar halinde düzenlenmesi ve invazyon içermemesi gerekmektedir [2].

Overinde unilaterale (sol over) atipik proliferatif (borderline) Brenner tümörü olan olgumuzu literatür bilgileri eşliğinde sunduk.

#### Olgu sunumu

57 yaşında 10 yıldır menapozda olan hastamız pelvik ağrı, vajinal akıntı, dispareni, postkoital kanama, dizüri şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Yaklaşık bir yıldır ara ara mevcut olan pelvik ağrısı için öncesinde

Ayhan Atıgan, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dratigan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-7257-0593) (Sorumlu Yazar)

Yeliz Arman Karakaya, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yelizkarakaya20@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6669-9972)

İbrahim Veysel Fenkci, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: veyselifenkci@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-4929-5252)

Ümit Çabuş, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: umitcabus@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5478-5673)

herhangi bir jinekoloğa başvurusunun olmadığı saptandı. Son birkaç aydır koit sırasında pelvik ağrı nedeniyle cinsel perhiz uygulayacak kadar ağrı ve postkoital kanamadan şikayetçiydi. Hastamız 7 yıllık evli ve geçirilmiş gebelik öyküsü yoktu. Hastamız öyküsünde 42 yaşındayken myomektomi operasyonu geçirdiği, babasında mesane kanseri olduğunu bildirdi. Ek hastalığı yoktu.

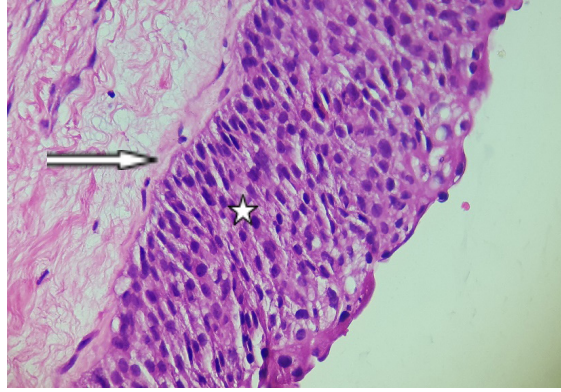
Poliklinik muayenesinde vulva-vajen atrofik, serviks atrofik, collum orta hatta mobil, uterus antevort normalden küçük, adneksiyal değerlendirme de sol tarafta 5 cm mobil kitle mevcuttu. Yapılan transvajinal ultrasonografide uterus homojen ekojenitede, endometrium irregüler 4 mm kalınlıkta, overler sağ atrofik, solda 5 cm çapında uniloküle düzgün sınırlı kistik oluşum izlendi. Tümör belirteçleri pre-operatif dönemde normal referans aralıklarındaydı. Hastanın alınan smear örneğinde yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSIL) mevcuttu.

Sol over kisti ve HGSIL nedeniyle hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) önerildi. Hastanın onamı sonrası gerekli ameliyat hazırlıkları yapılarak TAH+BSO işlemi gerçekleştirildi. Ameliyat sırasında frozen patoloji incelemesi yapılan ameliyat materyalinin en az borderline brenner tümörü olarak raporlanması nedeniyle hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Operasyon öncesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ile mesanesi normal olarak değerlendirilen hastaya ameliyat sırasında sistoskopi teknik nedenlerden dolayı yapılamadı. Hastamızın mesane kanseri aile öyküsü olması ve yeni tanısı nedeniyle taburculuk sonrası ürolojiye yönlendirildi.

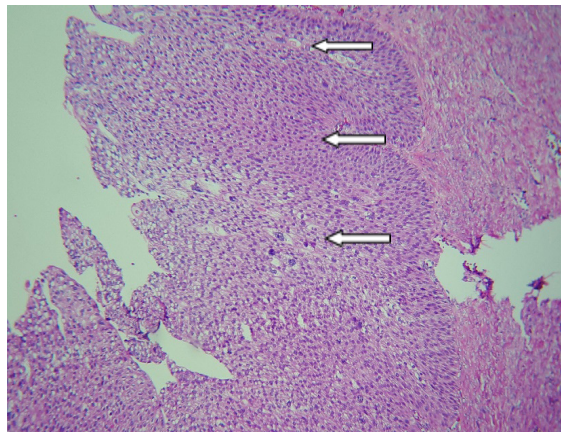
Nihai patoloji raporu, sol over için atipik proliferatif (borderline) Brenner tümörü ve 13 adet pelvik reaktif lenf nodları olarak sonuçlandı. Sol overdeki borderline Brenner tümörünün makroskopik bulgularında, over kistik yapıda ve 9\*7\*5 cm boyutlarındaydı. İçerisinde 4 cm'lik solid alan içeriği mevcuttu. Ameliyat öncesi alınan smear örneğinde HGSIL görülmesine rağmen, ameliyat materyalinin histopatolojik incelenmesinde servikte lezyon izlenmedi.

Histopatolojik incelemede iri hiperkromatik nükleuslu, atipik mitozlar içeren, belirgin pleomorfizm gösteren yuvarlak oval nükleuslu

transisyonel tip hücrelerle döşeli stromal invazyon içermeyen, yer yer kistik boşluklar oluşturmuş gruplardan oluşan tümöral proliferasyon izlendi (Resim 1, 2). Epitelde müsinöz metaplazi ve stromada kalsifikasyon alanları görülmüştür (Resim 3a, 3b). Büyük ve kıvrımlı olan transisyonel yuvalarının belirgin bir şekilde kalabalıklaşması dikkati çekmektedir (Resim 4). Ayrıca fibromatöz stroma içinde atipi içermeyen ince kromatinli, oval nükleuslu, transisyonel tip uzamış hücrelerden oluşan benign Brenner tümörü adaları adaları mevcuttur (Resim 5). İmmünohistokimyasal boyamasında ise GATA-3 (+) (Resim 6), CK 7 (+), CK 20 (+), PAX-8 (+), p53 (+) %15, ER (-), PR (-), EMA (-), İnhibin (-), Kalretinin (-), WT-1 (-), Vimentin (-), RCC (-), CD10 (-), histokimyasal incelemede Müsin fokal (+) izlendi.

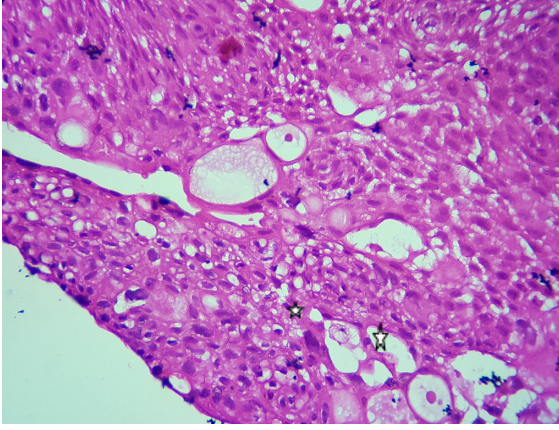


**Resim 1.** Nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi içeren transisyonel epitel, Hematoksilen&Eozin (H&E), x400, ok ve yıldız ile gösterilen alan.

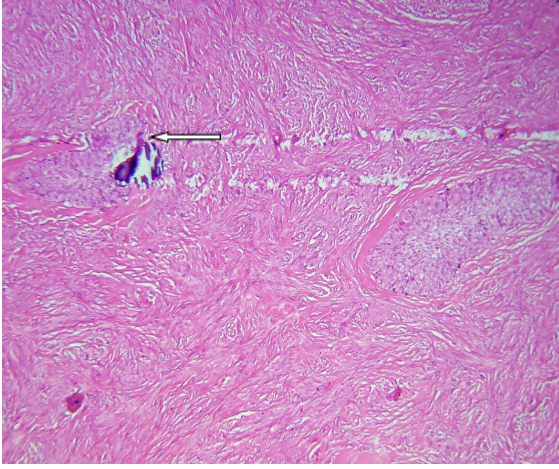


**Resim 2.** Düzenli sınırlı, invazyon içermeyen transisyonel epitel ile döşeli büyük adalar izlenmektedir. H&E, x200, oklar düzenli sınırlı işaret etmektedir.

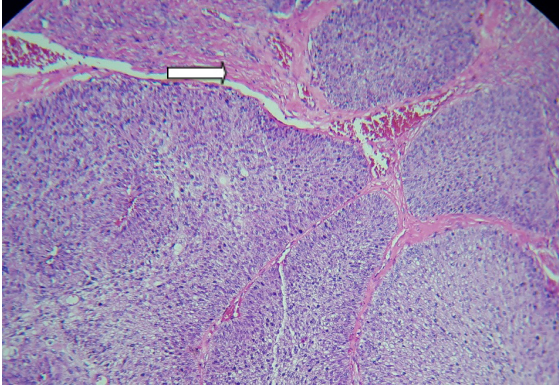




**Resim 3a.** Epitelde müsinöz metaplazi alanları yıldız ile işaretli, H&E, x400.



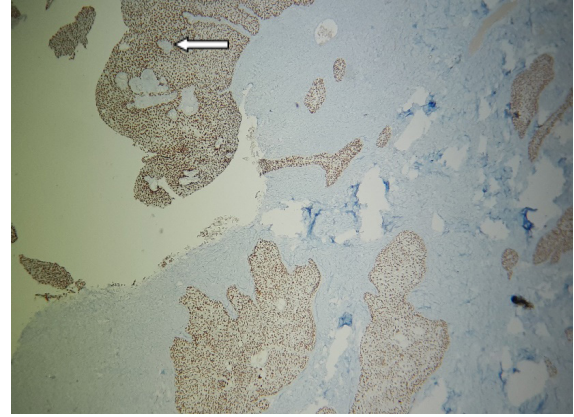
**Resim 3b.** Stromada mikrokalsifikasyon alanı ok ile gösterilmiştir, H&E, x100.



**Resim 4.** İyi sınırlı, invaziv alanı olmayan büyük ve kıvrımlı transizyonel yuvalarının belirgin bir şekilde kalabalıklaşması ok ile gösterilmiştir, H&E, x200.



**Resim 5.** Ok ile belirtilen alttaki benign brenner tümörü gruplarının yanında üstte displazik transizyonel epitel mevcuttur, H&E, x100.



**Resim 6.** Ok ile gösterilen GATA-3 pozitif transizyonel epitel, İmmünohistokimyasal (IHK), x100.

Ayırıcı tanıda seröz karsinom, ER, PR negatifliği, epitelin transizyonel görünümde olması ve GATA-3 pozitifliği ile ekarte edildi. Malign Brenner için invazyon alanı görülmedi. Mesanede tümörün olmaması ve benign Brenner alanları içermesi primerin over olduğunu desteklediği için Üretelyal karsinom da dışlandı.

#### Tartışma

Brenner tümör, ilk olarak MacNaughton-Jones tarafından 1898 yılında bildirilmiştir ancak 1907 de Fritz Brenner tarafından ilk olarak tanımlanmıştır [3]. Benign Brenner tümörler 4. veya 5. dekatta görülürken, borderline ve malign Brenner tümörler yaklaşık 10 yıl daha sonra ortaya çıkar [4]. Malign Brenner tümörü ilk kez 1945 yılında Von Numers tarafından tanımlanırken, borderline Brenner tümörünü

de bir yıl sonrasında Roth ve Sternberg tanımlanmıştır [5]. Hull ve Campbell, 1973 yılında malign Brenner tümörü için bazı kriterler getirdiler [1];

- Malign histolojik kriterler açık olmalı
- Benign Brenner tümör ve malign tümör arasında yakın ilişki olmalı
- Müsinöz kistadenom tercihen olmamalı veya hem benign hem de malign tümörden iyi ayrılmış olmalı
- Stromal invazyon gösterilmeli.

Brenner tümörleri over tümörlerinin %2-3'ünü oluştururlar. Metaplazi sonucunda tümörün ürotelyal komponentini oluşturan over yüzey epitelden kaynaklanırlar. Hücreleri poligonol veya içsi şekildedir. Oval, kahve çekirdeğini andıran çentikli nüveleri mevcuttur. Brenner tümörleri transisyonel hücreli tümörler olup immünohistokimyasal olarak da gerçek ürotelyal diferansiyasyon gösterir. 32 Brenner tümörünün dahil edildiği bir çalışmada, GATA-3 tümünde diffüz pozitif boyandığı bildirilmiştir. Ancak Paired box gene 8, PAX-2 ve Sal-like protein-4 için negatifti [6]. Olgumuzda da immünohistokimyasal olarak GATA-3 pozitif boyanmıştır. Zheng ve ark.'larının çalışmasında borderline brenner tümörlerinin Ras, EGFR, CK 5/6, CK 7, p63, CA-125, GATA-3 ve S100P boyalarının immünohistokimyasal olarak pozitif boyandığını ifade etmişlerdir [2].

Borderline tanısı için neoplazmin orta ya da yüksek derecede atipi gösterip çok katlı ürotelyal epitelle dōşeli papiller yapılar halinde düzenlenmesi ve invazyon içermemesi gerekmektedir. Brenner tümörleri çoğunlukla benignidir. Genellikle 2 cm çap gösteren solid, düzgün yüzeyli tümörlerdir. Nadiren 10 cm'i geçen çaplara ulaşırlar. Fibröz bir stromada iyi sınırlı epitelyal yuvalar şeklinde görülürler. Mitoz ve atipi nadirdir. Brenner tümörleri genellikle küçük olup asemptomatiktir ve rastlantısal olarak bulunurlar. Büyük tümörler palpabl kitle ya da ağır gibi pelvik kitlelerin klinik bulgularını gösterirler [2]. Brenner tümörü karakteristik olarak tek taraflı ve sıklıkla sol overde lokalizedir [7]. Borderline Brenner tümörleri de tek taraflıdır ancak genellikle daha büyük (10-25 cm) olup solid ve papiller projeksiyonlar yapan kistik (uniloküler ya da multiloküler) kitleler oluştururlar [8]. Ekstraovaryan Brenner

tümörleri ise son derece nadirdir ancak ileri yaş hastalarda adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Ekstraovaryan yerleşimli 10 vakanın 6'sında tümör broad ligamentte diğerlerinde ise vajina, endometrial kavite ve uterus subserozasındadır [1]. Genel olarak atipik proliferatif (borderline) Brenner tümörlerin malign özellikler sergilediği söylenemez. Aksine morfolojik özellikleri baz alındığında borderline Brenner tümörlerin benign Brenner tümörden köken aldığı düşünülür ve transisyonel epitelle dōşeli fibrovasküler korları olan papiller yapılarla karakterizedir [9].

Brenner tümörleri ultrasonografi de diğer solid over neoplazileriyle özellikle fibromatekomalar ve pedinküle leiomyomlar ile karışabilir. Ultrasonografide %50, BT'de ise yaklaşık %80 kalsifikasyon bildirilmiştir. BT görüntülemesinde, solid komponent ve kalsifikasyon içermesi haricinde, genellikle spesifik bulgulara sahip olmadığı gösterilmiştir. İrregüler duvar, kalın septa ve papiller projeksiyonlar malign epitelyal tümörlerinin tipik özellikleridir [10]. Görüntüleme, cerrahi planlamanın yanı sıra; tümör yükü, boyutu ve lokalizasyonunun değerlendirilmesinde katkıda bulunur. Ancak, diğer over tümörlerinde olduğu gibi tanı için histopatolojik değerlendirme gereklidir.

Malign Brenner tümörleri için bile literatürde tek tük tümör belirteç pozitifliği bildirilmiştir. Güvenebileceğimiz bir tümör belirteci tanımlanmamıştır. Literatürde sunulan tümör belirteç pozitiflikleri de tümör yükü ve evre ile ilişkili değildir [11]. Tümör belirteç değerleri normal sınırlarda olsa bile postmenopozal bir kitlenin malign ya da borderline olabileceği akılda tutulmalıdır. Tümör belirteç değeri ameliyat öncesinde yüksek olan ve operasyon sonrasında normal değerine gerileyen vakalarda rekürrens ve metastaz takibi açısından kullanılabilir [11].

Sonuç olarak, Brenner tümörünün makroskopik görünümü ile maligniteden kuşku kullanılabilir. Ancak oldukça az görülen bu tümör belirtildiği üzere genellikle iyi huylu seyretmektedir. Tedavisinde ise benign vakalarda etkilenen overin çıkarılması yeterli görülürken, malignite kuşkulu hastalarda yumurtalıkların yanı sıra çevresindeki dokulara metastaz yapabileceği öngörüldüğünden omentektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu gerekebilir. Bu durum çok nadir olduğu için, henüz standart



bir tedavi yöntemi geliştirilmemiştir [12]. Over'in nadir tümörlerinden olan Brenner tümörünün %3'ü gibi daha az sıklıkta görülen borderline alt tipi hakkında farkındalık oluşturmak istediğimiz histopatolojik ve klinik noktalara değindik.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Aslan F, Paksoy S, Altun E. Overin bening brenner tümörü: rastlantısal bir tanı. Balıkesir Medical Journal 2017;1:9-14.
2. Zheng R, Heller DS. Borderline Brenner tumor: a review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2019;143:1278-1280. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0285-RS>
3. Vemavarapu L, Alatasi H, Moghadamfalahi M. Unusual presentation of benign cystic Brenner tumor with exuberant psammomatous calcifications. International Journal of Surgical Pathology 2011;19:120-122.
4. Ayık H, Bayramoğlu, Z, Aydın A, Pestereli H, Şimşek T. Borderline Brenner tumor with a concomitant mucinous tumor of the ovary: a case report. Eur Res J 2018;4:122-125. <https://doi.org/10.18621/eurj.357653>
5. Roth LM, Sternberg WH. Proliferating Brenner tumors. Cancer 1971;27:687-693.
6. Roma AA, Masand RP. Different staining patterns of ovarian Brenner tumor and the associated mucinous tumor. Ann Diagn Pathol 2015;19:29-32. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2014.12.002>
7. Santini D, Gelli MC, Mazzoleni G, et al. Brenner tumor of the ovary: a correlative histologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural investigation. Hum Pathol 1989;20:787-795. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(89\)90074-9](https://doi.org/10.1016/0046-8177(89)90074-9)
8. Ruggiero S, Ripetti V, Bianchi A, et al. A singular observation of a giant benign Brenner tumor of the ovary. Arch Gynecol Obstet 2011;284:513-516. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1930-x>
9. Kuhn E, Ayhan A, Shihle M, Seidman JD, Kurman RJ. The pathogenesis of atypical proliferative Brenner tumor: an immunohistochemical and molecular genetic analysis. Mod Pathol 2014;27:231-237. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.142>
10. Moon WJ, Koh K, Kim SK, et al. Brenner tumor of the ovary: CT and MR findings. J Comput Assist Tomogr 2000;24:72-76. [10.1097/00004728-200001000-00015](https://doi.org/10.1097/00004728-200001000-00015)
11. Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: review and case report. Gynecol Oncol Rep 2017;22:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2017.07.001>
12. Ashok V, Chander B, Verma S, Soni A. Malignant Brenner tumor of ovary. J Obstet Gynaecol India 2014;64:148-149. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0235-8>



# Perkütan nefrolitotomi pozisyonu tercihinde dikkat edilmesi gereken özel bir durum: megakolon

## *A special condition for the position of pnl: megacolon*

Cihan Toktaş, Ali Ersin Zümrütbaş, Yusuf Özlülerden, Aykut Başer, Ömer Levent Tuncay

Gönderilme tarihi: 13.03.2020

Kabul tarihi: 23.03.2020

### Özet

Perkütan böbrek taşı cerrahisi birçok avantajı olmasın rağmen komplikasyonsuz bir cerrahi değildir. Bu komplikasyonlardan bir tanesi de kolon yaralanmasıdır. Bu vaka sunumunda mobil böbrek nedeniyle pron pozisyonda perkütan nefrolitotomi yapılamayan 56 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Bu tür hastalarda operasyon öncesi supin pozisyonda tomografi çekilmesi gerekebilmektedir. Bu vakada olduğu gibi mobil böbrek durumlarında tomografi eşliğinde akses oluşturulması veya supin PCNL seçeneği de göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Perkutan nefrolitotomi, pozisyon, megakolon.

Toktaş C, Zümrütbaş AE, Özlülerden Y, Başer A, Tuncay ÖL. Perkütan nefrolitotomi pozisyonu tercihinde dikkat edilmesi gereken özel bir durum: megakolon. Pam Tıp Derg 2020;13:445-448.

### Abstract

Percutaneous stone surgery has lots of advantages but it is not a complication free surgery, one of these is colonic injury. In this report we presented a-56 year old male patient with mobile kidney. Because of mobile kidney we could not perform prone percutaneous nephrolithotomy. Supine tomography may be necessary for such patients. Also tract creation may be performed by tomography and supine percutaneous nephrolithotomy should be considered.

**Key words:** Percutan nephrolithotomy, megacolon, position.

Toktaş C, Zümrütbaş AE, Özlülerden Y, Başer A, Tuncay ÖL. A special condition for the position of pnl: megacolon. Pam Med J 2020;13:445-448.

### Giriş

Üriner sistem taşları bilinen en eski hastalıklardan birisidir ve Türkiye’de endemik olarak kabul edilmektedir. 20. yüzyılın sonlarına doğru anestezi ve teknolojideki ilerlemelere bağlı olarak taş hastalığının cerrahi tedavisi önemli ölçüde değişiklik göstermiştir. Bu değişikliklerden en önemlisi ilk kez Fernström ve Johannson tarafından 1976 yılında tanımlanan perkütan nefrolitotomidir (PCNL) [1]. Bu yöntem önceleri sadece seçilmiş hastalarda uygulanmakta iken giderek popülaritesini arttırmış ve günümüzde açık taş cerrahisi oranlarını %4’ün altına

indirmiştir. Perkütan taş cerrahisini en önemli avantajları hastaların normal yaşamlarına daha kısa sürede dönmeleri ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olmasıdır [2].

Perkutan böbrek taşı cerrahisi birçok avantajı olmasın rağmen komplikasyonsuz bir cerrahi değildir. Bu komplikasyonlardan bir tanesi de kolon yaralanmasıdır. Bu yaralanmaya neden olan en önemli durum retrorenal kolondur. Retrorenal kolon oranı alt pol düzeyinde sağ kolon için %9, sol kolon için ise %16 oranındadır [3].

Cihan Toktaş, Dr. Öğr. Üye. Kütahya SBÜ Tıp Fak. Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye, e-posta: drctoktas@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6034-7896) (Sorumlu Yazar)

Ali Ersin Zümrütbaş, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: alizumrut@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-1795-9678)

Yusuf Özlülerden, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yusufozlu35@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6467-0930)

Aykut Başer, Dr. Öğr. Üye. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye, e-posta: aykutbaser@mynet.com (orcid.org/0000-0003-0457-512X)

Ömer Levent Tuncay, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: oltuncay@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4631-6337)

## Olgu sunumu

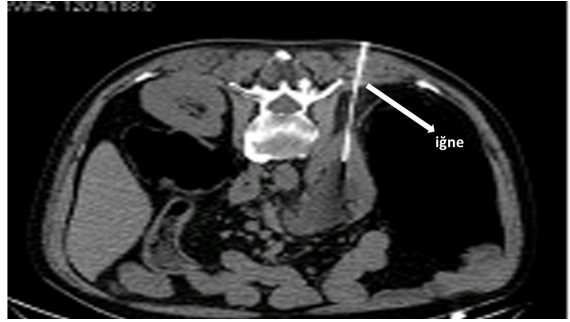
56 yaşında erkek hasta sol yan ağrısı şikâyetiyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın çekilen direk grafisinde sol böbrek lojuna uyan bölgede yaklaşık 2,5 cm'lik opasite saptandı. Yapılan ultrason ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde sol renal pelviste 25x15 mm'lik taş ve hidronefroz saptanması üzerine hastaya sol PCNL planlandı. Hastanın ülseratif kolit dışında başka ek hastalığı yoktu. Anestezi muayenesi öncesi yapılan tetkiklerinde anormal bulgusaptanmadı. İdrarkültüründe üreme olmadı. Hastaya genel anestezi altında öncelikle üreter kateteri takılarak foley katetere tespit edildi. Ardından hasta pron pozisyona alındı. Pron pozisyonda ultrasonografi (USG) ile böbreğin lokalize edilememesi üzerine hastaya retrograd double-J (DJ) kateter yerleştirilerek işleme son verildi ve taşa 2 seans ESWL uygulandı. ESWL sonrası sol üreterde 5 cm.'lik taş yolu izlenmesi üzerine hastaya sol üreterorenoskopi (URS), pnömotik litotripsi (PL) ve DJ kateter değişimi uygulandı. Kontrolde sol böbrekte 4-5 adet 3-4 mm'lik taş saptanması ve üreter trasesinde taş izlenmemesi üzerine DJ kateteri çekildi. Hasta, 4 ay sonra sol yan ağrısı ve yüksek ateş şikâyeti ile başvurdu. Direkt grafide sol üreter alt uca uyan bölgede en büyüğü 6 mm olan 3 adet opasite ve USG'de orta derece dilatasyon saptandı ve flank pozisyonda perkütan nefrostomi takıldı. Hasta yatağına alındığında nefrostomisinin üriner sistem dışına çıktığı saptanması üzerine yapılan ultrasonda supin ve flank pozisyonda böbreğin normal yerinde izlenmesi fakat pron pozisyonda izlenememesi mobil böbrek olduğunu düşündürmekteydi. Sol böbrek pozisyonun belirlenmesi için hem supin hem de pron pozisyonda kontrastsız BT çekildi. Supin BT'de sol böbrek parankim cilt mesafesi 35mm iken (Şekil 1) pron BT'de boyutları 85x160 mm'ye ulaşan ve ülseratif kolite bağlı olduğu düşünülen dilate kolon segmentinin cilt ile böbrek arasına girerek böbreği inferomediale ittiği ve cilt-böbrek mesafesinin 95 mm'ye ulaştığı izlendi (Şekil 2). Bu nedenle hastaya BT eşliğinde prone pozisyonda 8F kilitli nefrostomi kateteri takıldı (Şekil 3). Uygun antibiyotik tedavisi sonrası genel durumu düzelen hastaya yaklaşık 1 ay sonra sol URS, PL ve DJ takımı uygulandı. Takiplerinde ek sorunu olmayan ve taşsız hale gelen hastanın DJ stenti çekildi. Stent çekimi sonrası yapılan kontrollerinde de hastanın taşsız olduğu görüldü.



Şekil 1. Supin pozisyonda tomografi.



Şekil 2. Pron pozisyonda tomografi.



Şekil 3. Tomografi eşliğinde perkutan girişim.

## Tartışma

Perkütan nefrolitotomi birçok avantaja sahip olmasına rağmen diğer birçok cerrahi gibi komplikasyonlara açık bir cerrahidir ve komplikasyonların sınıflandırılmasında modifiye Clavien sistemi kullanılır (Tablo 1).

2011 yılında yayınlanan ve 2001-2011 yılları arasında yapılan, 50 ve üzeri hasta sayısına sahip çalışmaları içeren ve bir derlemede Clavien 0 ve 1 grubundaki hastaların %88,1 oranında olduğu saptanmıştır. Hastaların kan transfüzyonu ve parenteral tedavi gereksinimi %7, cerrahi girişim gereksinimi ise %4 olarak saptanmıştır. Hayatı tehdit eden komplikasyon oranı %0,6 ve mortalite oranı ise %0,04 olarak tespit edilmişti [4]. Perkütan nefrolitotomi sonrası Clavien derece 4a komplikasyon olarak

kabul edilen tekli organ yaralanmalarından bir tanesi olan kolon yaralanması farklı serilerde %0,2-0,8 oranında bildirilmektedir [5].

Kolon perforasyonu için en önemli risk faktörü retrorenal kolondur. Diğer risk faktörleri ise düşük vücut ağırlığı, kadın cinsiyet, abdominal operasyon öyküsü, sol PCNL, kronik kabızlık, atnalı böbrek ve mobil böbrek sayılabilir [6, 7].

Tüm bu risk faktörleri incelendiğinde operasyon öncesi dönemde en dikkatli olunması gereken ve belki de dikkatli anamnez ve görüntüleme ile elimine edilebilecek tek risk faktörünün mobil böbrek varlığı olduğu görülmektedir. Bu yüzden hastalarda mobil böbrek varlığı ve/veya bu duruma neden olabilecek bir hastalığın varlığı konusunda dikkatli davranılmalıdır.

Majör komplikasyon olarak sınıflandırılan kolon yaralanmalarından kaçınmak için PCNL öncesi özellikle görüntüleme açısından hasta hazırlığı çok büyük önem taşımaktadır. Cerrahi öncesi dönemde renal komşulukların tam olarak belirlenmesi özellikle de retrorenal kolon varlığının belirlenmesi için bilgisayarlı tomografi görüntülemesi rutin olarak uygulanmalıdır [3].

Sonuç olarak bu vakada olduğu gibi hastalara görüntüleme yapılan pozisyonla cerrahi esnasında kullanılacak olan yöntemin aynı olması yani pron PCNL planlanan hastaların görüntülemelerinin de pron pozisyonda yapılması gerekebilmektedir. Bu vakada olduğu gibi mobil böbrek durumlarında tomografi eşliğinde akses oluşturulması veya supin PCNL seçeneği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Supin PCNL yapılan 358 hastanın değerlendirildiği 2019 yılında yapılan bir

çalışmada hiçbir hastada çevre organ yaralanması görülmemiştir [8]. Supin ve pron PCNL yapılan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise supin yapılan cerrahilerde operasyon ve skopi sürelerinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir [9]. Literatürde supin PCNL operasyonunun üstünlüğünü belirten bu şekilde çalışmaların yanı sıra iki yöntemin birbirine net olarak üstünlüğü olmadığını iddia eden çalışmalarda mevcuttur [10].

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Tefekli A, Cezayirli F. The history of urinary stones: in parallel with civilization. *Scientific World J* 2013;423964. <https://doi.org/10.1155/2013/423964>
2. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. *Urology* 2002;59:490-493. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01670-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01670-3)
3. Boon JM, Shinnars B, Meiring JH. Variations of the position of the colon as applied to percutaneous nephrostomy. *Surg Radiol Anat* 2001;23:421-425. <https://doi.org/10.1007/s00276-001-0421-3>
4. Seitz C, Desai M, Hacker A, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *Eur Urol* 2012;61:146-158. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.09.016>
5. Michel MS, Trojan L, Rasswiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2007;51:899-906. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.10.020>
6. Juan YS, Huang CH, Chuang SM, et al. Colon perforation: a rare complication during percutaneous nephrolithotomy. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:99-101. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70228-1)
7. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, et al. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy: study of risk factors. *Urology* 2006;67:937-941. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.11.025>

8. Gökce Mİ, Gülpınar Ö, Akpınar Ç, et al. Description of a novel method for renal puncture in supine percutaneous nephrolithotomy and comparison with a previously described method. Turk J Urol 2019;45:444-448. <https://doi.org/10.5152/tud.2019.33958>
9. Ozdemir H, Erbin A, Sahan M, et al. Comparison of supine and prone miniaturized percutaneous nephrolithotomy in the treatment of lower pole, middle pole and renal pelvic stones: a matched pair analysis. Int Braz J Urol 2019;45:956-964. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0049>
10. Patel RM, Okhunov Z, Clayman RV, Landman J. Prone versus supine percutaneous nephrolithotomy: What Is Your Position? Curr Urol Rep 2017;18:26. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0676-9>



## Overin nadir tümörü: sklerozan stromal tümör

### *Rare tumor of the ovary: sclerosing stromal tumor*

Soner Gök, Erkan Alataş, Ender Düzcan

Gönderilme tarihi: 06.05.2019

Kabul tarihi: 07.05.2020

#### Özet

Overin sklerozan stromal tümörü oldukça nadir görülen benign nonepitelyal bir tümördür. Hastalar genellikle pelvik ağrı, adet düzensizliği ve ele gelen kitle nedeniyle başvururlar. Bazen de hormonal olarak aktif olup androjen fazlalığı semptomlarına yol açabilmektedir. Tümörün radyolojik görüntüsü ve makroskopisindeki solid yapılar malign izlenim verebilmektedir. Kesin tanısı çoğunlukla postoperatif histolojik inceleme ile konulmaktadır. Biz bu olgu sunumunda oldukça nadir görülen sklerozan stromal tümörün klinik ve histopatolojik özelliklerini ve olgu yönetimini sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Sklerozan stromal tümör, over, hiperandrojen.

Gök S, Alataş E, Düzcan E. Overin nadir tümörü: sklerozan stromal tümör. Pam Tıp Derg 2020;13:449-452.

#### Abstract

Sclerosing stromal tumor of the ovary is a very rare benign nonepithelial tumor. Patients usually present with pelvic pain, menstrual irregularity and palpable mass. Sometimes it is hormonal active and can cause symptoms of excess androgen. Radiological appearance of the tumor and solid structures in macroscopy can give a malignant impression. The definitive diagnosis is usually made by postoperative histological examination. In this case report, we aimed to present the clinical and histopathological features and case management of a very rare sclerosing stromal tumor.

**Key words:** Sclerosing stromal tumor, ovary, hyperandrogen

Gök S, Alataş E, Düzcan E. Rare tumor of the ovary: sclerosing stromal tumor. Pam Med J 2020;13:449-452.

#### Giriş

Overin seks kord-stromal tümörleri değişen klinik prezentasyon, morfolojik özellik ve prognozu ile heterojen bir neoplazm grubunu kapsayan nadir görülen nonepitelyal tümörlerdir. Stromal tümörler tüm benign over tümörlerinin %0,5 ile %3,7'sini oluşturmaktadır ve yıllık insidansı 1 milyon kadın için 2,1 oranındadır [1]. Sklerozan stromal tümörler ise bu grubun %2-6'sını oluşturan oldukça nadir görülen over tümörlerindedir [2]. Çoğunlukla unilateraldir ve 30 yaş altında görülmektedir. Hastalar genellikle pelvik ağrı, âdet düzensizliği ve ele gelen kitle nedeniyle başvururlar. Bazen hormonal olarak aktif olup androjen fazlalığı semptomlarına yol açabilmektedir. Tümörün radyolojik görüntüsü ve makroskopisindeki solid yapılar malign izlenim verebilmekte ve kesin tanısı çoğunlukla

postoperatif histopatolojik inceleme ile konulmaktadır [3]. Bu olgumuzu oldukça nadir görülen sklerozan stromal tümörlerin preoperatif ve intraoperatif tanı yöntemleri ile benzer lezyonlardan ayırımında akılda tutulmasının önemi nedeniyle sunmaktayız.

#### Olgu sunumu

28 yaşında gravida 2 parite 2 olan hasta pelvik ağrı, yaklaşık 6 aydır devam eden menometroraji ve ele gelen adneksiyel kitle şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayenede sol pelvik bölgede yaklaşık 7x8 cm'lik sert, mobil kitle tespit edildi. Transvajinal ultrasonografide 78x60x55 mm'lik solid alanlar içeren heterojen kistik kitle ve batında minimal serbest sıvı görüldü. Hastanın Ca-125, Ca19-9 ve Ca15-3 gibi tümör belirteçleri normal

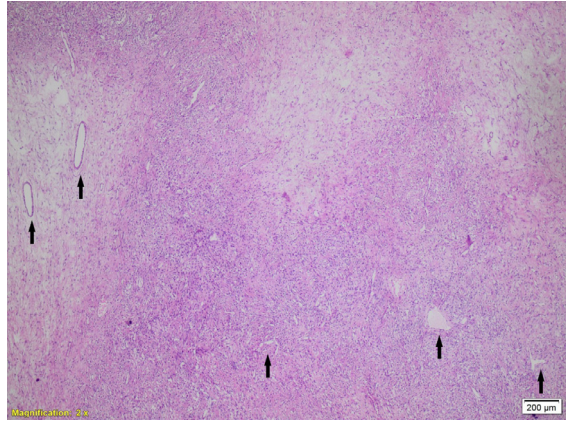
Soner Gök, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sonergok@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8940-1879) (Sorumlu Yazar)

Erkan Alataş, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: erkanalatas@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6423-5106)

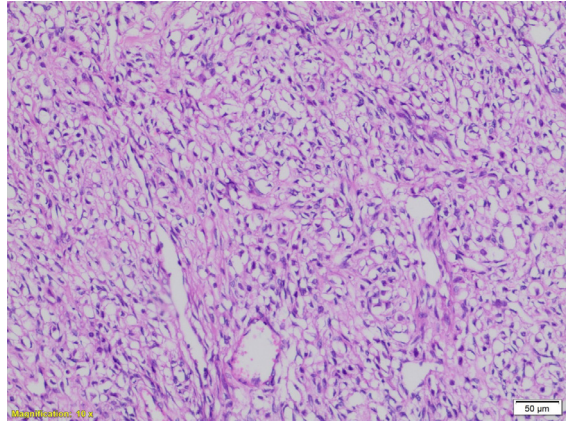
Ender Düzcan, Prof. Dr. Özel A Tıbbi Laboratuvarı, İzmir, Türkiye, e-posta: seduzcan@gmail.com (orcid.org/0000-0001-57779279)

düzeylerde değerlendirildi. Pelvik manyetik rezonans görüntüleme sol adneksiyal alanda kapsüle, lobüle konturlu, içerisinde kistik ve solid alanlar bulunan, postkontrast serilerde solid alanlarda heterojen yoğun boyanan 75x65x60 mm boyutlarında kitle görünümü rapor edildi. Bu tetkik sonuçları hastamızla detaylı bir şekilde görüşülüp tedavi seçenekleri hakkında bilgi verildi. Fertilitisini tamamlayan hastamız sol yumurtalığının alınmasını istedi. Tüm bu sonuçlar eşliğinde hastamız ameliyata alındı, intraoperatif gözlemede sol over kaynaklı, sınırları düzgün, kıvamı sert, yaklaşık 8 cm çapında kitle ve batin içerisinde minimal serbest sıvı izlendi. Hastamızın da isteği dikkate alınarak sol ooferektomi ve batin sıvı örnekleme yapıp patoloji bölümüne gönderildi. Sağ over ve pelvik yüzeyler olağan izlendi, lenfadenopati saptanmadı.

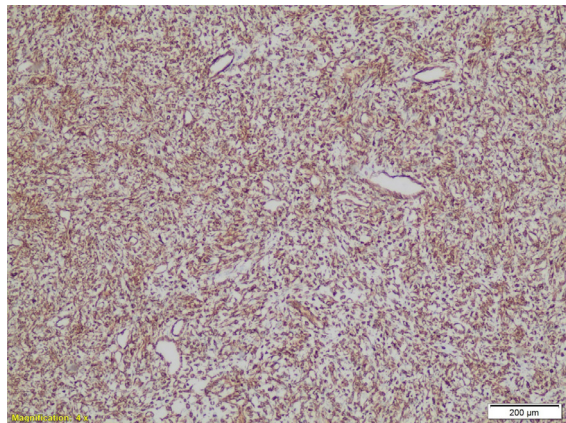
Patoloji laboratuvarında incelemesi yapılan materyalin makroskopik değerlendirmede 7,5x5,5 cm boyutta sarı-beyaz renkte, iç yüz düzensiz ve kistik yapıda, duvar kalınlığı 1-1,5 cm boyutta yer yer turuncu renkte alanlar içeren materyal izlenmiştir. Materyalin mikroskopik incelemesinde içi hücrelerin storiform patern oluşturduğu alanlar ile bu alanlara eşlik eden, hafif hücresel atipinin de izlendiği sellüler odaklar saptandı. Tümör içinde dilate ve boynuzsu büyük vasküler yapılar dikkati çekti (Resim 1). Arada belirgin hyalinize stroma izlendi. Tümör dokusu içi myofibroblastik hücrelerden oluşmaktaydı (Resim 2). İmmünohistokimyasal incelemede vakuolize ve içi tümöral hücrelerde diffüz vimentin pozitifliği (Resim 3), luteinize hücrelerde sitoplazmik inhibin pozitifliği (Resim 4) görülmüş, EMA, CK7 ve CK20 negatif olarak rapor edilmiştir. Histokimyasal boyamada PAS spesifik boyanma izlenmemiştir. Batin yıkama mayi benign sitoloji olarak belirtilmiştir. Morfolojik ve immünohistokimyasal profil birlikte değerlendirildiğinde olgu sklerozan stromal tümör olarak değerlendirilmiştir.



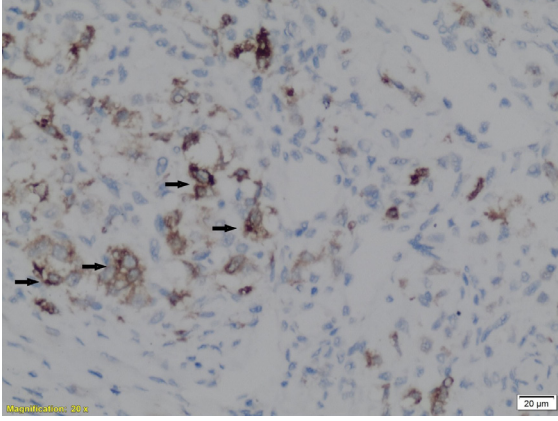
**Resim 1.** Hiperselüler ve ödemli hiposelüler alanlar içinde dilate ve boynuzsu şekilli vasküler yapılar (okla işaretli) (HE, x200)



**Resim 2.** Sitoplazmik vakuolizasyon gösteren oval-yuvarlak stromal hücreler ve vasküler yapılar (HE, x100)



**Resim 3.** Vakuolize ve içi tümöral hücrelerde diffüz vimentin pozitifliği (x400)



**Resim 4.** Luteinize hücrelerde sitoplazmik inhibin pozitifliği (x100)

### Tartışma

Sklerozan stromal tümörler diğer seks kord stromal tümörlerden klinik ve histopatolojik olarak farklı özellikler gösteren, oldukça nadir görülen, iyi prognozlu, öncelikli tedavisi cerrahi olan benign bir tümördür [4]. En sık 20'li ve 30'lu yaşlarda görülür. Olgumuz bu tümör için literatürde belirtilen ortalama yaş grubundadır. Nadir olmakla birlikte adölesan ve pediatrik çağda veya postmenopozal dönemde de görülebilir. Literatürde bildirilen en küçük hasta 7 aylık bir kız çocuğunda puberte prekoks ile seyreden overin sklerozan stromal tümürüdür [5]. Genellikle unilateral olup, ender olarak bilateral olgular bildirilmiştir. Her iki overde yaklaşık olarak eşit oranlarda rastlanmakla birlikte, bizim olgumuzda sol overde izlenmiştir.

Olgular genellikle menstruasyon düzensizliği, menometroraji, pelvik ağrı ve yaklaşık 10 cm üzeri kitle varlığında nonspesifik baskı şikayetleri ile başvururlar [6-8]. Bizim olgumuz da kronik pelvik ağrı, menometroraji ve pelviste ele gelen kitle şikayeti ile başvurdu. Sklerozan stromal tümörlerde genellikle tümör belirteçleri normal değerlerde olmakla birlikte, nadiren CA-125 yüksekliği bildirilmiştir [6-8]. Bizim olgumuzda da operasyon öncesi CA-125 değerleri normal sınırlar içerisinde tespit edilmiştir. Sklerozan stromal tümörler makroskopik olarak düzgün sınırlı, yer yer kirli sarı renkte, ödem ve kistik alanların da görüldüğü solid kitle şeklindedir. Literatürde tamamen kistik olan olgu da bildirilmiştir [8]. Olgumuzun transvajinal ultrasonografisinde unilateral, 78x60x55 mm'lik düzgün sınırlı, solid alanlar içeren heterojen

kistik kitle mevcuttu.

Sklerozan stromal tümörün ayırıcı tanısı önem taşımaktadır. Makroskopik görünümü nedeniyle malign tümörlerle, klinik ve histopatolojik olarak fibrom ve tekom ile karışabilmektedir. Sklerozan stromal tümörün daha erken yaşta görülmesi, bu tümörlerden ayırımında kolaylık sağlar. Ayrıca fibromlara kıyasla daha az asit mayisi eşlik eder. Sklerozan stromal tümördeki vakuoler stoplazmalı, nukleuslu hücreler taşlı yüzük hücrelerine benzemektedir. Bu da yanlış Krukenberg tümörü tanısına neden olabilmektedir. Ancak, Krukenberg tümörü sklerozan stromal tümörün aksine 6-7. dekatta görülür ve sıklıkla bilateraldir. Sklerozan stromal tümör vakuollerde lipit içermesine rağmen, Krukenberg tümörü musin içermektedir [9]. Olgumuzda taşlı yüzük benzeri hücreler görülmüş, ancak çekirdekleri benign özellik göstermekte ve musin içermemektedir.

Sonuç olarak, sklerozan stromal tümör nüks etmeyen, sıklıkla tek taraflı, over stromasından kaynaklı benign bir tümördür. Görüntüleme maligniteyi düşündürecek solid kitle varlığı nedeniyle ayırıcı tanılar arasında mutlaka akılda tutulmalı ve imkân varsa intraoperatif histopatolojik değerlendirme yapılabilmeye olan en konservatif operasyon tercih edilmelidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder

### Kaynaklar

- 1- Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary mal developed gonads, fallopian tube and broad ligament. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 23 Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1998;527. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1%3C145::AID-PATH420%3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1%3C145::AID-PATH420%3E3.0.CO;2-F)
- 2- Tavassoli FA, Fujii S, Mooney E, et al. Sex cord-stromal tumors in: tumours of the Breast and Female Genital organs. 5. ed. IARC Press: Lyon: 2003;152-153.
- 3- Iravanloo G, Nozarian Z, Sarrafpour B, Motahary P. Sclerosing stromal tumor of the ovary. Arch Iran Med 2008;11:561-562.
- 4- Qureshi A, Raza A, Kayani N. The morphologic and immunohistochemical spectrum of 16 cases of sclerosing stromal tumor of the ovary. Indian J Pathol Microbiol 2010;53:658-660. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.72017>

- 5- Aktaş S, Diniz G, Ortaç R, Ergin M, Erbay A. Sclerosing stromal tumor of the ovary with precocious puberty in a seven month old girl: case report. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2009;19:98-101
- 6- Şen N, Akbulut M, Çoban Ş, Yıldırım B, Düzcan SE. Sclerosing stromal tumor of the ovary, *Ege Tıp Dergisi* 2006;45:73-75.
- 7- Akbulut M, Şen Türk N, Aksoy Altınboga A, Soysal ME. Sclerosing stromal tumor in a postmenopausal woman with an ovarian torsion. *Pam Tıp Derg* 2011;4:39-42.
- 8- Young RH, Clement PB. Sexcord-stromal and steroid cell and germ cell tumors of the ovary. In: Mills S, editor. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Volume II. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins* 2010;2315-2316.
- 9- Russell P, Robboy SJ, Prat J. Ovarian sexcord-stromal and steroid cell tumors. In: *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed. Churchill Livingstone Elsevier* 2009;703-705.



## 2018 Uluslararası kanıta dayalı Polikistik Over Sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi

*The management of long-term risks of Polycystic Ovary Syndrome in accordance to 2018 international guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*

Derya Kılıç, Tolga Güler, Erkan Alataş

Gönderilme tarihi: 02.01.2019

Kabul tarihi: 14.02.2020

### Özet

Polikistik Over Sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınlarda izlenen sık endokrin ve metabolik bozukluktur. Yüksek prevalansına rağmen farklı fenotipleri, yaş bağımlı heterojen kliniği ve etnik farklılıkları hem klinisyen hem de hasta açısından tanıda zorluklara yol açmaktadır. PKOS oluşumunun temel mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir. Güncel bilgiler ışığında PKOS'un bir çok faktörün bir araya gelmesi ile oluşan multifaktoriyel bir sendrom olduğu kabul edilmektedir. Her ne şekilde olursa olsun gerek insülin rezistansı gerekse de hiperandrojenemi veya bu ikisinin beraber varlığı hastaları ilerleyen dönemlerde obezite, dislipidemi, kompensatuvar hiperinsülineminin eşlik ettiği insülin rezistansı, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk grubuna almaktadır. PKOS yaşamın farklı dönemlerinde reproduktif, metabolik, sistemik veya psikolojik etkileri ayrı ayrı kliniklerde ön plana çıkabilir. PKOS'a eşlik eden hastalıklar çoğunlukla bilinmekle birlikte bu hasta grubunda eşlik eden hastalıklar açısından optimal tarama, total risk değerlendirmesi ve klinik yönetimle ilgili algoritmalar hala oldukça tartışmalıdır. Olguların yönetiminde baskın şikayete yönelik tanı ve tedavi planlaması yapılırken, hastalığın heterojen özelliği gözardı edilmekte, hastalığın komorbiditeleri ve uzun dönem riskleri üzerinde çoğunlukla yeterli danışmanlık yapılmamaktadır. Oysa yaşam süresi boyunca hastalığın seyri belirgin klinik varyasyon izlenmekle beraber kronik süreçte PKOS'a eşlik eden medikal problemler yükledikleri ek komorbiditelerle hastaların karşısına yeniden çıkabilmektedir. Bu yayının amacı PKOS tanı ve yönetiminde '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi (2018 PKOS Rehberi) doğrultusunda eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı uzun dönem riskler açısından önerilerin detaylı olarak irdelenmesidir.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, menopoz, obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalık.

Kılıç D, Güler T, Alataş E. 2018 Uluslararası kanıta dayalı Polikistik Over Sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi. Pam Tıp Derg 2020;13:453-461.

### Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS); is the most common endocrine and metabolic disturbance during reproductive period in women. Although its high prevalence, different phenotypes, heterogeneous clinic presentations related to age and ethnical differences; result in diagnostic dilemmas for both the clinicians and the patients. The exact pathophysiology of PCOS is yet to be defined. PCOS is thought to be a multi-systemic disease currently. In any case, both insulin resistance and hyperandrogenemia, and the presence of both conclude with an increased long-term risk of patients for obesity, dyslipidemi, insulin resistance with compensatuar hyperinsulinemia, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Reproductive, metabolic, systemic, or psychological effects of PCOS may come into prominence separately in different periods of life. Although the comorbidities of PCOS are mostly known, the algorithms related to optimal screening, total risk assessment, and clinical management are still controversial for comorbidities in this patient group. While the diagnosis and treatment planning for the complaints, the heterogeneous nature of the disease is generally ignored, and there is often insufficient consultation on the comorbidities and long-term risks of the disease. However there is a marked clinical variation in the course of the disease throughout life, medical problems associated with PCOS may reappear with additional comorbidities in the chronic process. The aim of this review is to examine the recommendations with respect to the 2018 International Evidence Based PCOS Assessment and Management Guideline (2018 PCOS Guideline) in terms of concomitant co morbid diseases and long-term risks related to PCOS.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, menopause, obesity, insulin resistance, cardiovascular disease.

Derya Kılıç, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: deryakilic.md@gmail.com (orcid.org/0000-0001-2345-6789) (Sorumlu Yazar)

Tolga Güler, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: tolgaguler@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6673-8604)

Erkan Alataş, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: erkanalatas@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6423-5106)

Kılıç D, Güler T, Alataş E. The management of long-term risks of Polycystic Ovary Syndrome in accordance to 2018 international guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Pam Med J 2020;13:453-461.

## Giriş

Polikistik Over Sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınların %12-18'ini etkileyen önemli bir toplum sağlık sorunudur [1, 2]. Bu yaş grubundaki en sık endokrin ve metabolik bozukluktur. Yüksek prevalansına rağmen farklı fenotipleri, yaş bağımlı heterojen kliniği ve etnik farklılıkları hem klinisyen hem de hasta açısından tanıda zorluklara yol açmaktadır. Henüz PKOS'un küratif bir tedavi yöntemi yoktur ve farklı fenotipteki hastalar için tedavinin bireyselleştirilmesi gerekliliği aşikardır. Ancak

tedaviye geçmeden önce bugün geldiğimiz noktada PKOS'a ait tanı kriterlerinde ve yönetim şeklinde yeni modifikasyonlar yapılması gerekliliği yeniden karşımıza çıkmıştır. Bu amaçla yakın zamanlı olarak 'European Society of Human Reproduction and Embriology' (ESHRE) ve 'American Society of Reproductive Medicine' (ASRM) nin de ortaklık ettiği '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi (2018 PKOS Rehberi)' yayınlanmıştır [3]. Bu rehber doğrultusunda PKOS tanı kriterlerindeki farklılıklar ve üzerinde durulan önemli noktalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Table 1.** '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi' doğrultusunda PKOS tanı kriterlerindeki yenilikler ve üzerinde durulan önemli noktalar.

Ovulatuvar Disfonksiyon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İrregüler menstrual siklus:           <ul style="list-style-type: none"> <li>-Menarş sonrası 1-3 yıl arasında, 21 günden kısa veya 45 günden uzun olması</li> <li>-Menarş sonrası 3. yıldan itibaren perimenopoza kadar 21 günden kısa veya 35 günden uzun (veya senede 8 siklustan az) olması</li> <li>-Menarş sonrası 1. yıldan itibaren her hangi bir siklusun 90 günden uzun sürmesi ve/veya 15 yaşı itibarıyla veya telarş sonrası 3 yıl itibarıyla primer amenore izlenmesi olarak tanımlanmıştır.</li> </ul> </li> <li>• Ovulatuvar disfonksiyon regüler siklusa eşlik edebilir. Bu nedenle ovulasyonun konfirme edilmesine ihtiyaç duyulan olgularda serum progesteron ölçümlerinin yapılması önerilmektedir.</li> </ul>
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperand- rojenizm	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biyokimyasal hiperandrojenizmin tanısında total veya serbest testosteron seviyelerini tutarlı olarak gösteren direkt bir test yoktur (radyoimmunoassay ve kemiluminesans assay). Testosteron ölçümleri için en güvenilir yöntem 'Liquid Chromatography/ Liquid Chromatography Mass Spectrometry' (LC/LCMS) olarak tanımlanmıştır.</li> <li>•Dolayısıyla klinik hiperandrojenemisi olmayanlarda biyokimyasal hiperandrojeneminin duyarlı bir şekilde tespiti pratikte mümkün gözükmemektedir.</li> <li>• Adölesanlarda akne ve alopesi değerlendirmesi için bir standardizasyon mevcut değildir.</li> <li>•Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasının kabul edilen normal üst sınırlarının toplumdan topluma farklılık gösterdiği unutulmamalıdır.</li> </ul>
Polikistik over görüntüsü	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menarştan 8 yıl sonrasına kadar polikistik over morfolojisi değerlendirilmesi önerilmemektedir.</li> <li>•Rotterdam kriterlerinde 12 olan folikül sayısı yeni teknoloji proplar için (8MHz transvajinal) 20 veya üzeri olarak revize edilmiştir. Ovaryan volüm için ise <math>\geq 10\text{cm}^3</math> sınırı devam etmektedir.</li> <li>• Transabdominal bakıda veya eski teknoloji prob kullanımında ise folikül sayısından ziyade ovaryen volümün dikkate alınması önerilmiştir (<math>\geq 10\text{ cm}^3</math>).</li> </ul>



PKOS oluşumunun temel mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir. Güncel bilgiler ışığında PKOS'un bir çok faktörün bir araya gelmesi ile oluşan multifaktoriyel bir sendrom olduğu kabul edilmektedir [4]. Bu sendromun gelişimine değişik genetik varyasyonlar ve çevresel faktörlerin etkileşimi katkıda bulunmaktadır. Öne sürülen bazı bozukluklar şunlardır; gonadotropin sekresyon ve aktivitesi ile ilgili değişiklikler, obezite, insülin salınımı ve postreseptör etki bozuklukları bozuklukları ve steroidogenezdeki değişiklikler.

Sonuçta PKOS'un hormonal, metabolik, inflamatuvar değişikliklerin izlendiği kompleks moleküler yollar ihtiva eden genetik geçiş gösteren multisistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir [4]. PKOS olgularında yüksek oranda glukoz metabolizması bozukluklarının tanımlanması, neredeyse tüm PKOS olgularında bir ölçüde insülin rezistansı varlığının dokümanite edilmesi ve insülinin direk olarak teka hücreleri üzerinden androjen sentezini etkilemesi patofizyolojide insülin rezistansının merkezi rol aldığını düşündürmektedir [5]. Hastalığın ayrılmaz parçası ise hiperandrojenizmdir. İnsülin rezistansının tam olarak hangi yollar ile ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenemiye neden olduğu kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Öne sürülen görüşlerden en çok gündeme getirileni insülin rezistansı neticesinde oluşan hiperinsülineminin ovaryan steroidegenezi etkileyerek hiperandrojenizme ve dolayısıyla da ovulatuvar disfonksiyona neden olduğudur. PKOS'ta bulunan insülin rezistansının post-reseptör defektler neticesinde olduğu düşünülmektedir. Bu defektlerin diğer etkenlerle kombinasyonu ise farklı fenotiplere neden olabilir. PKOS'lu kadınların overlerinin insülin ile tetiklenen androjen sentezine daha duyarlı oldukları da düşünülmektedir [6]. Ayrıca dislipidemi, PKOS olgularında yüksek oranda izlenir. Özellikle 40 yaşından sonra olguların yaklaşık %70'inde lipid profilinde değişiklikler izlenmektedir [7, 8]. Androjen ve insülin ilişkili farklı genetik yollar üzerinde durulmuş olmakla birlikte güncel bir çalışmada LDL döngüsünde rol alan dislipidemi ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) proteininin polimorfizmlerinin PKOS olgularında yüksek plazma testesteron düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [9].

Her ne şekilde olursa olsun gerek insülin rezistansı gerekse de hiperandrojenemi veya bu ikisinin beraber varlığı hastaları ilerleyen dönemlerde obezite (özellikle visseral tip), dislipidemi, kompensatuvar hiperinsülineminin eşlik ettiği insülin rezistansı, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk grubuna almaktadır [9, 10].

Olguların yönetiminde baskın şikayete yönelik tanı ve tedavi planlaması yapılırken, hastalığın heterojen özelliği gözardı edilmekte, hastalığın komorbiditeleri ve uzun dönem riskleri üzerinde çoğunlukla yeterli danışmanlık yapılmamaktadır. Oysa yaşam süresi boyunca hastalığın seyrinde belirgin klinik varyasyon izlenmekle beraber kronik süreçte PKOS'a eşlik eden medikal problemler yükledikleri ek komorbiditelerle hastaların karşısına yeniden çıkabilmektedir. Bu yayının amacı PKOS tanı ve yönetiminde '2018 PKOS Rehberi doğrultusunda eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı uzun dönem riskler açısından önerilerin detaylı olarak irdelenmesidir.

### **PKOS'lu kadınlarda menapoz**

PKOS'da tedavi semptom temelli olmakla beraber ilerleyen yaş ve menapozla beraber baskın semptomların şiddetinin değişmesi uygulanan tedavinin kesilmesi veya subklinik seyrederek kümülatif etki gösteren uzun dönem risklerinin gözardı edilmesi ile sonuçlanmaktadır. PKOS'un doğal seyri ve yaşla birlikte fenotiplere göre değişimi ile ilgili elimizde yeterli data mevcut değildir. Rotterdam kriterleri baz alınarak PKOS tanısı konulmakta ancak yaşla beraber tanı kriterlerinde ve fenotipte oluşan değişiklikler özellikle menapozal grupta tanı ile ilgili tartışmalara yol açmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte, tanı kriterlerinin üçünde de değişiklik olmaktadır [11, 12]. Örneğin, overyan volüm ve folikül sayısı yaşla birlikte azalmaktadır. PKOS olgularında bu azalmanın kontrol gruplarına göre daha az olduğu bildirilmekle birlikte yaşa göre standardize edilmiş değerler mevcut değildir. PKOS olgularında menstrual sikluslar yaşla beraber bir miktar daha regüle olur ancak perimenapozal dönemde ovulasyon fizyolojik olarak azalır. Bununla birlikte PKOS geç menapozla ilişkili bulunmuştur [13]. Postmenapozal PKOS olgularında androjen seviyeleri kontrollere göre yüksek saptanmakla birlikte androjen testleri özellikle postmenapozal

dönemde olduğu gibi düşük androjen düzeylerinde yeteri kadar duyarlı değildir [14].

2018 PKOS rehberinde önerildiği şekilde;

-Postmenapozal PKOS tanısı, reproduktif dönemde PKOS öyküsü varsa düşünülebilir.

-Postmenapozal PKOS persistansı devam eden hiperandrojeniminin varlığı ile değerlendirilmelidir.

-Yeni başlangıçlı, ciddi veya artış gösteren hiperandrojenemi halinde androjen sekrete eden tümörler ve overyan hipertekozis ekarte edilmelidir.

Sonuç olarak menapoz sonrasına özel bildirilmiş PKOS fenotipi mevcut değildir [15]. Bu bağlamda PKOS persistansı ve rezolüsyonu ile ilgili takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca postmenapozal PKOS olgularının hastalığa ait risk faktörlerinin yaşla kombine olacağı düşünülecek olursa metabolik riskler açısından değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

#### A. Glukoz metabolizması bozuklukları

PKOS olgularında %44-85 glukoz metabolizma bozuklukları varlığı bildirilmiştir [16, 17]. Görülme oranları arasındaki bu geniş aralık, çalışmalar arasındaki farklı PKOS fenotipleri ve farklı etnisiteler ile ilişkilidir. Genel olarak PKOS tanılı bir kadının yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile eşleştirildikten sonra Tip2 DM için yaklaşık 4 kat artmış riske sahip olduğu bildirilmiştir [18]. Yapılan sistematik derlemelerde de PKOS hastalarında obeziteden bağımsız olarak bozulmuş glukoz toleransı ve DM2 prevalansının yüksek olduğu ve daha erken yaşlarda görüldüğü yönündedir [19]. Ancak klinikte insülin rezistansı dokümente etmek her zaman kolay olmamaktadır. Bu amaçla altın standart kabul edilen testler sadece hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi, steady-state plazma glukoz veya insülin süpresyon testidir. "Homeostasis model assessment model of insulin resistance" (HOMA-IR) gibi rutinde kullanılmakta olan testlerin insülin rezistansını ölçmekteki yeri güvenilir değildir [20].

Uygulaması rutinde kolay olmamakla birlikte, öglisemik klemp testi ile yapılan çalışmalarda hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında belirli derecelerde insülin rezistansı olduğu dokümente edilmiştir [21]. PKOS hastalarında diabetes mellitus (DM) riskinin yüksek olduğu

bilinmekle birlikte klinikte bazen bu risk özellikle genç hastalarda göz ardı edilebilmektedir. Oysa adölesan grupta bile beta hücre disfonksiyonu olabildiği gösterilmiştir [22]. Tüm olgular göz önüne alındığında ise tanı almamış olgularla karşılaşma ihtimalinin %10'a kadar çıkabildiğini bildiren araştırmalar mevcuttur.

Bunun yanında PKOS olgularında DM2 açısından tarama önerilse bile hangi testin uygulanacağı (açlık kan şekeri, OGTT veya HbA1c) ve ne kadar sıklıkla yapılacağı tartışma konusudur. Tüm PKOS olgularının mı taranacağı yoksa ilave risk faktörleri (etnisite, VKİ, gestasyonel DM öyküsü, aile öyküsü) olan olguların mı taranacağı ise bir başka tartışma konusudur. HbA1C, açlık kan şekeri, 2. saat tokluk kan şekeri, insülin rezistansı, trigliserit düzeyleri, seks hormon bağlayıcı globulin düzeyleri ve bazal VKİ DM2 gelişimi açısından en iyi prediktörlerdir. Hangi grubun taranması gerektiği ile ilgili öneriler ise malesef yetersizdir [23, 24]. Ancak Asyalıların ve obez hastaların yüksek riskli grupta olduğu bilinmektedir. Elbette ilave risk faktörlerinin de değerlendirmesi ile değişmekle birlikte genel popülasyonda takip sıklığı en az 3 yıl olarak önerilmektedir. Optimal tarama testi olarak mutlak önerilen bir yöntem bulunmamakla birlikte bu amaçla HbA1C, açlık kan şekeri veya OGTT kullanılabilir. Bu konuda derneklerin önerileri farklılık göstermektedir. Örneğin 2018 tarihli ACOG 'Practice Bulletin'de PKOS tanısı alan her olguda 75 gr OGTT ile DM2 ve bozulmuş glukoz toleransı taraması yapılması önerilmektedir [25]. İnsülin rezistansı için ise tarama önerilmemektedir. Bunun yanında PKOS olgularında metabolik sendromun %30'lar kadar sık olabileceği de unutulmamalıdır [26].

2018 PKOS rehberi ise tarama ile ilgili olarak daha selektif önerilerde bulunmaktadır [3]. Bu öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- PKOS olgularının tümüne bazal glisemik kontrol yapılmalı, ilave risk faktörü olan olgularda değerlendirme her 1-3 yılda bir devam etmelidir.

- Gestasyonel diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ve DM2 prevalansı yaştan bağımsız olarak tüm PCOS olgularında artmaktadır.

- Glisemik kontrol için 75 gr OGTT, AKŞ veya HbA1C kullanılabilir. 75 gr OGTT yüksek riskli PKOS olgularında önerilmektedir. Yüksek risk şu şekilde tanımlanır: VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> den

büyük olanlar; Asyalı olup VKİ 23 kg/m<sup>2</sup> den büyük olanlar; bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu veya gestasyonel DM öyküsü olanlar; ailesel DM2 öyküsü veya HT öyküsü olan veya yüksek riskli etnik gruptaki olgular. Asya ve Amerikalı PKOS olgularında DM2 riskinin Avrupalılara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu önerinin yorumu olarak ek risk faktörü olmayan Avrupa kökenli PKOS olgularına ilk değerlendirmede rutin 75 gr OGTT önerilmediği anlaşılmaktadır.

-Prekonsepsiyonel dönemde ya da fertilitte tedavisi gören tüm gebelere 75 gr OGTT yapılmalıdır. Eğer prekonsepsiyonel dönemde yapılmadıysa 20. haftadan önce ve 24-28. haftalarda tüm olgulara OGTT önerilmelidir.

## B. KVS hastalıklar

PKOS'tan bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada kadın ölümlerinin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar çoğunlukla geç reproduktif ve postmenapozal dönemde ortaya çıkmakla birlikte risk faktörleri hastaları genç yaştan itibaren etkilemeye başlar ve kümülatif olarak artar. Bu nedenle PKOS olgularında iyi tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerinin (etnisite, kilo, VKİ, bel çevresi, lipid profilleri, kan basıncı, glukoz seviyeleri ve fiziksel aktivite durumu) değerlendirilmesi bu hastaların takibinde oldukça önemlidir [27]. PKOS ile insülin rezistansı arasındaki kuvvetli ilişki göz önüne alındığında tüm PKOS olgularında metabolik sendrom ve komponentlerinin (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) değerlendirilmesi gerektiği aşikardır [26].

Ancak PKOS olgularında kardiyovasküler hastalık prevalansının artıp artmadığı kesin cevabı halen verilememiş başka bir tartışma konusudur. Örneğin eski tarihli bir 'Mayo Clinic' çalışmasında uzun süreli takip boyunca (ortalama 23 yıl) PKOS olgularında miyokard infarktüsü ve diğer kardiyak hastalıklarda artış izlenmemiştir [28]. Ancak bu çalışmada DM2 prevalansında da fark saptanmaması PKOS grubu tanımının hassaslığı konusunda soru işareti oluşturmaktadır. Geniş serili "Nurse Health Study"de ise düzensiz menstrüasyon varlığının miyokard infarktüsü riskini arttırdığı saptanmıştır [29]. Literatürde PKOS olgularında kardiyovasküler hastalık prevalansının arttığını gösteren prospektif

bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bu konuda literatürdeki tutarsız sonuçların heterojen hasta grupları ve PKOS tanımlamaları ile de ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle kesin bir yargıya varmak için yeterli kanıt olmasa da özellikle obez, hiperandrojenemik ve metabolik sendrom komponentlerinden biri veya birkaçına sahip olgularda daha hassas bir değerlendirme yapılması gündeme gelmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskini işaret edecek belirteçler konusunda da rutin uygulamaya girmiş bir öneri bulunmamakla birlikte, karotis intima media kalınlığı ve aortik kalsifikasyon değerlendirmesi halen araştırma safhasındadır. 2018 tarihli ACOG 'Practice Bulletin'de tüm PKOS olgularında VKİ, açlık lipid profili ve metabolik sendrom komponentlerinin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

2018 PKOS rehberinde de bu konuda eski bilgilerle uyumlu benzer öneriler yapılmaktadır [3].

-PKOS olgularının hepsi kardiyovasküler risk faktörleri ve global kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir.

-Obezite, sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz intoleransı, azalmış fiziksel aktivite saptanan olgular yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.

-Yüksek riskli olgular daha sık olmak üzere tüm PKOS olgularının kan basınçları yıllık kontrol edilmelidir.

-Tüm PKOS olguları kilo alımı ve değişimleri açısından monitorize edilmelidir. Takip sıklığı bireyselleştirilmiş olarak en uzun 6-12 ay aralıklarla olmak üzere her ziyarette olmalıdır.

-VKİ ve bel çevresi etnik ve adolesan değişim aralıklarına göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine uygun olarak yapılmalıdır. Asyalı ve yüksek riskli etnik gruplara özellikle VKİ ve bel çevresi ölçümü takipleri yapılmalıdır.

-Kilolu ve obez PKOS olgularının, yaştan bağımsız olarak lipid profiline bakılmalıdır. Takip sıklığı değerleri hiperlipideminin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına göre belirlenmelidir.

-Etnisiteler arasındaki farklılıklar unutulmamalıdır.

Tüm bu bilgiler gözönüne alındığında, PKOS olgularının yönetiminde baskın şikayete yönelik tanı ve tedavi planlaması yapılırken, hastalığın heterojen özelliği gözardı edilmekte, hastalığın komorbiditeleri ve uzun dönem riskleri üzerinde çoğunlukla yeterli danışmanlık yapılmamaktadır. Oysa yaşam süresi boyunca hastalığın seyrinde belirgin klinik varyasyon izlenmekle beraber kronik süreçte PKOS'a eşlik eden medikal problemler yükledikleri ek komorbiditelerle hastaların karşısına yeniden çıkabilmektedir.

Kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede daha hassas ve güvenilir yöntemlere ve bu nedenle daha homojen hasta grubu üzerinde yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Böyle bir tarama testi tanımlanana kadar tüm hastaların yukarıda tartışılan şekilde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

### C.Obstruktif Uyku Apnesi (OSA)

Obstruktif Uyku Apnesi (OSA), PKOS'a eşlik eden obezite, insülin direnci ve diyabet ilişkili metabolik bozukluklar ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak OSA, PKOS'da obeziteden bağımsız olarak da daha sık görülmektedir [30]. Hiperandrojenizm bu duruma katkıda bulunuyor olabilir [31]. OSA aynı zamanda ileri yaşla pozitif korelasyon göstermektedir. Yapılan bir meta-analize göre, OSA riskinin adölesanlarda ise farklı olarak anlamlı ölçüde artmadığı yönündedir [32].

2018 PKOS rehberi, elimizdeki mevcut verilere göre, taramanın sadece semptomların (horlama, uykudan yetersiz soluk alarak uyanma, gündüz uyuklama ve yorgunluğa bağlı mood değişiklikleri) belirlenmesi ve azaltılmasına yönelik yapılmasını önermektedir. OSA tedavisinin genel populasyon ve PKOS olgularında kardiyometabolik risk parametrelerine faydasını gösteren yeterli kanıt mevcut değildir. Bu amaçla, Berlin anketi kullanılabilir ve pozitif saptanan olgular uzmana refere edilebilir. Tek başına pozitif test tedavi gerekliliği anlamına gelmez ancak ileri inceleme için hastanın refere edilmesi düşünülebilir [3].

### D. Endometrial kanser

Endometriumun anovulasyona bağlı uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti patofizyolojide temel rol almakla birlikte obezite, infertilite, DM2, metabolik sendrom mevcudiyeti

de PKOS olgularında risk artışına yol açar. Üstelik bu hastalarda endometrial progesteron rezistansı da var olabilir [33]. İlginç olarak bu hastalarda artan yaş ile azalan over rezervi ve eş zamanlı azalan androjen siklusların zamanla daha düzenli olmasına yol açabilmektedir [12].

Bazen PKOS olgularında karşılanmamış östrojen nedeniyle çok ağır disfonksiyonel uterin kanamalarla da karşılaşılabilir. Yine aynı şekilde karşılanmamış östrojen nedeniyle bu grup hastalar endometriyal hiperplazi ve kanserler de gelişebileceği görülmüştür. Düzensiz kanamaları olan hastalarda yaş ilerledikçe azalan antral folikül sayısına ve buna bağlı olarak da androjen üretiminde azalma ile düzenli sıklara sahip olabilmektedirler [12].

Tip 1 endometrial kanserler PKOS olgularında 2-6 kat daha fazla görülmektedir ve çoğunlukla premenapozal dönemde izlenir [34]. Ancak rutin tarama önerilmemektedir. Sadece uzamış amenoreisi olan, persistan endometrial kalınlığı olan, anormal kanaması olan veya aşırı kilo gibi ek risk faktörü olan olgularda transvajinal ultrasonografi ve/veya endometrial biyopsi ile değerlendirme önerilir [33].

Optimal koruma yöntemi belirlenmemiştir. 90 günden uzun siklusu olan oligoamenoreik olgularda kombine oral kontraseptif ve progestin terapisi faydalı olacaktır. Bununla birlikte metforminin endometrium kanserinde koruyucu etkisi bulunmamıştır [34]. Klomifen çalışmaları yeterli güçte olmamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif risk artışına yol açtıkları gösterilmiştir [35]. Letrozole ile ilgili data yetersiz olmakla birlikte meme kanserindeki kullanım alanı göz önüne alınarak hormon ilişkili kanser riskini azaltabileceği öngörülmektedir [34]. Sonuç olarak PKOS olgularının patofizyolojisi çok faktörle ilişkili ve kompleks olmakla birlikte artmış endometrial kanser riski olduğunun farkında olmak önemlidir.

Güncel kılavuzda hormon ilişkili olabilecek diğer kanserler üzerinde durulmamıştır. Meme kanserinde androjenik yolakların moleküler etkileri araştırılmış ve androjenlerin meme epitel proliferasyonu üzerinde engelleyici etkisi olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, biyoyararlanımı artmış androjenler östrojenlere dönüşüm nedeniyle meme kanserinin rekürrensi ile ilişkilendirilmiştir. PKOS'un medikal tedavisi, metabolik etkisi ve hormonal ortamı nedeniyle



meme kanseri ile ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Ancak klinik raporlar tutarsızdır ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [36].

### E. Emosyonel iyilik

PKOS olgularının çoğunluğunda düşük yaşam kalitesi skorları bildirilmekte ve bu durumun da en çok depresyon ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [37]. Kronik hastalıklar ve tedavi sürecinin hastalar üzerindeki fiziksel, sosyal ve duygusal etkileri gözardı edilmemelidir. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi düşüklüğünün kişisel öncelikler gözönüne alınarak bireyselleştirilmiş yaklaşımlarla düzeltilmesi tedavi sürecinin bir parçasıdır. Menstruel düzensizlikler, obezite, hirsutizm, akne, infertilite gibi semptomlarla birliktelik gösteren PKOS'un yaşam kalitesi üzerine etkileri özel anketlerle değerlendirilebilir (Polycystic ovary syndrom questionnaire (PCOSQ)- Modified Polycystic ovary syndrom questionnaire (MPCOSQ)) [38]. Özellikle adolesanlarda PKOS'un anksiyete ve depresif bozukluklar için yüksek prevalans gösterdiği unutulmamalıdır. Tanı anında hastalar bu açıdan rutin taranmalı ve gereğinde ileri değerlendirme için refere edilmelidir. Anksiyete ve depresif bozukluklar açısından optimal değerlendirme aralığı belirlenememiştir. Semptomlar bölgesel kaynaklar veya depresif ve anksiyete bozukluğunu sorgulayan bir kaç başlangıç sorusunu takiben belirlenmiş anketlerle yapılabilir (Patient Health Questionnaire (PHQ)- Generalised Anxiety Disorder Scale (GAD7)) [38]. Farmakolojik tedavi uygun görülürse ajanların obezite gibi PKOS semptomlarını arttırabileceği ve PKOS semptomlarının (örneğin: obezite, infertilite, hirsutizm) anksiyete ve depresif semptomları arttırabileceği unutulmamalıdır. Depresyon, olumsuz vücut algısı ve özgüven düşüklüğünün yol açabileceği psikoseksüel bozukluklar ise bir diğer önemli sağlık sorunudur. Psikoseksüel disfonksiyon düşünülen olgular belirlenmiş anketlerle değerlendirilerek (Female Sexual Function Index (FSFI)- Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)) hastalar danışmanlık için refere edilebilir [39]. Hirsutizm, obezite ve menstruel regülasyonun sağlanması hastaların psikoseksüel yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyecektir. Negatif vücut algısının PKOS olgularında daha sık gözlemlendiği unutulmamalıdır [40]. Bununla birlikte bu hastalarda yeme

bozuklukları daha sık izlenir. Şüphelenilen olgular anketlerle değerlendirilerek gereğinde refere edilebilir (Sick, Control, One Stone, Fat, Food (SCOFF)) [41].

Sonuç olarak, PKOS kronik bir hastalıktır ve yaşam süresince hasta hastalığının farklı etkileriyle karşılaşabilir. Multidisipliner yaklaşım hastanın yaşam kalitesini arttıracaktır. Aynı zamanda hastaların hastalığın biyopsikososyal etkileri ile ilgili kanıta dayalı geniş kapsamlı eğitimleri oldukça önemlidir [3]. PKOS yaşamın farklı dönemlerinde reproduktif, metabolik, sistemik veya psikolojik etkileri ayrı ayrı kliniklerde ön plana çıkabilir. PKOS'a eşlik eden hastalıklar çoğunlukla bilinmekle birlikte bu hasta grubunda eşlik eden hastalıklar açısından optimal tarama, total risk değerlendirmesi ve klinik yönetimle ilgili algoritmalar hala oldukça tartışmalıdır. Bu anlamda 2018 PKOS rehberi klinisyenleri yönlendirecek ve baskın şikayetin yanında gözardı edilen ek komorbiditelerin multidisipliner olarak değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu rehberde farklı olarak eşlik edebilecek hastalıklar ve uzun dönem riskler üzerinde özellikle durulmaktadır. Gündeme getirdiği pratik öneriler ile bu olguların uzun dönem multidisipliner yönetimindeki standardizasyonu sağlayabilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Bozdogan, G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2016;31:2844-2855. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew218>
2. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod 2010;25:544-551. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep399>
3. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Available at: [https://www.monash.edu/data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_EvidenceBased-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_EvidenceBased-Guidelines_20181009.pdf) 2018. Accessed Marc 01, 2020.

4. Kahsar Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*, 2001;75:53-58. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01662-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01662-9)
5. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome Part 1. *Endocr Pract* 2015;21:1291-1300. <https://dx.doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
6. Asagami T, Holmes TH, Reaven G. Differential effects of insulin sensitivity on androgens in obese women with polycystic ovary syndrome or normal ovulation. *Metabolism* 2008;57:1355-1360. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.002>
7. Macut D, Bjekic Macut J, Savic Radojevic A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Front Horm Res* 2013;40:51-63. <https://dx.doi.org/10.1159/000341683>
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
9. Xavier LB, Soter MO, Sales MF, et al. Evaluation of PCSK9 levels and its genetic polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome. *Gene* 2018;644:129-136. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.006>
10. Palomba S, Falbo SSA, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health* 2015;7:745-763. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S70314>
11. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20 year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;119:263-269. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823f7135>
12. Elting MW, Korsen TJM, Rekers Mombarg LT, Schoemaker J. Woman with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when aging. *Human Reprod*, 2000;15:24-28. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.1.24>
13. William T, Cefalu, MD. American Diabetes Association, standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40:6-10.
14. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J. Androgen profile through life in women with polycystic ovary syndrome: a nordic multicenter collaboration study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3400-3407. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2123>
15. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril* 2011;96:1259-1265. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.002>
16. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod* 2013;28:777-784. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des463>
17. Diamantin Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33:981-1030. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1034>
18. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-363. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq001>
19. Rubin KH, Glinborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3848-3857. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01354>
20. Diamanti Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1273-1276. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031205>
21. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800. <https://dx.doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>
22. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:66-71. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.1.7123>
23. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update* 2018;24:455-467. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
24. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:495-500. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr001>
25. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2018;131:157-171. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656>



26. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1329>
27. Calderon Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the coronary artery risk development in young adults women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2688-2694. <https://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304136>
28. Iftikhar S, Collazo Clavell ML, Roger VL, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med* 2012;70:74-80.
29. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2013-2017. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.5.8471>
30. Mokhlesi B, Scoccia B, Mazzone T, Sam S. Risk of obstructive sleep apnea in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women. *Fertil Steril* 2012;97:786-791. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.024>
31. Andersen ML, Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. *Sleep Med Rev* 2008;12:365-379. <https://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2007.12.003>
32. Helvacı N, Karabulut E, Demir AU, Yıldız BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect* 2017;6:437-445. <https://dx.doi.org/10.1530/EC-17-0129>
33. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013;78:782-785. <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.004>
34. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract* 2016;2:14. <https://dx.doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>
35. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, et al. Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Hum Reprod* 2013;28:2813-2821. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det323>
36. Carvalho MJ, Subtil S, Rodrigues Â, Oliveira J, Figueiredo Dias M. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;243:125-132. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.011>
37. Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, Mohsin M. Evaluation of clinical manifestations, health risks and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2019;14:e0223329. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0223329>
38. Dokras A, Stener Victorin E, Yıldız BO, et al. Androgen excess polycystic ovary syndrome society position statement on depression, anxiety, quality of life and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018;109:888-899. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.038>
39. Veras AB, Bruno RV, de Avila MA, Nardi AE. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome: clinical and hormonal correlations. *Compr Psychiatry* 2011;52:486-489. <https://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.10.013>
40. Deeks AA, Gibson Helm ME, Teede HJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril* 2010;93:2421-2423. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.018>
41. Karacan E, Çağlar GS, Gürsoy AY, et al. Body satisfaction and eating attitudes among girls and young women with and without polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:72-77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpog.2013.08.003>



# Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi

## Diagnosis and therapy of neonatal indirect hyper bilirubinemia

Özmert M. A. Özdemir

Gönderilme tarihi: 23.12.2019

Kabul tarihi: 02.03.2020

### Özet

İndirekt hiperbilirubinemiye bağlı yenidoğan sarılığı term ve preterm bebeklerde çok sık görülmektedir. Yenidoğan sarılığı tedavisinde amaç bilirubin beyne zarar verecek düzeylere çıkmasını önlemek ve yüksek bilirubin düzeylerini hızla düşürmektir. Bu amaçla, yenidoğanlar taburculuk öncesi sarılık açısından değerlendirilmeli, annelere iyi bir emzirme eğitimi verilmeli ve takip planı yapılmalıdır. Sarılık saptanan bebeklerde serum total bilirubin ve/veya transkutan bilirubin ölçümü ile risk bölgesi değerlendirilmeli ve Türk Neonatoloji Derneği rehberi eşliğinde postnatal yaş ve risk faktörlerine göre serum total bilirubin düzeyi fototerapi eşik değerine ulaşmış ise fototerapi başlanmalıdır. Serum total bilirubin düzeyi kan değişim sınırına  $\leq 3$  mg/dl yakın veya bilirubin artış hızı saatte 0,5 mg/dl'i geçiyor ise yoğun fototerapi başlanması, fototerapi eşik değerinde ise standart fototerapi ile tedavi edilmesi uygundur. Fototerapi etkinliği için 4-6 saat sonra bilirubin düzeyi ölçülmeli, bilirubin değeri fototerapi eşik değerinin yaklaşık 3 mg/dl altına düşmüş ise fototerapi kesilmeli ve 12-24 saat sonra rebound bilirubin düzeyi ölçülmelidir. Yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi artıyor ve postnatal yaş ve risk faktörlerine göre kan değişimi eşik değerine ulaşmışsa ya da akut bilirubin ensefalopati bulguları varsa tecrübeli kişilerce, yoğun bakım şartlarında uygun kan ile acil kan değişimi yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, sarılık, tanı, tedavi.

Özdemir ÖMA. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi. Pam Tıp Derg 2020;13:463-475.

### Abstract

Neonatal jaundice due to unconjugated hyperbilirubinemia is very common in term and preterm infants. The aim of the therapy of neonatal jaundice is to prevent the elevation of bilirubin levels that will be harmful to the brain and to rapidly decrease increased bilirubin levels. For this purpose, newborns should be evaluated for jaundice before discharge, a good breastfeeding education should be given to mothers and a follow-up plan should be made. Infants with jaundice should be evaluated by serum total bilirubin and/or transcutaneous bilirubinometry measurement and if bilirubin level reaches the phototherapy (PT) threshold according to postnatal age and risk factors accompanied by Turkish Neonatal Society guideline, PT should be started. If bilirubin level is close to the exchange transfusion (ET) limit of approximately 3 mg/dl or if bilirubin increase rate exceeds 0.5 mg/dl per hour, it is appropriate to start intensive PT. If bilirubin reaches the threshold of PT, treatment with standard PT is appropriate. The bilirubin level should be measured after 4 to 6 hours for PT activity, if bilirubin value has dropped to approximately 3 mg/dl below the PT threshold, PT should be discontinued and rebound bilirubin level should be measured after 12-24 hours. In spite of intensive PT, if bilirubin level increases and reaches the ET threshold according to postnatal age and risk factors, or if there are signs of acute bilirubin encephalopathy, emergency ET should be performed by individuals experienced in this field with appropriate blood in the intensive care setting.

**Key words:** Newborn, jaundice, diagnosis, treatment.

Özdemir ÖMA. Diagnosis and therapy of neonatal indirect hyper bilirubinemia. Pam Med J 2020;13:463-475.

### Giriş

Bilirubinün üretimi ile vücuttan eliminasyonu arasında bir denge söz konusudur, bu dengenin bozulması sarılık ya da hiperbilirubinemi dediğimiz duruma neden olmaktadır [1]. Sarılık, hem katabolizmasının son ürünü olan bilirubinün cilt ve müköz membranlarda birikmesi sonucu cildin sarı renkte görülmesi ile karakterizedir [1, 2]. Serum total bilirubin

(STB) düzeyi 5-6 mg/dl'i geçmedikçe klinik olarak ciltte sarılık görülmez [1]. Yenidoğan sağlıklı term bebeklerle geç preterm bebeklerin %60-80'inde görülebilen sarılık, çoğu bebekte spontan olarak düzelir ve zararsızdır, ancak bazı bebeklerde hiperbilirubinemi ciddi düzeylere çıkabilmektedir [1, 3]. Ciddi hiperbilirubinemi (STB > 20 mg/dl) saptanan bu bebekler, zamanında ve uygun tedavi edilmezler ise bilirubinün indüklediği nörolojik

disfonksiyon [*bilirubin-induced neurologic dysfunction* (BIND)] olarak tanımlanan, akut bilirubin ensefalopatisi veya kronik bilirubin ensefalopatisi (kernikterus) ile sonuçlanabilen ciddi nörolojik sekellerle karşı karşıya kalabilmekte, hatta kaybedilebilmektedirler [1, 3]. Nörolojik hasarlanma riskinin azaltılması için yüksek bilirubin düzeylerinin hızla ve uygun şekilde düşürülmesi gerekmektedir [4, 5].

Bu çalışmada, yenidoğan sarılığında (indirekt hiperbilirubinemi) bilirubin metabolizması, sarılığın tanısı ve tedavisinde kullanacağımız test ve uygulamalar, bunların hangi bebeğe, ne zaman ve nasıl uygulanacağı literatür eşliğinde tartışılmış ve güncel uygulamalar verilmeye çalışılmıştır.

### A. Bilirubin metabolizması

Bilirubinün büyük kısmı (%75-80) eritrositlerin yıkımı sonucu gelişirken, bir kısmı (%20-25) eritrosit öncülleri ve diğer hemoproteinlerin yıkımından (sitokrom, katalaz gibi) gelişir. Hemoliz sonucu ortaya çıkan hemoglobulin retikuloendotelial sistemde önce hem oksijenaz enzimi ile biliverdine, biliverdin ise biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubine dönüştürülür. Oluşan bu konjuge olmamış bilirubinün büyük bir kısmı geri dönüşümlü olarak albümine bağlanırken, albümine bağlanmayan kısmına ise serbest ya da *unbound* bilirubin (UB) denilmektedir. Bilirubinün sebep olduğu nörolojik disfonksiyona da esas olarak bu formu, yani serbest bilirubin neden olmaktadır. Dolaşım sisteminde albumine bağlı olarak karaciğer hepatositlerine gelen bilirubin burada; hepatosit zarında albüminden ayrılarak zarı bulanan organik anyon taşıyıcı proteinlerce hepatosit sitoplazmasına konjuge olmamış bilirubin olarak aktarılır. Sitoplazmada glutatyon-S-transferaz A (Y protein) ile bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınan bilirubin, burada üridildifosfat glukuroniltransferaz enziminin konjuge edilerek suda eriyen mono ve diglukuronid şekline dönüştürülüp, safra ile bağırsağa aktarılır. Konjuge bilirubin bağırsaktan emilmez ancak, bilirubinün monoglukuronid ve diglukuronid formları stabil moleküller olmadığı için bağırsaktaki alkali ortamda hidrolize olabilmekte, ayrıca bağırsak mukozasında bulunan  $\beta$ -glukuronidaz enziminin de dekonjuge edilerek tekrar konjuge olmamış bilirubine dönüştürülebilmektedir. Konjuge olmamış bilirubin bağırsaktan emilerek

dolaşıma katılmakta ve bu durum enterohepatik dolaşım olarak adlandırılmaktadır. Bağırsağa aktarılan konjuge bilirubinün %25'i enterohepatik dolaşıma katılmak üzere konjuge olmamış bilirubin şeklinde sıklıkla duodenum ve kolondan geri emilmektedir. Bağırsağa aktarılan konjuge bilirubinün yaklaşık %10'u değişmeden bağırsaktan gayta ile atılmakta, geri kalanı ise ürobilinoidele dönüştürülmekte; (ürobilinojen ve sterkobilin) bunların büyük bir kısmı gayta ile atılırken bir kısmının bağırsaktan emilerek karaciğer ve böbrekten ekskrete edildiği bilinmektedir (Şekil 1) [1, 6].

Yenidoğan sarılığı etiyopatolojik olarak bilirubin üretimindeki artış, bağırsaktan emilerek dolaşıma katılmasında artma (artmış enterohepatik dolaşım), plazmadan karaciğere alınması ve temizlenmesindeki yetersizlik sonucu gelişebilmektedir [6].

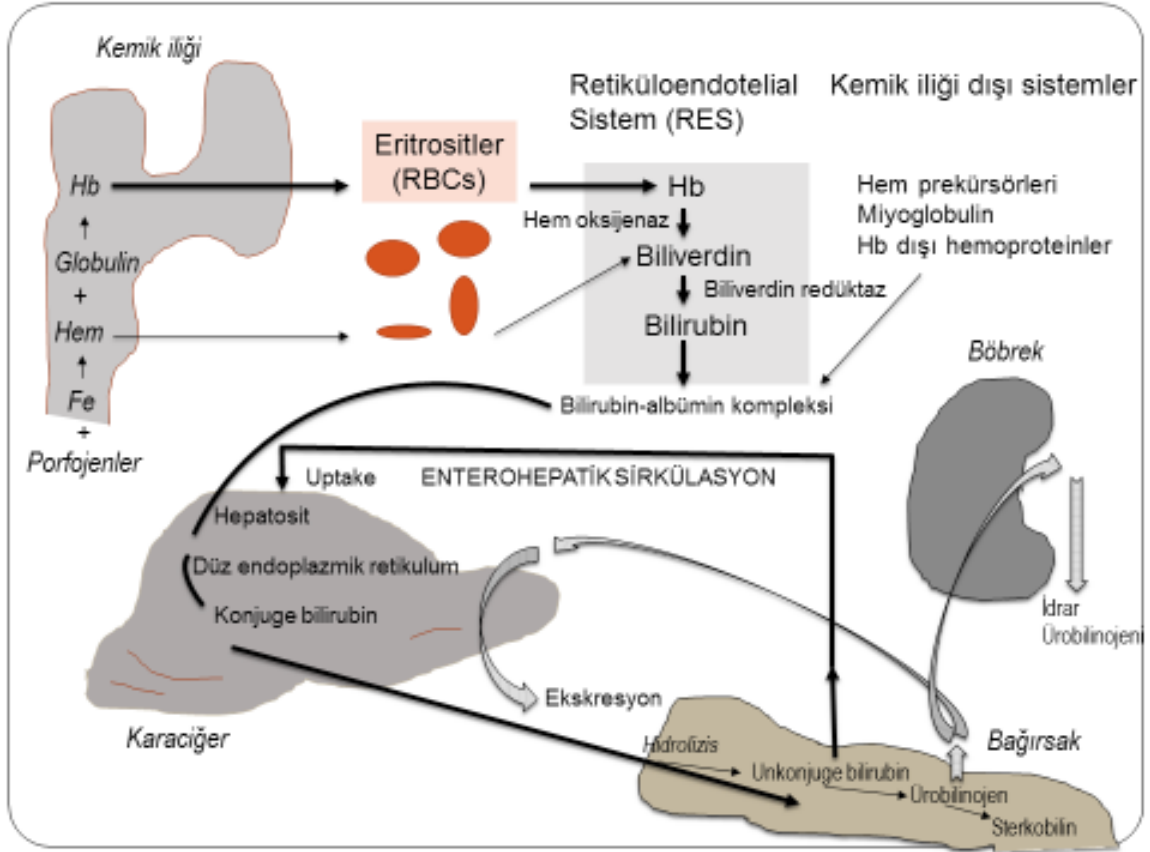
### B. Yenidoğan sarılığında tanı

Klinik olarak tüm yenidoğanlar, doğumdan sonraki ilk muayenede sarılık açısından cilt rengi kontrol edilerek değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme aydınlık ortamda bebek çıplakken tercihen doğal ışık altında cildine parmakla bastırılıp soldurulduktan sonra cilt rengi değerlendirilmesi ile yapılır [2, 7]. Sarılık klinik olarak öncelikle yüzde belirir ve sefalokaudal olarak ilerler [7]. Sarılık saptanan her bebekte bilirubin düzeyi mutlaka kontrol edilmelidir [2].

Sarılıklı yenidoğanlarda bilirubin düzeyinin belirlenmesinde altın standart STB düzeyinin ölçülmesi olmakla birlikte, bu işlemin invazif ve ağrılı olması ayrıca ölçüm için yeterli kan alınması gerektiğinden; özellikle doğum haftası 35. gebelik haftası ve üzerinde olan, doğumdan sonra 24 saati geçmiş bebeklerde transkutan bilirubin (TcB) ölçümü de kullanılabilir. Ancak, 35. gebelik haftası altında doğmuş, doğum sonrası ilk 24 saati içinde olan, kliniği stabil olmayan, önceden fototerapi almış ya da almakta olan, TcB  $\geq 250$  micromol/L (~14,6 mg/dl) veya bilirubin nomogramında >75. persentil olan bebeklerde tedavi kararı verilirken mutlaka STB düzeyine bakılmalı ve buna göre karar verilmelidir [2, 5, 8, 9].

### C. Tedavide temel yaklaşım

Tedavide amaç bilirubinün beyne zarar verecek düzeye yükselmesini engellemek ve/



Hb; hemoglobin, Fe; demir, RBCs; red blood cells

**Şekil 1.** Bilirubin metabolizması yolağı [1].

veya yüksek düzeylerinin hızla düşürülmesini sağlamaktır. Tedavi için sıklıkla fototerapi (FT), bazı durumlarda kan değişimi ya da intravenöz immünglobulin (İVİG) kullanılmaktadır [2]. Tedavi kararı bebeğin gebelik yaşı, postnatal yaşı, STB düzeyleri ve risk faktörlerinin varlığına göre verilmektedir [2, 5-9].

Sarılık saptanan bebeklerin yönetiminde yaklaşım olarak öncelikle her yenidoğan bebeğe doğum sonrası ilk saati içinde emzirmenin başlatılması, yeterli ve başarılı bir emzirmenin sağlanması ve sıklığının artırılması (8-12 kez/gün) önerilmektedir. Daha sonra bu bebeklerde ciddi sarılık gelişme riski bakımından taburculuk öncesi risk faktörleri değerlendirilmeli ve risk değerlendirme protokolleri oluşturulmalıdır [2, 5]. Ciddi hiperbilirubinemi gelişimine neden olabilecek önemli bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörleri taburculuk öncesi STB veya TcB düzeyinin yüksek veya yüksek-orta risk bölgesinde olması, doğum sonrası ilk 24 saat içinde sarılık saptanması, prematüre doğum, direkt Coombs pozitifliği ile birlikte kan grup uyuşmazlığı ya da bilinen

başka bir hemolitik hastalığın olması, önceden fototerapi alan kardeş öyküsü, sefalhematom ya da yaygın ekimoz saptanması, anne sütü ile beslenen ancak emmesi iyi olmayan ve aşırı tartı kaybının olması ve Asya kökenli bebekler olarak sıralanabilir. Bilirubin düzeyi yüksek risk bölgesinde olan bebekler taburcu edilmemeli, bilirubin düzeyi ve risk faktörleri varlığına göre uygun izlem planı yapılmalı ve buna göre izlenmelidir [2, 5]. Bu izlemede Türk Neonatoloji Derneği'nin hazırlamış olduğu "Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2014" kılavuzu kullanılabilir [2]. Üç günden önce taburcu olan bebekler risk faktörü varsa 24 saat içinde, yoksa sonraki iki gün içinde tekrar görülmeli, sarılık ve bilirubin ölçüm ihtiyacı için değerlendirilmelidir [2, 5].

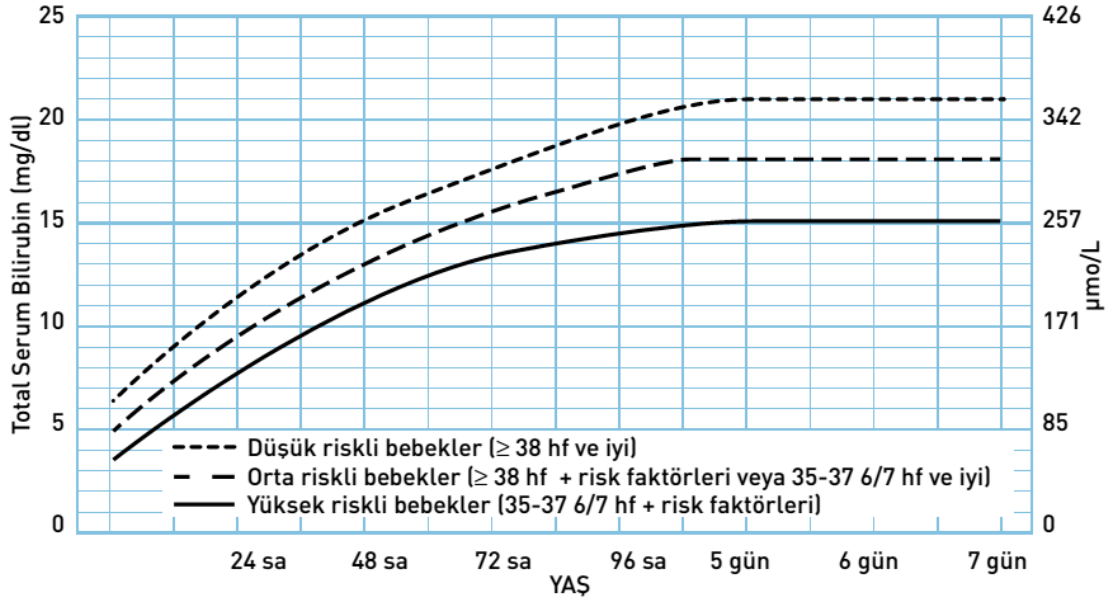
### C.1. Fototerapi kararı

Fototerapi kararı STB düzeyi, artış hızı, bebeğin gebelik yaşı, doğum ağırlığı, postnatal yaşı ve risk faktörlerinin varlığına göre verilir. Serum bilirubin düzeyi bebeğin postnatal yaş ve/veya doğum ağırlığı ve bilirubinün nörotoksikite



açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşik değerlerine ulaştığında fototerapiye başlanır. Ülkemizde fototerapi eşik değeri için gebelik haftası 35 ve üzerinde olan bebeklerde Şekil 2, 35 haftanın altında olanlarda ise Tablo 1'in kullanılması önerilmektedir [2, 5, 10].

Gebelik yaşı 35 hafta ve üzerinde olan bebeklerde ortak genel görüş olarak gebelik yaşının temel alındığı 2004 Amerikan Pediatri Akademisi bilirubin nomogram eğrisi kullanılmaktadır [5]. Ancak, gebelik haftası 35'in altında olan prematüre bebeklerde fototerapi eşik değeri için ortak bir konsensus bulunmayıp,



Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (ölçülmüşse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı STB düzeyi ile verilir, direkt bilirubin (STB düzeyinin %50'sini geçmedikçe [11]) total bilirubinden çıkarılmaz

**Şekil 2.** Gebelik yaşı ≥35 hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları [2, 5].

**Tablo 1.** Gebelik yaşı <35 hafta bebeklerde doğum ağırlığına göre fototerapi ve kan değişim sınırları [2, 10].

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	1-72 saat	>72 saat
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500-1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

\*İlk rakam total serum bilirubin (mg/dl) fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişim sınırını göstermektedir. Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim alt değeri kullanılır. Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (ölçülmüşse)

ülkemizin de içinde olduğu birkaç ülkede (Norveç ve Hollanda) doğum ağırlığı temelli bilirubin çizelgeleri kullanılırken, çoğu ülkede gebelik haftasının temel alındığı bilirubin çizelgeleri kullanılmaktadır [2, 5, 8-16]. Ülkemizden bildirilen yakın tarihli bir çalışmada preterm bebeklerde (<35 gebelik haftası) yenidoğan ünitelerinin çoğunda (%75) Türk Neonatoloji Derneği bilirubin tablosu kullanılırken, geri kalan

ünitelerin yaklaşık %25'inde farklı rehberlerin kullanıldığı bildirilmiştir [17]. Prematüre bebeklerde gebelik haftası temelli sarılık tedavi rehberlerine bakıldığında güncel olarak 2010 yılında İngilizler tarafından NICE kriterleri ve 2012 yılında Amerikalılar tarafından güncellenen ve 35 gebelik haftası öncesi prematüre bebekler için önerilen bilirubin çizelgeleri kullanılmakta olup, Amerikalıların kullanmakta olduğu

fototerapi ve kan değişim eşik değerleri Tablo 2'de sunulmuştur [9, 16].

Bu tabloya göre postnatal yaşı 7 günden küçük bebeklerde gebelik haftasının, 7 gün

ve üzerinde olanlarda ise düzeltilmiş yaşın kullanılması, bilirubin toksisitesi için risk altındaki bebeklerde (daha düşük gestasyonel yaş, STB değeri hızlı yükselen, albümin <2,5 g/dl ve kliniği iyi olmayan) tedavi kararı verilirken

**Tablo 2.** Prematüre bebeklerde gebelik yaşına göre fototerapi ve kan değişim sınırları [16].

Gebelik yaşı (hafta)	Fototerapi STB (mg/dl)	Kan Değişimi STB (mg/dl)
< 28 0/7	5-6	11-14
28 0/7 - 29 6/7	6-8	12-14
30 0/7 - 31 6/7	8-10	13-16
32 0/7 - 33 6/7	10-12	15-18
34 0/7 - 34 6/7	12-14	17-19

STB; serum total bilirubin

daha düşük olan değerlerin alınması gerektiği önerilmektedir. Klinik değerlendirmede; kan gazında pH <7,15, son 24 saat içinde kan kültürü pozitif sepsis, kardiyopulmoner resüsitasyon gerektiren apne ve bradikardi varlığı, vazopressör tedavi gerektiren hipotansiyon varlığı veya kan alındığında mekanik ventilatör tedavisi uygulanıyor olması veya bu kriterlerden birini içermesi durumunda kliniğin iyi olmadığı şeklinde yorumlanması gerektiği belirtilmektedir. Serum total bilirubin değeri postmenstrüel yaş için FT başlama değerinin 1-2 mg/dl altına düşmüş ise FT'nin kesilmesi önerilmektedir [6].

Son olarak 2018 yılında Japonlar prematüre bebeklerde gebelik haftasına göre yeni tedavi kriterlerini yayınlamışlar; bu kriterlere göre standart FT, yoğun FT, kan değişim ve UB değerlerini vermişler ve buna göre tedavi rehberlerini (Tablo 3 ve Şekil 3) sunmuşlardır [18]. Bu tabloya göre STB ve UB bilirubin değerleri gebelik haftası, düzeltilmiş yaş ve postnatal yaşa (saat) göre düzenlenmiştir. Doğum sonrası ilk 7 gün için gebelik haftası, 7 gün ve üzerinde ise düzeltilmiş yaşın kullanılması önerilmektedir. Serum total bilirubin düzeylerine göre; ilk değer standart FT (30 cm'den 10-15  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ), ikinci değer yoğun FT (30 cm'den 30-35  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) ve üçüncü değer de kan değişim sınırını belirtmektedir. Serum UB değerleri için de aynı durum söz konusu olmakla birlikte, eğer bir bebekte STB düzeyi kan değişim sınırı altında ancak, UB değeri kan değişim sınırı üstünde ise yoğun FT'ye ilaveten en az 2 saatte gidecek şekilde 1 g/kg albümin infüzyonu da önerilmektedir. Ayrıca STB veya UB değeri yoğun FT veya kan değişim sınırını geçen

bebeklerde mutlaka immün hemolitik hastalığın ekarte edilmesi, ciddi hemoliz varlığında İVİG (0,5 g/kg en az 2 saatte) kullanılması gerektiği bildirilmektedir (Şekil 3) [18]. Tedavi kriteri olarak UB bakılmasıyla ilgili Amerikan rehberinde herhangi bir öneri bulunmamaktadır [16].

Sarılık bakımından prematüre bebeklerin (<35 gebelik haftası) yenidoğan ünitelerinde izleminde; postnatal ilk 6 günde günlük STB ve UB ölçümü, postnatal 7-13 günde iki günde bir STB ve UB ölçümü, sonrasında üniteden taburculuğa kadar günlük TcB ölçümü yapılması (eğer TcB  $\geq$ 8 mg/dl ise STB ve UB ile doğrulanması), TcB normal olsa dahi haftada bir STB ve UB ölçümü ile değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir [18, 19].

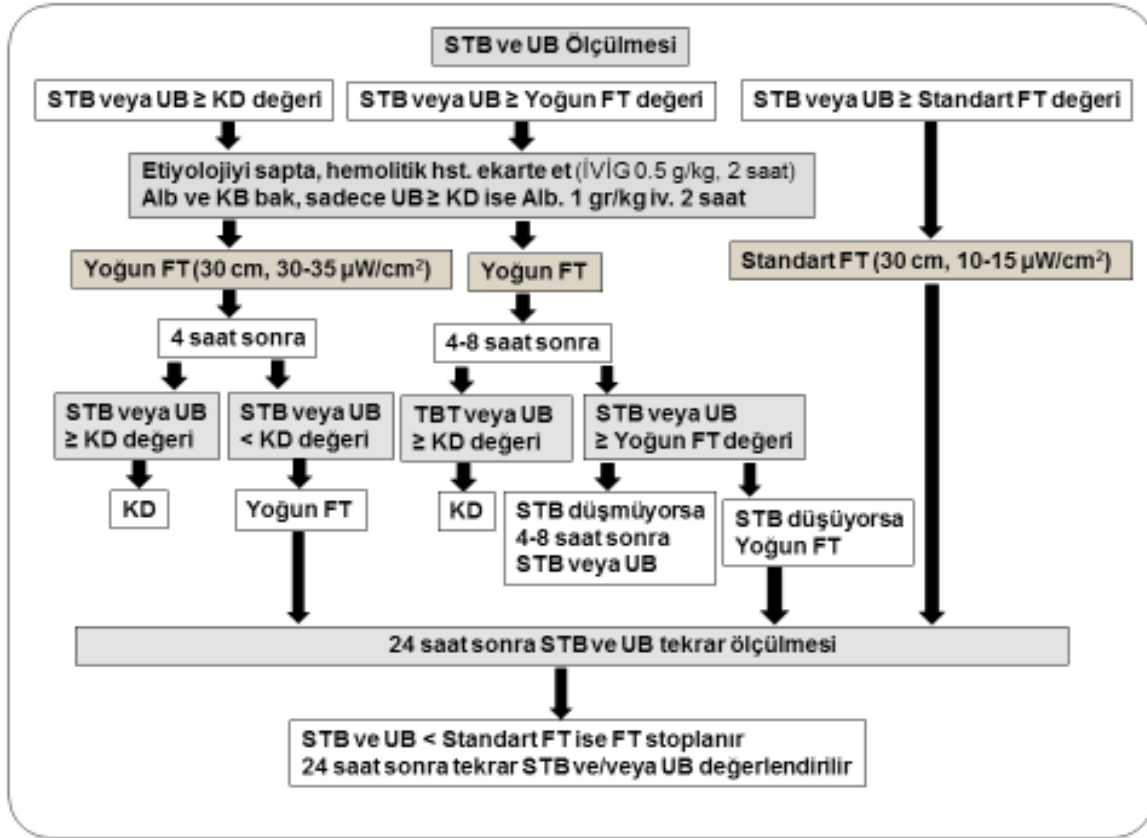
## C.2. Fototerapinin etkisi

Fototerapi esas olarak bilirubin belli dalga boyundaki ışığı (fotonu) ciltten soğurmasına ve bunun neticesinde oluşan fotokimyasal reaksiyon ile bilirubin karaciğerde enzimatik sürece gerek kalmadan suda erir formu birlikte safra ve idrarla atılabilen metabolitlerine dönüşmesine neden olur [1, 3, 8]. Genellikle 460±10 nm dalga boyundaki mavi LED (*light-emitted diode*) fototerapilerin kullanılması önerilmektedir [5, 20]. Bilirubin başlıca iki yolla konfigürasyonel (geometrik) izomerizasyon (labil, Z --- E veya *Cis* --- *Trans* izomerizasyonu, yarı ömrü 13 saat ve saatte %1,5 ekskresyon oranı) ve yapısal izomerizasyon (stabil, lumirubin, yarı ömrü 1,9 saat ve saatte %1,2 ekskresyon oranı) ile suda erir ve safra ile atılabilir metabolitlerine dönüşür. Bir de fotooksidasyon ürünü oluşmakta, ancak

**Tablo 3.** Yeni Japonya (Kobe Üniversitesi) sarılık tedavi kriterleri [18].

Gebelik yaşı veya Düzeltilmiş yaş (hafta)	Serum Total Bilirubin (mg/dl)						UB* (µg/dl)
	<24 saat	<48 saat	<72 saat	<96 saat	<120 saat	≥120 saat	
22-24	5/6/8*	5/8/10	5/8/12	6/9/13	7/10/13	8/10/13	0.4/0.6/0.8
26-27	5/6/8	5/9/10	6/10/12	8/11/14	9/12/15	10/12/15	0.4/0.6/0.8
28-29	6/7/9	7/10/12	8/12/14	10/13/16	11/14/18	12/14/18	0.5/0.7/0.9
30-31	7/8/10	8/12/14	10/14/16	12/15/18	13/16/20	14/16/20	0.6/0.8/1.0
32-34	8/9/10	10/14/16	12/16/18	14/18/20	15/19/22	16/19/22	0.7/0.9/1.2
≥35	10/11/12	12/16/18	14/18/20	16/20/22	17/22/25	18/22/25	0.8/1.0/1.5

UB; *unbound* bilirubin, \*İlk değer standart fototerapi, ikinci değer yoğun fototerapi ve son değer de kan değişimi, serum total bilirubin ve UB değeri olarak ayrı ayrı verilmiştir



STB; serum total bilirubin, UB; *unbound* bilirubin,  
KD; kan değişimi, FT; fototerapi, İVİG; intravenöz immunglobulin,  
KB; konjuge bilirubin, Alb; albümin

**Şekil 3.** Sarılıklı bebeklerde Japonya tedavi uygulama şeması [18].

bu form son derece yetersiz olup (%0,1-%1) idrar ile atılım sağlanmaktadır. Fototerapinin etkinliği bebeğin ışığa maruziyet süresi, ışığa maruz kalınan vücut yüzey alanı, bilirubinin ekskresyon oranı, ışığın spektral radyansı, sarılığın sebebi ve fototerapi başlangıç STB düzeyine göre değişmektedir. Bebek ile

fototerapi cihazı arasındaki mesafe kısaltıldıkça ışığın (ortalama spektral radyans= $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ) gücü artmakta, ortalama spektral radyans arttıkça serum bilirubinin dönüşüm oranı yani kandan temizlenmesi o oranda artmaktadır [1, 5, 7].

### C.3. Hangi tip fototerapi daha etkin?

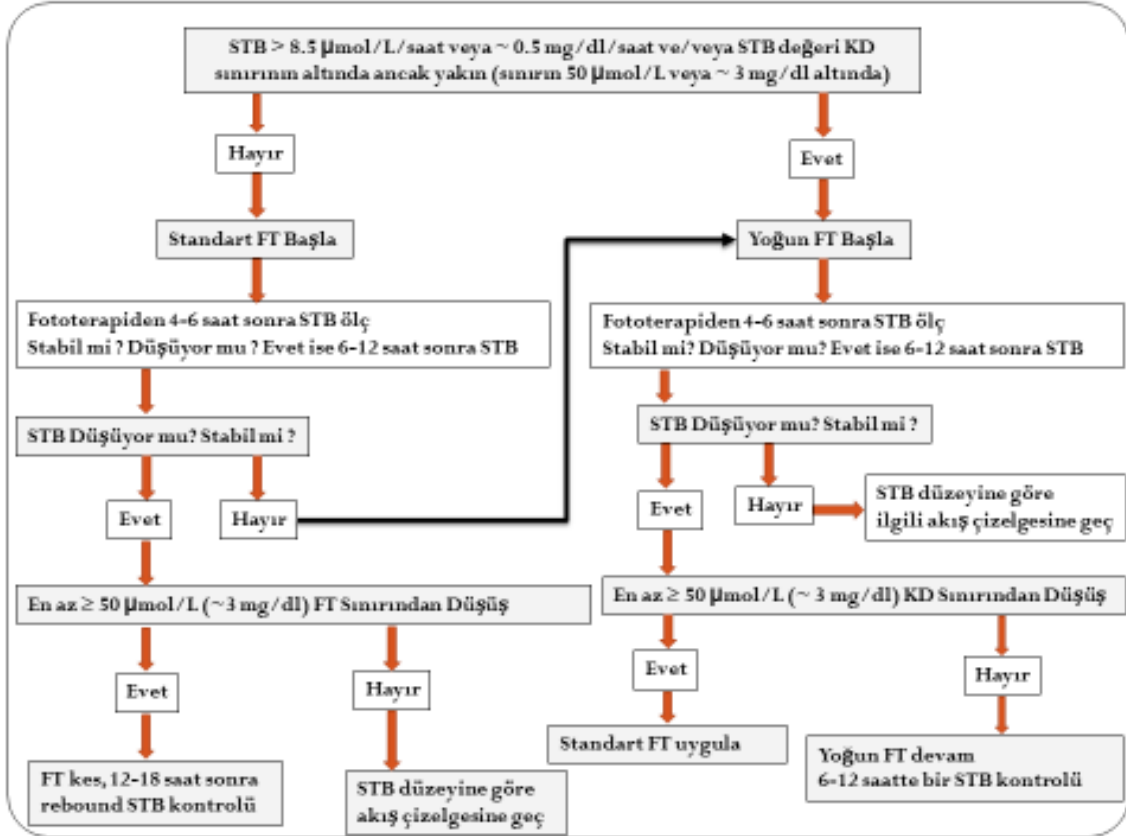
Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fototerapi ( $15-40 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ) başlanmasından sonraki ilk 24 saat içinde bilirubin düşüş (mg/dl) oranlarının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, en etkin düşüşün mavi LED FT ile sağlandığı görülmüştür. Serum total bilirubin düşüş oranları sırasıyla mavi LED FT ( $2,2 \text{ mg/dl}$ ) > Halojenli *spotlights* ( $1,7 \text{ mg/dl}$ ) > *Fluorescent lights* ( $1,3 \text{ mg/dl}$ ) > *Fiberoptic blankets* ( $0,8 \text{ mg/dl}$ ) olarak rapor edilmiştir [21]. Serum total bilirubin değeri kan değişim (KD) sınırında ise bebeğin bulunduğu yatağın alüminyum folyo ya da beyaz bir materyal ile kaplanmasının da FT etkinliğini arttırdığı belirtilmektedir [5].

### C.4. Kime standart fototerapi, kime yoğun fototerapi uygulamalıyız?

Standart FT için genellikle  $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/$

nm, yoğun FT için  $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  spektral radyans gücü olan cihazlar önerilmektedir [1, 5, 7]. Bir bebekte STB düzeyi FT sınırında veya üstündeyse, STB düzeyi saatlik artış hızı  $<0,5 \text{ mg/dl}$ , kan değişim sınırından  $\sim 2,9 \text{ mg/dl}$  daha düşükse veya 6 saatlik FT tedavisi sonrası  $\sim 2 \text{ mg/dl}$  azalma olmuş ise standart FT uygulanması önerilir. Eğer bebekte STB düzeyi sabit ya da artıyorsa ( $>0,5 \text{ mg/dl/saat}$ ), kan değişim sınırına  $\sim 2,9 \text{ mg/dl}$  ve daha yakınsa ve standart FT'ye yanıt alınamıyorsa yoğun FT uygulaması önerilmektedir (Şekil 4) [8, 9].

Prematüre bebeklerin ( $<35$  gebelik haftası) term bebeklere kıyasla daha düşük bilirubin düzeylerinde BIND gelişimi için daha riskli oldukları bilindiğinden, bu bebeklere daha düşük STB düzeylerinde erkenden fototerapi başlanılmasının (agresif FT) faydalı olabileceği düşünülse de, yapılan araştırmalar sonucu;



STB; serum total bilirubin, KD; kan değişimi, FT; fototerapi

Şekil 4. Sarılıklı bebeklerde genel olarak fototerapi uygulama şeması [9].

özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı ( $\leq 1000$  g) ya da aşırı prematüre bebeklerde (<28 gebelik yaşı) agresif FT'nin zararlı olabileceği (hücre sel elemanlarda foto-oksidatif hasarlanma ve 501-750 g bebeklerde mortalitede bir miktar artma) ve konvansiyonel FT'ye göre nörogelişim açısından da bir farklılığın saptanmaması nedeniyle bu bebeklere standart FT (LED FT, 450-475 nm dalga boyunda 8-10  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ) ile tedaviye başlanması, STB düzeyi artıyor ya da düşmüyorsa FT uygulama yüzey alanının arttırılması (üstten/alttan ilave FT veya küvözün yansıtıcı materyal ile kaplanması) bu uygulamaya rağmen de bilirubin değeri düşmüyorsa yoğun FT'ye geçilmesi önerilmektedir [16, 18, 22-24].

### C.5. Fototerapiyi ne zaman keselim?

Eğer STB düzeyi en az 50 micromol/L (~2,9 mg/dl) ve üzerinde fototerapi sınırının altına düşmüş ise FT kesilebilir, kesildikten sonra risk faktörü olanlarda 12-24 saat sonra, risk faktörü yoksa taburculuk için bekletilmemesi ancak taburculuktan 24 saat sonra *rebound* STB kontrolü önerilmektedir [9]. Risk faktörü olarak; yaşamın ilk 24 saatinde sarılık saptananlar, sarılıklı kardeş öyküsü, kan grup uyumsuzluğu olanlar, emmesi iyi olmayanlar, glükoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, sepsis, sefalhematom saptananlar, Asya kökenli, prematüre ve diabetik anne bebekleri sayılmaktadır [9]. Fototerapi altındaki bebekler izlenirken eğer STB düzeyi  $\geq 25$  mg/dl ise 2-3 saatte bir, STB 20-25 mg/dl ise 3-4 saatte bir, <20 mg/dl ise 4-6 saatte bir STB kontrolleri önerilmektedir [5].

### C.6. Profilaktik fototerapi kullanalım mı?

Profilaktik FT kullanımıyla ilgili literatüre bakıldığında, 26. gebelik yaşı ve altında doğan prematüre bebeklerde opsiyonel olarak profilaktik FT kullanılabilmesi belirtilmekle birlikte, yapılan meta analiz değerlendirmesinde genel olarak serebral palsi, sensorinöral işitme kaybı, mortalite ve hastanede kalış süreleri bakımından bir fark bulunmamıştır [16, 22]. Profilaktik FT daha düşük bilirubin düzeyi, kan değişimi ihtiyacı ve nörogelişimsel bozuklukta bir miktar azalma sağlasa da uzun dönemde nörogelişimsel yan etki ve güvenilirliği bilinmediği için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle 501-750 g arası bebeklerde mortaliteyi arttırdığı da belirtilmektedir [23]. Türk Neonatoloji Derneği rehberi dahil, pek çok ulusal

rehber günümüzde profilaktik FT kullanımını önermemektedir [2, 8, 9, 13].

### C.7. Fototerapiyi aralıklı mı, sürekli mi kullanalım?

Doğum ağırlığı 2000 gramın üzerinde olan bebeklerde veya term bebeklerde sürekli ya da aralıklı FT ile net bir fayda ya da zararın görülmediği, ancak prematüre bebeklerde aralıklı FT ile daha yüksek STB düzeylerinin görülebileceği bildirilmektedir [25]. Sonuç olarak, standart FT alanlarda 3-4 saatte bir 30 dakikaya kadar beslenme veya bebek bakımı için ara verilebileceği, ancak yoğun FT alanlarda beslenme için dahi ara verilmemesi, enteral ve/veya parenteral beslenmeye FT kesilmeden devam edilmesi önerilmektedir [5, 8, 9].

### C.8. Fototerapi sırasında pozisyon değişikliği yapalım mı?

Sürekli supin pozisyonunda FT alanlar ile 2-3 saatte bir pozisyon değişikliği yapılarak FT alan bebeklerin değerlendirildiği geniş kapsamlı bir derlemede; sürekli supin pozisyonuyla pozisyon değiştirme arasında STB düşüş oranları, hastanede kalış süresi ve FT uygulama süresi bakımından bir fark görülmediği, gerekmedikçe pozisyon değişikliğine gidilmemesi önerilmektedir [26].

### C.9. Evde fototerapi uygulanabilir mi?

Fototerapi için STB düzeyi FT eşik değerinin 2-3 mg/dl altında ve herhangi bir risk faktörü yoksa biliblanket veya fiberoptik FT ile evde FT uygulanabileceği belirtilmektedir [1, 5].

### C.10. Fototerapinin yan etkileri

Non-invazif bir uygulama olmasına rağmen, FT ile ilgili pek çok yan etki bildirilmektedir. Bunlar; insensibilite sıvı kaybı, eritemli cilt döküntüleri, retinal dejenerasyon, hipokalsemi, gece-gündüz sirkadiyan ritimde bozulma, bronz bebek sendromu, uzun süreli kullanımlarda oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, riboflavin eksikliği, özellikle 1500 gramın altındaki bebeklerde patent duktus arteriyozus insidansında artış, 501-750 g bebeklerde mortalitede artış, immün sistem ve Th1/Th2 dengesini etkileyerek astım, alerjik rinit ve konjunktivit riskinde artış yapabileceği bildirilmektedir [1, 2, 5, 7, 8, 23, 24]. Konjenital eritropoetik porfirisi olan bebeklerde FT kullanımını kontrendikedir [1, 5].



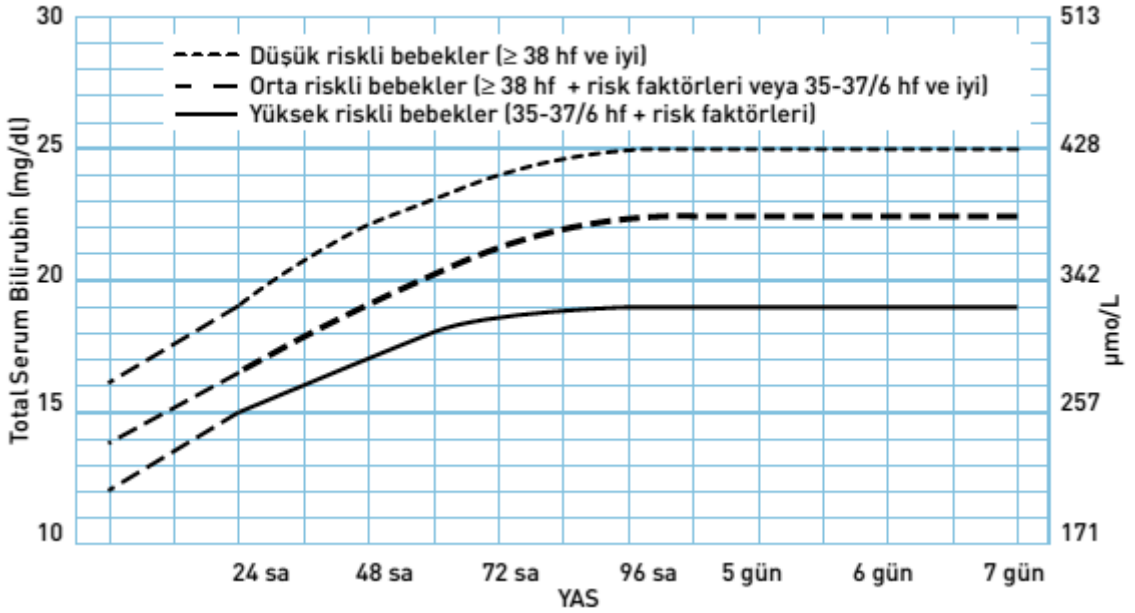
#### D. Kan değişimi

Kan değişiminde amaç bilirubinün nörolojik hasarlanma riskini önlemek ya da azaltmaktır, KD kararı verilirken STB düzeyi, klinik risk faktörleri ve nörolojik değerlendirme son derece önemlidir [27]. Serum bilirubin düzeyi yoğun FT ve gerekli hallerde İVİG tedavisine rağmen önerilen KD sınırlarına (Şekil 5, Tablo 1) ulaşırsa ya da bebekte akut bilirubin ensefalopati bulguları varsa acil KD yapılır [2, 5, 10, 28]. Akut bilirubin ensefalopatisi majör klinik bulguları üç dönemde değerlendirilebilir [29]. İlk dönem, başlangıç fazı olup hafif hipotoni (hareketlerde azalma), hafif stupor (letarji ve uyku hali), emmede azalma ve hafif tiz sesle ağlama ile karakterize iken, ara fazda tonus değişkendir (sıklıkla artmış, bazen retrokolis-opistotonusla birlikte), orta düzeyde stupor (irritabilite), beslenmede azalma ve yüksek tiz sesle ağlama görülür. İleri fazda ise sıklıkla hipertonisite (belirgin artmış retrokolis-opistotonus), komaya kadar giden derin stupor, beslenememe ve sürekli tiz sesle

ağlama saptanır. Akut bilirubin ensefalopati bulgularının %55-65'inde nörolojik bulgular belirgin iken, %20-30'unda belirsiz, %15'inde ise hiçbir nörolojik bulgu saptanmayabilir [29].

Kan değişim kararı verilirken bilirubin/ albümin oranı tek başına kullanılmaz, ancak STB değeri ile birlikte karar vermede destekleyici rolü vardır. Serum albümin düzeyi 3 g/dl'nin altında ise bebek riskli sayılır ve tedavi eşik değeri buna göre değerlendirilir (Tablo 4) [5, 28]. Albumin infüzyonu ile ilgili genel görüş KD öncesi rutin uygulanmaması yönündedir, ancak 2018 yılında Japonların yayınladıkları bildiriye göre STB değeri KD sınırı altında ancak UB değeri KD sınırı ve üstünde ise albümin infüzyonu önerilmektedir (Şekil 3) [1, 8, 9, 18].

Kan değişimi bu konuda tecrübeli kişilerce, ısı kaybının engellenmesi için açık yatakta ve monitorizasyon altında, resüsitasyon malzemeleri hazır tutularak ve aileden onam alınarak yapılmalıdır. Kan değişimi öncesi,



Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 g/dl (ölçülmüşse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı STB düzeyi ile verilir, direkt bilirubin (STB düzeyinin %50'sini geçmedikçe [11]) total bilirubinden çıkarılmaz

**Şekil 5.** Gebelik yaşı ≥35 hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişim sınırları [2, 5].

**Tablo 4.** Bebeğin risk kategorisine göre kan değişim kararı verilirken kullanılan B/A oranı [2, 5].

Risk kategorisi	Kan değişim planı gereken B/A oranı
	[STB (mg/dl)/Alb (g/dl)]
Gabelik haftası > 38 hafta	8
Gebelik haftası 35 0/7 - 36 6/7 ve iyi	
Gebelik haftası > 38 hafta ve riskli bebek	7,2
Gebelik haftası 35 0/7 – 36 6/7 hafta ve riskli bebek	6,8

B/A: bilirubin/albumin, STB: serum total bilirubin, Alb: albumin

işlem sırasında ve sonrasında yoğun FT'ye devam edilmeli ve işlemten sonra 2 saat içinde STB düzeyi kontrol edilmelidir [28]. Kan değişiminde seçilecek kan anne-bebek kan grubuna uygun olmalıdır. Eritrosit ile plazma karışımı kullanılacak ise hematokrit düzeyi %50-60 olacak şekilde hazırlanması ve 24 saat içinde kullanılması önerilmektedir [28, 30]. Rh hemolitik hastalık için, ABO uygun Rh negatif kan veya O grubu Rh negatif ve salin ya da yenidoğana uygun plazmada çözünmüş eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir [31]. ABO uyumsuzluğu varsa O eritrosit ve AB plazma kullanılır (plazma yerine serum fizyolojik ya da albumin), subgrup uyumsuzluğunda ise uyumsuzluğa neden olan antijenden negatif kan kullanılması, hiçbir uyumsuzluk yoksa bebeğin kan grubu ile KD yapılması önerilmektedir. Verici kan ile çapraz karşılaştırma acil durumlarda veya intrauterin transfüzyonda anne kanı ile, diğer durumlarda bebeğin kanı ile yapılır [5, 28, 30]. Literatüre bakıldığında aslında yenidoğanlarda kan değişiminin en sık nedeni olarak Rh uyumsuzluğu dışındaki (maternal anti-D globülin uygulamaları sonucu) diğer kan grubu uyumsuzluklarına bağlı immun hemolitik durumların olduğu bildirilmektedir [32].

Kan değişimi, hazırlanan kanın KD öncesi ışınlanarak (minimum 25 Gy gamma ışınlama) filtrelenmesi, kan ısıtıcısında veya oda ısısında ısıtılması, umbilikal venöz kateter yoluyla bir seferde 5 ml/kg kan alınıp verilmesi şeklinde 1-2 saat içinde yapılır. Hızlı intrakraniyal basınç dalgalanmalarından kaçınmak için KD hızı 2-3 ml/kg/dk'yı geçmemelidir. Total değişecek kan volümü term bebeklerde 160 ml/kg ve prematüre bebeklerde 200 ml/kg (çift hacim) olarak önerilmektedir. Böylece bebeğin kanının %80-90'ı değişirken, STB düzeyi KD öncesi değerlerin yaklaşık yarısına düşer [2, 5, 28, 30-33].

#### D.1. Kan değişim komplikasyonları

İnvazif bir girişim olan KD işleminde bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunların bazıları kan transfüzyonuyla ilişkili iken, bazıları uygulanan kateter işlemi, bazıları da uygulanan prosedür ile ilişkili olabilmektedir [1]. Başlıca komplikasyonlar trombositopeni, hiperglisemi, hipokalemi, metabolik asidoz, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi, apne, nekrotizan enterekolit, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, kardiyak arrest, solunum sıkıntısı, şok, dissemine intravasküler koagülopati, umbilikal veya portal ven perforasyonu, portal ven trombozu veya hava embolisi gibi diğer trombo-embolik olaylar, greft versus host hastalığı ve transfüzyon ile ilişkili diğer nedenler (enfeksiyonlar vb.) olarak sıralanabilir [1, 34]. Mortalite sağlıklı term bebeklerde oldukça az bildirilirken, prematürelilik arttıkça ve ciddi hastalık durumlarında %8'e kadar çıkabildiği belirtilmektedir [1]. Umbilikal ven kateterizasyonu, uygun kan seçimi ve kan değişim prosedürü için Türk Neonatoloji Derneği 2014 yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi kılavuz olarak kullanılabilir [2]. Kan değişimi sırasında profilaktik kalsiyum uygulamasının yararı ya da zararı konusunda net bir bilimsel kanıt olmaması nedeniyle, rutin kalsiyum kullanımı önerilmemekte, ancak KD öncesi ve sonrası tam kan sayımı, bilirubin, elektrolit ve kan şekeri izlemi önerilmektedir [2, 35].

#### E. Farmakolojik Tedavi

Yenidoğan sarılığının başlıca tedavi yöntemi fototerapi ve KD olmakla birlikte, bunun dışında farmakolojik tedaviler ile ilgili olarak İVİG infüzyonu haricinde her hangi bir ilaç tedavisinin rutin olarak kullanıldığını belirten şu ana kadar yayınlanmış ulusal bir rehber bulunmamaktadır [2, 5, 8, 9, 12, 15, 16, 36].

Kan değişimi öncesinde eğer albümin düzeyi 3 g/dl'nin altında ise albümin infüzyonu (1 g/kg) uygulanabileceği belirtilse de bunu destekleyen bilimsel bir kanıtın olmadığı ve özellikle prematüre bebeklerde bu uygulamanın, intravasküler volüm artışı ve alveolar kaçak ile kardiyopulmoner sıkıntıya neden olabileceği kaygısından bahsedilmektedir [37]. Japonya'dan yayınlanan son yeni tedavi rehberinde ise STB düzeyi KD düzeyinden düşük ancak UB düzeyi KD düzeyi ve üstündeyse yoğun FT'ye ilaveten albümin (1 g/kg ve en az 2 saat sürede) infüzyonu verilebileceği belirtilmekle birlikte [18], pek çok ulusal sarılık tedavi rehberinde albümin infüzyonu önerilmemektedir [2, 5, 8, 9, 36].

Yenidoğanın immün hemolitik hastalığında (Rh, ABO uyumsuzluğu gibi) yoğun FT'ye rağmen STB düzeyi yükseliyorsa veya KD sınırına 2-3 mg/dl yakınsa Amerikan Pediatri Akademisi [5] tarafından İVİG (0,5-1 g/kg en az 2 saatte) kullanılması ve gerekirse 12 saat sonra tekrarlanması önerilmektedir. Bu öneri pek çok ulusal rehber tarafından da kabul görmüştür [2, 8, 9, 15, 16, 18, 36]. Ancak, 2018 yılında yayınlanan son meta analizde, İVİG kullanımının KD sıklığını azalttığı belirtilse de, meta analize alınan çalışmalarda yüksek ön yargı/eğilim riski nedeniyle plasebo-kontrollü ve çift kör çalışmaların dahil edildiği alt grup analizinde, İVİG tedavisinin KD sayısını da ihtiyacını da azaltmadığı belirtilerek, yenidoğanın immün hemolitik hastalığında rutin İVİG kullanımının önerilmemesi gerektiği vurgulanmıştır [38].

Diğer farmakolojik tedavilerle (fenobarbital, metalloporfirin, D-penisilamin, klofibrat, kolestiramin, agar, safra tuzları, laksatifler, gamaglobülin, çinko gibi) ilgili olarak ise şu anki genel görüş kullanılmamaları yönündedir [2, 5, 8, 9, 36, 39, 40].

Güçlü bir mikrozomal enzim indükleyici olan fenobarbitalin, bilirubin karaciğerden konjugasyon ve ekskresyonunu arttırdığı ve safra akımı artışıyla bilirubin atılımını kolaylaştırması nedeniyle sarılıkta kullanımı düşünülse de, *Crigler-Najjar* sendromu tip I ve II ayırımı dışında tek başına FT'ye bir üstünlüğünün olmadığı bildirilmektedir [1, 7]. Ayrıca fenobarbitalin potansiyel bağımlılık yapıcı etkisi, aşırı sedatif ve diğer metabolik yan etkileri yanında prematürelde daha az etkin olması nedeniyle pek çok ulusal rehberde

sarılık tedavisinde yeri bulunmamaktadır [2, 5, 8, 9].

Term bebeklerin dahil edildiği 6 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği yakın tarihli bir meta analizde; sarılıklı bebeklerde intravenöz sıvı takviyesinin STB düzeylerini ve KD ihtiyacını azaltmada faydalı olduğu, ancak FT uygulama süresine anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir [41]. Sarılıklı term bebeklerde oral ve intravenöz sıvı takviyelerinin tedaviye etkinliğinin değerlendirildiği başka bir meta analize bakıldığında ise, 2 grupta da STB düzeylerindeki değişikliğin ve KD ihtiyacının benzer olduğu ve hiçbir bebekte kusma ya da abdominal distansiyona ait bir yan etkinin görülmediği bildirilmektedir [42].

Bilimsel kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte, sarılıklı bebeklerde probiyotik kullanımının FT uygulama süresini kısalttığı belirtilse de, sarılığın önlemi ya da tedavisinde rutin olarak probiyotik kullanımı önerilmemektedir [43].

Sonuç olarak, yenidoğan sarılığı tedavisinde amaç bilirubinün nörotoksisite riskini önlemektir. Bunun için bilirubinün nörotoksik düzeylere yükselmesini önlemek ve yüksek olan bilirubin düzeylerinin hızla düşürülmesi gerekmektedir. Bu amaçla yenidoğanlar taburculuk öncesi sarılık açısından mutlaka değerlendirilmeli, bu bebeklerin annelerine iyi bir beslenme eğitimi verilmeli ve takip planı yapılmalıdır. Sarılık saptanan bebeklerde STB ve/veya TcB ölçümü ile risk bölgesi değerlendirilmeli ve Türk Neonatoloji Derneği sarılık nomogramları eşliğinde, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre STB düzeyi FT eşik değerine ulaşmış ise FT başlanmalıdır. Serum total bilirubin düzeyi KD sınırına yaklaşık 3 mg/dl yakınsa veya STB artış hızı saatte 0,5 mg/dl'yi geçiyorsa yoğun FT başlanması, sadece FT eşik değerlerine ulaşmış ise standart FT ile tedavi edilmesi uygun görülmektedir. Fototerapi etkinliği için 4-6 saat sonra STB düzeyi ölçülmeli, STB değeri FT eşik değerinin yaklaşık 3 mg/dl altına düşmüş ise FT kesilmeli ve 12-24 saat sonra *rebound* STB düzeyi ölçülerek değerlendirilmelidir. Yoğun FT'ye rağmen STB düzeyi artıyor ve düzeyi postnatal yaş ve risk faktörlerine göre KD eşik değerine ulaşmışsa ya da akut bilirubin ensefalopati bulguları varsa tecrübeli kişilerce ve yoğun bakım şartlarında uygun kan ile acil KD yapılmalıdır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

- Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015;1618-1673.
- Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2014. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi.
- Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for a ge: a neurotoxin with major effects on the developing brain. *Pediatr Res* 2019;85:183-190. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0224-4>
- Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol* 2011;35:101-113. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.02.003>
- American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>
- Maisels MJ, Watchko JF. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Fanaroff AA, Fanaroff JM, eds. Klaus & Fanaroff's care of the high-risk Neonate. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2013;310-346.
- Maisels MJ, Watchko JF. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, eds. Avery's neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2016;587-645.
- Neonatal-Jaundice identification and management in neonates  $\geq$  32 weeks gestation. NSW Government Guideline, GL\_2016-027, Available at: <http://www.health.nsw.gov.au/policies/>. Accessed 17 Nov 2019
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal jaundice. London: RCOG Press, 2010 May.
- Türk Neonatoloji Derneği tanı ve tedavi protokolleri No 2. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Sayı 6-Güz 2002;12-18.
- Rennie JM, Sehgal A, De A, Kendall GS, Cole TJ. Range of UK practice regarding thresholds for phototherapy and exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:323-327. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.147686>
- Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008;28:389-397. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.20>
- Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants-UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-term-and-late-preterm-infants-management>. Accessed November 19, 2019
- Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for the treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr* 2011;100:499-505. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02104.x>
- van Imhoff DE, Dijk PH, Hulzebos CV, BARTial study group of the Netherlands Neonatal Research network. Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: background and synopsis of a national guideline. *Early Hum Dev* 2011;87:521-525. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.04.004>
- Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infants less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012;32:660-664. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.71>
- Güzoğlu N, Tandırcıoğlu ÜA, Aliefendioğlu D. Management of hyperbilirubinemia in preterm infants in Turkey. *Turk J Med Sci* 2016;46:401-403. <https://doi.org/10.3906/sag-1411-147>
- Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: new treatment criteria. *Pediatr Int* 2018;60:684-690. <https://doi.org/10.1111/ped.13635>
- Morioka I, Nakamura H, Iwatani S, Wong RJ, Lijima K. International perspectives: clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *NeoReviews* 2016;17:124-130.
- Lamola AA. A pharmacologic view of phototherapy. *Clin Perinatol* 2016;43:259-276. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.004>
- Morris BH, Tyson JE, Stevenson DK, et al. Efficacy of phototherapy devices and outcomes among extremely low birth weight infants: multi-center observational study. *J Perinatol* 2013;33:126-133. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.39>
- Okwundu CI, Okoromah CAN, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012:CD007966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007966.pub2>
- Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med* 2008;359:1885-1896. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803024>
- Hyperbilirubinemia in the preterm infant (less than 35 weeks gestation)-UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-the-preterm-infant-less-than-35-weeks-gestation>. Accessed November 19, 2019
- Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice: phototherapy. *BMJ Clin Evid* 2015;2015:0319.

26. Lee Wan Fei S, Abdullah KL. Effect of turning vs. supine position under phototherapy on neonates with hyperbilirubinemia: a systematic review. *J Clin Nurs* 2015;24:672-682. <https://doi.org/10.1111/jocn.12712>
27. Olusanya BO, Imam ZO, Emokpaeb AA, Iskender IF. Revisiting the criteria for exchange transfusion for severe neonatal hyperbilirubinemia in resource-limited settings. *Neonatology* 2016;109:97-104. <https://doi.org/10.1159/000441324>
28. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Ars* 2018;53:172-179. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.01816>
29. Perlman JM, Volpe JJ. Bilirubin. In: Volpe JJ, ed. *Volpe's neurology of the newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier 2018;730-762.
30. Girelli G, Antoncicchi S, Casadei AM, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2015;13:484-497. <https://doi.org/10.2450/2015.0113-15>
31. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği kan ürünleri transfüzyon rehberi önerisi 2016.
32. Kapoor D, Singh P, Seth A. Current perspective of Exchange transfusion. *Indian Pediatr* 2017;54:961-962. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1191-2>
33. Fasano RM, Luban NLC. Transfusion practices. In: De Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD, eds. *Neonatal hematology, pathogenesis, diagnosis and management of hematologic problems*. 2nd ed. Cambridge University Press 2013;303-327.
34. Yu C, Li H, Zhang O, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing Exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PLoS One* 2017;12:e0179550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179550>
35. Ogunlesi TA, Lesi FEA, Oduwale O. Prophylactic intravenous calcium therapy for exchange blood transfusion in the newborn (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No:CD011048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011048.pub2>
36. Canadian Paediatric Society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation)-Summary. *Paediatr Child Health* 2007;12:401-418. <https://doi.org/10.1093/pch/12.5.401>
37. Buhatani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Clin Perinatol* 2016;43:215-232. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.001>
38. Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No:CD003313. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003313.pub2>
39. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Kumar P, et al. Management of late-preterm and term infants with hyperbilirubinaemia in resource-constrained settings. *BMC Pediatrics* 2015;15:39. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0358-z>
40. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, van der Bom JG, van Klink JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol* 2017;10:607-616. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1331124>
41. Gu J, Zhu Y, Zhao J. The efficacy of intravenous fluid supplementation for neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;17:1-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1688295>
42. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No:CD011891. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011891.pub2>
43. Deshmukh J, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:154-163. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1369520>

Bu konu yazar tarafından 3-7 Nisan 2019 tarihinde Antalya'da yapılan 27. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde (UNEKO-27) 6 Nisan 2019 tarihinde "Yenidoğan Sarılığı" panelinde "Yenidoğan sarılığında tedavi: Ne zaman ve nasıl?" başlığı altında sunum olarak anlatılmıştır.





# Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığının patogenezi

## *Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*

Ahmet Doğucem Marangoz, Çağdaş Erdoğan

Gönderilme tarihi: 06.11.2019

Kabul tarihi: 19.03.2020

### Özet

İlk olarak on dokuzuncu yüzyılda Charcot tarafından tanımlanan Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), genellikle üç ile beş yıllık bir sağkalım ile seyreden, sürekli ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Motor nöronlarda dejenerasyon ve ölüm ile karakterize olup, kortikal motor hücreler (piramidal ve Betz hücreleri), kortikospinal trakt, ve ön boynuz hücrelerinde belirgin aksonal kayıp görülür. ALS'nin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, patogenezinde pek çok farklı etmenin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Genetik, oksidatif stres, glutamat eksitotoksitesisi, mitokondrial disfonksiyon, aksonal transport bozukluğu, nöroinflamasyon, RNA bozuklukları bunlardan başlıcalarıdır. Yine nörotrofik faktörler, organeller arası trafiğin bozulması, sinyal yollarında bozukluk, metabolik değişiklikler gibi faktörlerin de süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu derlemede ALS hastalığının patogenezi gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Amyotrofik lateral skleroz, patogenezi, etioloji, genetik, mitokondrial bozukluk.

Marangoz AD, Erdoğan Ç. Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığının patogenezi. Pam Tıp Derg 2020;13:477-484.

### Abstract

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), first described by Charcot in the nineteenth century, is a progressive neurodegenerative disease, usually with a three to five-year survival. ALS is characterized by degeneration and death in motor neurons. Cortical motor cells (pyramidal and Betz cells), corticospinal tract and anterior horn cells show prominent axonal loss. Although the etiology of ALS is not known exactly, it is suggested that many different factors play a role in its pathogenesis. Genetics, oxidative stress, glutamate excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, axonal transport disorder, neuroinflammation, RNA disorders are the main ones. Factors such as neurotrophic factors, impaired intercellular traffic, disturbance of signaling pathways and metabolic changes are thought to play a role in the process. In this article, pathogenesis of ALS disease is reviewed.

**Key words:** Amyotrophic lateral sclerosis, pathogenesis, etiology, genetic, mitochondrial dysfunction.

Marangoz AD, Erdoğan Ç. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Pam Med J 2020;13:477-484.

### Giriş

İlk olarak on dokuzuncu yüzyılda Charcot tarafından tanımlanan Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), genellikle üç ile beş yıllık bir sağkalım ile seyreden, sürekli ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Motor nöronlarda dejenerasyon ve ölüm ile karakterize olup, kortikal motor hücreler (piramidal ve Betz hücreleri), kortikospinal trakt, ve ön boynuz hücrelerinde belirgin aksonal kayıp görülür. ALS'nin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, patogenezinde pek çok farklı etmenin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Genetik, oksidatif stres, glutamat eksitotoksitesisi, mitokondrial disfonksiyon, aksonal transport bozukluğu,

nöroinflamasyon, RNA bozuklukları bunlardan başlıcalarıdır. Yine nörotrofik faktörler, organeller arası trafiğin bozulması, sinyal yollarında bozukluk, metabolik değişiklikler gibi faktörlerin de süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar otofaji yollarındaki disfonksiyonun da ALS patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

### Genetik

Tüm ALS vakalarının yaklaşık 10'unu ailesel ALS vakaları oluşturur ve fenotipik ve genetik olarak heterojendir [1]. Genellikle OD kalıtım gösterir. SOD-1 mutasyonu ile olan ilişkisi ilk

kez 1993 yılında ileri sürülmüştür. Sonraki gelişmeler bazı genlerin ALS'ye neden olduğunu (Tablo 1) bazılarının ise ALS riskini arttırdığını

ya da hastalık sürecini etkileyebildiğini (Tablo 2) göstermiştir.

**Tablo 1.** ALS' ye yol açan genler.

Gen	Fonksiyonu	Klinik Fenotip	Epidemiyoloji
ALS2	Hücreyel transport	j-ALS, j-PLS, HSP	<%1 fALS
ANG	RNA metabolizması	ALS, PD	<%1 ALS
C9ORF72	RNA metabolizması	ALS, FTD	%40 fALS, %5-6 sALS
CHMP2B	Hücreyel transport	ALS, FTD	Bilinmiyor
DAO	Glutamaterjik	ALS	<%1 fALS
FUS	DNA/RNA metabolizması	ALS, j-ALS, FTD	%5 fALS, <%1 sALS
hnRNPA1	RNA metabolizması	ALS, FTD, IBMPFD	Bilinmiyor
hnRNPA2B1	RNA metabolizması	ALS, FTD, IBMPFD	Bilinmiyor
OPTN	Protein metabolizması	ALS	<%1 fALS
RFN1	Aksonal büyüme	ALS	<%1 fALS
SETX	DNA/RNA metabolizması	j-ALS	<%1 fALS
SOD1	Oksidatif hasarı önlemek	ALS, FTD, PMA	%20 fALS, %3 sALS
SPG11	Nöronal maturasyon	j-ALS, HSP	Bilinmiyor
SQSTM1	Protein metabolizması	ALS, FTD	<%2 ALS
TAF15	RNA metabolizması	ALS	Bilinmiyor
TATDBP	DNA/RNA metabolizması	ALS, FTD	%3 fALS, %2 sALS
UBQLN2	Protein metabolizması	ALS, FTD	<%2 fALS
VAPB	Hücreyel transport	ALS, PMA	<1 fALS
VCP	Protein metabolizması	ALS, FTD, IBMPFD	%1-2 fALS

ALS, amyotrofik lateral skleroz; fALS, famiyal ALS; FTD, frontotemporal demans; HSP, herediter spastik parapleji; IBMPFD, inklüzyon cisimcikli miyozit, Paget Hastalığı ve frontotemporal demans; j, juvenil; PD, Parkinson Hastalığı; PLS, primer lateral skleroz; PMA, progresif muskuler atrofi; sALS, sporadik ALS

**Tablo 2.** ALS riskini arttıran genler.

Gen	Protein	Moleküler
ALS2	Ataxin-2	RNA metabolizması
CHGB	Chromogranin B	Protein metabolizması
CREST	nBAF, SS18L1	DNA regülasyonu
ELP3	Elongator Protein 3	Aksonal Büyüme
EPHA4	Ephrin A4	Aksonal Büyüme
FIG4	Polifosfoinozid fosfataz	Lipid metabolizması
GRN	Progranulin	Büyüme faktörü
HFE	İnsan hemokromatozis protein	Demir metabolizması
KIFAP3	Kinesin-ilişkili protein 3	Hücreyel transport
NEFH	Nöroflament ağır zincir	Hücre iskeleti
UNC13A	UNC13A protein	Nörotransmisyon
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü	Angiogenez

Süperoksit dismutaz tip 1 (SOD-1) mutasyonu familial ALS'lerin %20'sinde, sporadik ALS'lerin ise %2'sinde gözlenmektedir. SOD1 genindeki mutasyonların bazı ailesel ALS vakalarıyla ilişkili olduğunun keşfi, serbest radikal toksisitesinin ALS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür; çünkü SOD1 proteini, toksik süperoksit radikallerinin, oksijene (O<sub>2</sub>) ve hidrojen peroksite (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dönüşümünü katalize eden bir metalloenzimdir [2]. Genel olarak SOD1 mutasyonunun, proteinin antioksidan işlevini kaybetmesine yol açarak ALS'ye neden olduğu düşünülse de, SOD1 knockout farelerde motor nöron hastalığının gelişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [3]. Yine SOD1 geninde ALS'ye neden olabilen 180'den fazla mutasyon tespit edilmiş olup, bunların çoğunda enzim aktivitesi kısmen de olsa korunmuştur. Dolayısıyla fonksiyon kaybı dışı süreçler de patogeneizde rol oynuyor görünmektedir.

Toksik fonksiyon kazanımı hipotezi bunlardan birisidir [4]. SOD1 proteini, antioksidan aktivitenin yanı sıra pro-oksidan aktivite de içerir. Mutant SOD1'in transjenik farelerde ve insan hücre dizilerinde NADPH oksidazı (Nox) doğrudan uyardığını ve dolayısıyla serbest radikal temizleme görevi bulunduğunu gösteren çalışmaların aksine reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretilmesine neden olduğunu gösteren kanıtlar da vardır [5].

Bir başka hipotez, mutant SOD1'in motor nöronlar için potansiyel olarak toksik protein agregatlarını indüklemesidir [6]. ALS'de, mutant SOD1 proteininin disülfid çapraz bağlı agregatlarının birikimi gösterilmiştir. Ancak bunun ALS'nin patogenezinde bir primer olay mı yoksa hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan ikincil bir durum mu olduğu net değildir.

Kromozom 9p21 üzerindeki C9ORF72 genindeki uzamış tekrar dizileri, klasik ALS, frontotemporal demans (FTD) ve FTD-ALS ile bağlantılıdır. Bu uzamış tekrar dizilerinin, ailesel ALS'nin en yaygın nedenlerinden biri olduğu görülmektedir. Bu durum, Avrupa popülasyonlarındaki vakaların yaklaşık %34'ünü ve Asya popülasyonlarındaki vakaların %2'sini oluşturmaktadır [7]. Ek olarak, Avrupa popülasyonlarında sporadik ALS vakalarının yaklaşık yüzde 5'inde C9ORF72 uzamış tekrar dizileri gözlenmiştir.

C9ORF72 genindeki mutasyon fALS'nin en sık nedenidir. Bu gen, türler arasında yüksek oranda korunan, tam olarak karakteristiği belirlenememiş bir proteini kodlar. Normalde 24'ten az olması gereken heksanükleotid tekrar dizileri, FTD-ALS vakalarında 250-1600 tekrar arasında değişmektedir [8]. Bu mutasyonun nasıl hastalığa yol açtığı net değildir. Heksanükleotid tekrarları 'G-quadruplex' olarak adlandırılan ikincil bir yapı oluşturmak üzere katlanabilen guaninden zengin sekanslardan (GGGGCC) oluşur [9]. Bir hipotez, heksanükleotid tekrar dizisinin ve G-quadruplex formasyonunun, patolojik moleküler değişikliklere yol açan bir kaskadı başlattığı yönündedir. Bunun sonucunda RNA / DNA hibritlerinin ve kusurlu RNA transkriptlerinin oluştuğu ve tam uzunluktaki RNA transkriptlerinin üretiminin azaldığı düşünülmektedir. Kusurlu RNA transkriptleri, nükleolus dahil olmak üzere bir dizi ribonükleoproteinlere bağlanır. Bu durum, nükleolus içindeki esansiyel bir proteinin yanlış bir şekilde konumlanmasına ve hücre canlılığının azalmasına yol açar [10].

Bir başka hipotez uzamış tekrar dizileri içerisinde, tekrar ilişkili non-ATG translasyonun (RAN translasyonu) ortaya çıkmasıdır. Bu durum RNA işleminin çeşitli aşamalarına dahil olan, agregasyona yatkın toksik dipeptid tekrar (DPR) proteinlerinin üretilmesine yol açar. Bu proteinler sitoplazmada toksik agregatlar oluşturur ve ayrıca aksonal transportu bozar [11]. Bir diğer hipotez ise uzamış tekrar dizilerinin, C9orf72 protein düzeylerinin azalmasına neden olarak, gerek RNA süreçlerine gerek mikrogial yanıtın etkilenmesine yol açmasıdır [12].

TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43)'ü kodlayan 1p36.22 kromozomundaki TARDBP genindeki mutasyonlar otozomal dominant ailesel ALS'nin bir diğer nedenidir [13]. Bu mutasyonlar, Avrupa popülasyonlarında ailesel ALS vakalarının yaklaşık yüzde 4'ünü ve Asya popülasyonlarında ailesel ALS vakalarının yüzde 2'sini oluşturmaktadır. Sporadik ALS vakalarının ise %1'ini oluşturmaktadır [7]. Kendisi ALS'nin nadir bir nedeni olsa da TDP-43'ün ALS'lilerin çoğunda görülen ubikitin inklüzyonlarının önemli bir bileşeni olduğu tespit edilmiştir.

16. kromozom üzerindeki 'fused in sarcoma' (FUS) genindeki mutasyonlar, çeşitli etnik

gruplardan çeşitli ailelerde ailesel ALS'yle ilişkilendirilmiştir. Gerek FUS gerek TARDBP, normalde, transkripsiyon regülasyonu, RNA splicing ve RNA transportunda da görev almaları nedeniyle nükleusta bulunurlar. ALS'de fonksiyonlarındaki azalma ve değişimler sonucu RNA işlem sürecinin farklı basamaklarının etkilendiğini ve bu şekilde ALS'ye neden olduklarını düşündüren bulgular vardır. Yine ALS'de bu proteinlerin sitoplazmaya doğru yer değiştirdikleri ve orada toksik agregatlar oluşturularak da patogeneze rol oynadıkları düşünülmektedir [14].

Yukarıda bahsedilen genetik olarak etkinliği görece olarak daha fazla ilişkilendirilmiş genlerin dışında ALS etyopatogenezinde üzerinde durulan çok daha fazla sayıda OD, OR ve Xe bağlı dominant kalıtılan gen bulunmaktadır. (SETX, VAPB, ANG, FIG4, OPTN, VCP, PFN1 gibi) Ancak unutulmamalıdır ki ALS %10 oranında ailesel olarak görülmekle birlikte, %90 oranında sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum genetik sebepler dışında etyopatogeneze farklı çevresel etmenlerin de olduğunu ve farklı mekanizmaların patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir

### **Oksidatif stres**

Yukarıda da bahsedildiği gibi SOD1 mutasyonlarının ALS'ye neden olabileceğinin gösterilmesi oksidatif stresin ALS patogenezinde rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Postmortem çalışmalarda da ALS'de oksidatif stresin rol oynadığını düşündürür bulgular elde edilmiştir. Yine normalde sitoplazmada bulunan, oksidatif stres durumunda çekirdeğe geçerek antioksidan görev yapan Nrf-2'nin de ALS'de azaldığı gösterilmiştir [15].

### **Glutamat eksisitotoksitesisi**

Presinaptik uyarı glutamat ile postinaptik alana taşınır. NMDA ve AMPA gibi reseptörlerini uyararak kalsiyumun hücreye girişi sağlanır. Sinaptik aralıktaki glutamat eksitatör aminoasit transporter (EATT) sistemleri ile uzaklaştırılır. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, kalsiyumun hücrelere daha fazla girişine yol açabilir. Hücre içi kalsiyum artışı sırasıyla, lipid peroksidasyonu, nükleik asit hasarı ve mitokondriyal bozulma yoluyla nöronal hücre ölümüne neden olan bir olay zincirini tetikleyebilir.

ALS'li hastaların beyin omurilik sıvısında artmış glutamat düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu, ve bu BOS örneklerinin hücre kültürlerinde neden olduğu toksisitenin glutamat antagonistleri ile önlenebileceği gösterilmiştir. EAAT-2 düzeyinin ALS'de düşük olabileceği yada non-fonksiyonel formunun ALS'li dokularda öne çıkabileceğini öne sürülmüştür [16].

Glutamat reseptör disfonksiyonu eksitotoksikite hipotezini destekleyen başka bir potansiyel mekanizmadır. ALS'li hastaların spinal motor nöronlarında, bir glutamat AMPA reseptör subüniti olan GLUR2'yi kodlayan mesajcı RNA'da hatalı işleme olduğu tespit edilmiştir. Bu hatalı işleme, defektif AMPA reseptör alt tipi aracılığıyla kalsiyum iyonlarına artan geçirgenliğe sebep olabilir ve nöronal ölüme yol açan bir dizi olayı tetikleyebilir [17].

### **Mitokondriyal disfonksiyon**

Mitokondriler ATP sentezlenirken solunum zincirinde bazı elektronlar normalden sapar ve ROS oluşur. Bunlar SOD gibi çeşitli sistemler ile temizlenir. Kalsiyum artarsa oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezi ve buna bağlı olarak ROS üretimi de artar. Dolayısıyla artmış kalsiyum ya hücre dışına pompalanır ya da depolanarak tamponlanır. Bu depolama mitokondri kapasitesini aşarsa mitokondrinin iç membranları arası potansiyel farkı kaybolur ve ATP sentezi durur [18].

Transgenik mutant SOD1 fare modelinde, mitokondriyal disfonksiyonun, motor nöron hasarının diğer bulgularından önce hastalığın çok daha erken evrelerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. ALS'de mitokondrilerde şişme ve vakuolizasyon saptanır. TDP-43'ün solunum zinciri kompleksini etkileyebileceği, C9ORF72'nin de mitokondriyal disfonksiyona yol açabileceği gösterilmiştir [19].

### **Aksonal transport**

Hasarlı motor nöronlar içinde bulunan hücre içi nörofilament inklüzyonları, ALS patogenezinde üzerinde durulan bir diğer mekanizmadır. Nörofilamentler, motor nöronlar tarafından yüksek seviyelerde eksprese edilen bir ara filament türüdür. Normalde hücre şeklini sürdürmede ve aksonal transportta hayati roller üstlenen yapısal elemanlar olarak işlev görürler. Bozulmuş nörofilamentler aksonal transportu bozabilir ve aksonal strangülasyona



neden olabilir [20]. ALS'nin sporadik ve ailesel formlarında, nörofilament ağır subünitinde mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. ALS hastalarının spinal motor nöronlarında hafif subünit mRNA düzeylerinde de azalma saptanmıştır. Transgenik farelerde, nörofilament subünitlerinin aşırı ekspresyonu veya delesyonunun, ALS hastalarında görülenlere benzer şekilde motor nöron dejenerasyonu ve aksonal şişme ile sonuçlandığı gösterilmiştir [21].

Sporadik ALS'li hastaların nöronal inklüzyonlarındaki nörofilamentler ile bir ara filament olan periferin'in ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Transgenik farelerde periferin aşırı ekspresyonunun, motor aksonların dejenerasyonu ile ilişkili olduğu ve inflamatuvar sitokinlerin, periferin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu, periferin ile etkileşim yoluyla inflamasyon ve ALS arasında bağlantı olduğunu ileri sürmektedir [22].

Aksonal transportun inhibisyonu da, motor nöron dejenerasyonunun bir sebebi olabilir. Dynactin/dynein kompleksi mikrotubullerin gövdeye yakın negatif ucuna doğru taşıma yapar. Dynactin mutasyonlarının fare modellerinde motor nöron hastalığına yol açabildiği bildirilmiştir [23].

### **Nöroinflamasyon ve gliaların rolü**

Astrositler salgıladıkları BDNF, GDNF, CNTF, VEGF gibi faktörler aracılığı ile nöronlar üzerine trofik etki gösterirler. Ayrıca EAAT-2 ve nöronal GluR2 subünit düzeyini etkileyerek nöronal differansiasyonu tetiklerler. ALS'de oligodendrosit prekürsörlerinin farklılaşması bozulur ve aksonal destek azalır. Mikroglialar MSS'nin immunmodulatör hücreleridir. Mikroglia hücreleri bir kez aktive edildiklerinde, nitrik oksit, oksijen radikalleri, sitokinler ve glutamatın da dahil olduğu, motor nöron hücresinin ölümüne yol açan diğer faktörleri de içeren bir dizi yolağı tetiklerler. Birçok çalışma, inflamatuvar süreçlerin ALS hastalığı progresyonunda ve nöronal ölümden etkili olduğunu göstermiştir. Ve çalışmalar, mikroglial aktivasyonun mutant SOD1 proteini yada C9ORF72 mutasyonu tarafından tetiklendiğini ve nörodejenerasyona sebep olduğunu göstermektedir [24].

### **RNA bozuklukları**

Son dönemdeki çalışmalar, bozulmuş RNA işleme ve anormal protein agregatlarının, ALS patogenezi major bir rol oynadığını göstermektedir. TDP-43 ve FUS mutasyonlarında çekirdekte RNA transkripsiyonunun splicing aşamaları etkilenmekte, sitoplazmaya yer değiştirme ile sitoplazmik agregatlar oluşmakta ve bunlar stres granüllerini etkilemektedir. Ayrıca burada translasyon ve transport basamakları da etkilenmektedir [25].

C9ORF72 mutasyonları sonucu çekirdekte RNA foci oluşmakta ve biyogenez splicing etkilenmektedir. Sitoplazmada dipeptid tekrar (DPR) agregatları oluşmakta ve çekirdeğe protein import-exportu da etkilenmektedir [26].

### **Otofaji yollarındaki disfonksiyon**

Nöronlar, çoğu hücre tipi gibi, hücre homeostazı koruyan yapısal otofaji aktivitesi sergilerler [27, 28]. Motor nöronlar son derece özelleşmiş nöron çeşitleridir ve ALS patolojisinde en fazla etkilenen hücre tipi olarak görülmektedirler [29]. Kaslara projekte olan uzun aksonlarıyla en elonge olmuş ve polarize memeli hücreleridir. Sıradışı morfolojilerinin yanında, motor nöronların rejenerasyon olma yetenekleri oldukça düşüktür ve mitotik aktivite göstermezler. Ki bu durum, yanlış katlanmış proteinler veya hasarlı mitokondri gibi işlevsiz hale gelen hücre bileşenleri uzaklaştırarak hücre homeostazı sağlamak ve hücre ölümünü önlemek için oldukça önemlidir [30, 31].

Nöronal otofaji, kararlı durum koşullarında koruyucu bir işleve sahiptir. Farelerde, santral sinir sisteminde otofaji için gerekli olan Atg5 ve Atg7 gibi genlerin kaybının, ubiquitinden zengin sitoplazmik inklüzyonların yaygın birikimi ile karakterize bir nörodejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir [32, 33]. Otofajinin ALS patofizyolojisinde rol oynadığının en önemli bulgularından biri, ALS hastalarının spinal kord nöronlarının sitoplazmasında otofagozom birikimlerinin gösterilmesidir [34].

ALS'nin bugüne kadarki patofizyolojik mekanizmalarına dair çoğu anlayış, hastalığın hayvan modellerinin incelenmesi ile elde edilmiştir. Bunlar arasında, mutant SOD1 fare modelleri üzerinde durulmuş ve bu konuda

çok sayıda çalışma yapılmıştır [35-39]. Murin mutant SOD1 modellerinde, mTOR aktivitesinde azalmaya ek olarak, Atg8-homologlarının görselleştirilmesi yoluyla otofagozom oluşumunda artış olduğu gösterilmiştir [40-42]. SOD1G93A fare modelinde, otofagozomlardaki artışla eş zamanlı olarak, p62 (otofaji reseptörünün komponenti) düzeylerinde de bir artış genellikle gözlenmiştir [43, 44]. Ayrıca, transkripsiyonel faktör TFEB'de (otofajik ve lizozomal biyogenez genlerinin ekspresyonunun düzenleyicisi) ve otofagozom maturasyonunda görev alan Beclin1'de de bir artış gözlenmiştir [45].

Genel olarak bakıldığında, bu parametreler otofajik yolların aktivasyonuna işaret etmektedir. Ancak, bu aktivite, ALS hastalığının seyri sırasında lizozomal aktivitenin giderek artan yetersizliğine bağlı olarak protein agregatları ve hasarlı mitokondriler dahil ALS'de görülen işlevsiz hale gelmiş hücresel bileşenlerin uzaklaştırılmasında ve otofaji-kargolarının degradasyonunda yetersiz kalmaktadır [44, 46].

Bu mekanizmaların hiçbiri ALS patogenezi tek başına aydınlatamamaktadır. Dolayısıyla bunların ve daha birçok mekanizmanın birlikte ya da sebep sonuç ilişkisi içerisinde farklı kombinasyonlar halinde patogeneze rol oynadığı düşünülebilir. Net olan tek şey sonuçta aksonal kaybın meydana geldiği ve hastalığın bir merkezden başlayarak çevreye yayılım gösterdiğidir. Bu prion benzeri bir yayılım paterni açısından dikkat çekicidir. TDP-43 ve FUS gibi proteinler, agregasyona yatkınlık yaratan prion benzeri alanlara sahiptirler. Normalde, stres yanıtı olarak RNA'dan, protein sentezini düzenlemeye yardımcı olan geçici yapılar olan stres granüllerinin sentezlenmesinde işlev görürler. Bu proteinlerin prion benzeri alanlarındaki mutasyonlar, proteinlerin degradasyona dirençli olan stres granüllerine dönüşümünü arttırabilir ve devamında anormal RNA bağlayıcı proteinlerin self-agregasyonuna yol açabilir. Bunun sonucunda da sitoplazmik inklüzyonlar ortaya çıkar.

Sonuç olarak, genetik ve çevresel risk faktörlerine sahip, karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olan ALS'nin patogenezi şu an için tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

Hastalığın patogenezi daha iyi anlamak ve daha etkili tedavilere geçmek için ALS ile ilgili sorulara multidisipliner bütünsel bir yaklaşım gerekmektedir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:623-627. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.224501>
2. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62. <https://doi.org/10.1038/362059a0>
3. Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK, et al. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nat Genet* 1996;13:43-47. <https://doi.org/10.1038/ng0596-43>
4. Gurney ME. Transgenic animal models of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1997;244:15-20. <https://doi.org/10.1007/bf03160575>
5. Boillee S, Cleveland DW. Revisiting oxidative damage in ALS: microglia, Nox, and mutant SOD1. *J Clin Invest* 2008;118:474-478. <https://doi.org/10.1172/JCI34613>
6. Durham HD, Roy J, Dong L, Figlewicz DA. Aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase proteins in a culture model of ALS. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:523-530. <https://doi.org/10.1097/00005072-199705000-00008>
7. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:540-549. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018>
8. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>
9. Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, et al. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. *Nature* 2014;507:195-200. <https://doi.org/10.1038/nature13124>
10. Zhang K, Donnelly CJ, Haeusler AR, et al. The C9orf72 repeat expansion disrupts nucleocytoplasmic transport. *Nature* 2015;525:56-61. <https://doi.org/10.1038/nature14973>

11. Kwon I, Xiang S, Kato M, et al. Poly-dipeptides encoded by the C9orf72 repeats bind nucleoli, impede RNA biogenesis, and kill cells. *Science* 2014;345:1139-1145. <https://doi.org/10.1126/science.1254917>
12. Waite AJ, Baumer D, East S, et al. Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiol Aging* 2014;35:1779.e5-1779.e13. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016>
13. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008;319:1668-1672. <https://doi.org/10.1126/science.1154584>
14. Kwiatkowski TJJ, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323:1205-1208. <https://doi.org/10.1126/science.1166066>
15. Calkins MJ, Johnson DA, Townsend JA, et al. The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:497-508. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2242>
16. Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990;28:18-25. <https://doi.org/10.1002/ana.410280106>
17. Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S. Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. *Nature* 2004;427:801. <https://doi.org/10.1038/427801a>
18. Tadic V, Prell T, Lautenschlaeger J, Grosskreutz J. The ER mitochondria calcium cycle and ER stress response as therapeutic targets in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Neurosci* 2014;30:147. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00147>
19. Liu J, Lillo C, Jonsson PA, et al. Toxicity of familial ALS-linked SOD1 mutants from selective recruitment to spinal mitochondria. *Neuron* 2004;43:5-17. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.016>
20. Kepp KP. Genotype-property patient-phenotype relations suggest that proteome exhaustion can cause amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2015;10:e0118649. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118649>
21. Mizusawa H, Matsumoto S, Yen SH, Hirano A, Rojas-Corona RR, Donnenfeld H. Focal accumulation of phosphorylated neurofilaments within anterior horn cell in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1989;79:37-43. <https://doi.org/10.1007/bf00308955>
22. Sterneck E, Kaplan DR, Johnson PF. Interleukin-6 induces expression of peripherin and cooperates with Trk receptor signaling to promote neuronal differentiation in PC12 cells. *J Neurochem* 1996;67:1365-1374. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67041365.x>
23. Munch C, Sedlmeier R, Meyer T, et al. Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS. *Neurology* 2004;63:724-726. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000134608.83927.b1>
24. Geloso MC, Corvino V, Marchese E, et al. The dual role of microglia in ALS: mechanisms and therapeutic approaches. *Front Aging Neurosci* 2017;25:242. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00242>
25. Ito D, Suzuki N. Conjoint pathologic cascades mediated by ALS/FTLD-U linked RNA-binding proteins TDP-43 and FUS. *Neurology* 2011;77:1636-1643. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182343365>
26. Zhou Q, Lehmer C, Michaelsen M, et al. Antibodies inhibit transmission and aggregation of C9orf72 poly-GA dipeptide repeat proteins. *EMBO Mol Med* 2017;9:687-702. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607054>
27. Son JH, Shim JH, Kim KH, Ha JY, Han JY. Neuronal autophagy and neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med* 2012;44:89-98. <https://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.2.031>
28. Benito-Cuesta I, Diez H, Ordonez L, Wandosell F. Assessment of autophagy in neurons and brain tissue. *Cells* 2017;6:25. <https://doi.org/10.3390/cells6030025>
29. Valenzuela V, Nassif M, Hetz C. Unraveling the role of motoneuron autophagy in ALS. *Autophagy* 2018;14:733-737. <https://dx.doi.org/10.1080/2F15548627.2018.1432327>
30. Ciechanover A, Kwon YT. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med* 2015;47:147. <https://doi.org/10.1038/emmm.2014.117>
31. Kanning KC, Kaplan A, Henderson CE. Motor neuron diversity in development and disease. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:409-440. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135722>
32. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 2006;441:880-884. <https://doi.org/10.1038/nature04723>
33. Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006;441:885-889. <https://doi.org/10.1038/nature04724>
34. Sasaki S. Autophagy in spinal cord motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:349-359. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182160690>

35. Beltran S, Nassif M, Vicencio E, et al. Network approach identifies pacer as an autophagy protein involved in ALS pathogenesis. *Mol Neurodegener* 2019;14:14. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0313-9>
36. Rudnick ND, Griffey CJ, Guarnieri P, et al. Distinct roles for motor neuron autophagy early and late in the SOD1(G93A) mouse model of ALS. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:8294-8303. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704294114>
37. Nassif M, Valenzuela V, Rojas-Rivera D, et al. Pathogenic role of BECN1/Beclin 1 in the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy* 2014;10:1256-1271. <https://dx.doi.org/10.4161/auto.28784>
38. Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, et al. Systemic overexpression of SQSTM1/p62 accelerates disease onset in a SOD1(H46R)-expressing ALS mouse model. *Mol Brain* 2018;11:30. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0373-8>
39. Li J, Song M, Moh S, Kim H, Kim DH. Cytoplasmic restriction of mutated SOD1 impairs the DNA repair process in spinal cord neurons. *Cells* 2019;8:1502. <https://doi.org/10.3390/cells8121502>
40. Morimoto N, Nagai M, Ohta Y, et al. Increased autophagy in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Brain Res* 2007;1167:112-117. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.06.045>
41. Hetz C, Thielen P, Matus S, et al. XBP-1 deficiency in the nervous system protects against amyotrophic lateral sclerosis by increasing autophagy. *Genes Dev* 2009;23:2294-2306. <https://doi.org/10.1101/gad.1830709>
42. Saxena S, Roselli F, Singh K, et al. Neuroprotection through excitability and mTOR required in ALS motoneurons to delay disease and extend survival. *Neuron* 2013;80:80-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.027>
43. Gal J, Strom AL, Kilty R, Zhang F, Zhu H. p62 accumulates and enhances aggregate formation in model systems of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* 2007;282:11068-11077. <https://doi.org/10.1074/jbc.M608787200>
44. An T, Shi P, Duan W, et al. Oxidative stress and autophagic alteration in brainstem of SOD1-G93A mouse model of ALS. *Mol Neurobiol* 2014;49:1435-1448. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8623-3>
45. Settembre C, Ballabio A. TFEB regulates autophagy: an integrated coordination of cellular degradation and recycling processes. *Autophagy* 2011;7:1379-1381. <https://doi.org/10.4161/auto.7.11.17166>
46. Xie Y, Zhou B, Lin MY, Wang S, Foust KD, Sheng ZH. Endolysosomal deficits augment mitochondria pathology in spinal motor neurons of asymptomatic fALS mice. *Neuron* 2015;87:355-370. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.026>

# İnfertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi "hakkında" Multidisipliner çalışmalarda dikkat edilmesi gereken noktalar

Erkan Alataş

Gönderilme tarihi: 30.01.2020

Kabul tarihi: 14.02.2020

Sayın Editör;

Ocak 2020 sayısında yer alan 'İnfertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi (Pam Med J 2020;13:149-154)' başlıklı makaleyi ilgi ile okudum [1]. Aynı konuda benzer bir çalışmayı yaklaşık 25 yıl önce kadın doğum ve mikrobiyoloji ortak çalışması şeklinde yayınladığımız için sonuçları karşılaştırmak istedim [2]. Bizim çalışmamızda akıntı şikayeti olan hastalarda *C. Trachomatis* dağılımı %6 civarında bulunmuş ancak ülkemizde başka çalışmalarda %34'e varan oranlar tespit edildiğini bildirmiştik. İlgili yazıda da yazarlar benzer şekilde infertil hastalarda %4,8 antiklamidyal antikor oranı tespit etmişler ve literatürde %71'e varan oranlar bildirmişlerdir. Bu bulguların ışığında klamidyal antikor taramasının ne kadar önemli olduğuna yönelik farkındalık açısından yayınlanan makalenin önemli bir rol oynadığını belirtmek isterim.

Bu yazıyla ilgili ayrıca bazı temel metodolojik farklılıklar dikkati çekmektedir. Araştırmanın Atatürk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapıldığı bildirilmiştir. Ancak çalışmanın hangi yıllar arasında ve ne kadar süre ile ve hangi ortaklarla yapıldığı makalede tespit edilememektedir. Jinekoloji polikliniğinde hasta muayene edilmesi, fertil- infertil triajının yapılması, endoservikal sürüntü örneğinin alınması ve anket uygulanması için hem hasta onamına hem de çalışmayı yürüten klinisyenlerin çalışma ve etik onaya ihtiyaçları vardır. Ancak ne böyle bir çalışma etik onayı, ne de katkı veren klinik araştırmacılarla ilgili bilgi makalede bulunmamıştır. Ayrıca çalışmanın yapıldığı yerden farklı bir üniversiteden yeni etik onay alındığı belirtilmiştir.

Makale bu haliyle verilerinin izinsiz kullanımı veya derlenmesi gibi bir yanlış değerlendirmeye

maruz kalabilir. Bu kadar emek verilmiş bir araştırmanın makaleye dönüşürken hiç hak etmediği durumlara düşmemesi için, hem eserin, hem eser sahiplerinin hem de bilimsel alanda giderek yükselen bir derginin zarar görmemesi açısından yukarıda dikkat çekilen unsurların açıklanması ve düzeltilmesinin herkesin yararına olduğunu dikkatlerinize sunmak isterim.

## Kaynaklar

1. Felek R. İnfertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi. 2020;13:149-154. <https://dx.doi.org/10.31362/patd.529170>
2. Tekin B, Bolatlı T, Alataş E, Şengül M, Akgün Y. Vajinal akıntılı kadınlarda, *Neisseria gonorrhoeae* ve *chlamydia trachomatis* antijenlerinin EIA yöntemiyle araştırılması. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1994;16:33-40.



# İnfertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi "yazarın yanıtı"

Rasih Felek

Gönderilme tarihi: 30.01.2020

Kabul tarihi: 14.02.2020

Sayın Editör;

"İnfertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi" başlıklı makalemlle ilgili katkısı ve eleştirileri için sayın yazara teşekkür ederim [1, 2].

Ülkemizde klamidy enfeksiyonlarının yaygınlığı ve komplikasyonları hakkında 30 yılı aşkın süredir raporlar yayınlanmaktadır. Sunulan makalede, mevcut literatüre internet üzerinden yapılan taramalardan ulaşılabilmektedir. Bu sorunun aşılması için ülkemize son yıllarda Ulakbim TR-Dizin, bu konuda yoğun veri kataloglaması yapmakta, bilimsel taramalara açmaktadır. Sunulan makalede sadece infertil hastalara ait *Chlamydia trachomatis* antijen ve antikor araştırması alınmış, bu konudaki kaynakların kullanılmasına özen gösterilmiştir. Ayrıca, rutin pratik işlemlerde, tüp bebek tedavisi rutininde, klamidy antikorları taramasının rutin yapılmaması nedeni ile bu araştırma verilerinin önemli olduğu düşüncesindeyim.

Ülkemizde yapılan tıpta uzmanlık tezleri verilerinin, süreye bakılmaksızın bilimsel alanda paylaşılması, ilgili konuda yeni araştırmaların planlanması (güç analizi gibi) açısından yararlıdır. Sunulan araştırmanın özü, 1995 yılında Atatürk Üniversitesi kurumunda yapılmış olan tıpta uzmanlık tez çalışmasıdır [3]. Bu araştırmaya ait bilimsel kongre sunumu yine araştırmada bulunan klinik mikrobiyolog ve kadın doğum uzmanları ile birlikte 1995 yılında Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur [4]. Poster verileri zamanına ait veriler olup, günümüzden 25 sene önceye aittir, güncel değildir [4]. Çalışma verilerinin toplandığı döneme ait etik görüş ve yaklaşım; tez raporunda da belirtildiği şekilde, "iyi klinik uygulamalar" altyapısındadır. "İyi klinik uygulamalar" klavuzu, sunulan araştırmanın yapılmasından sonra, 15 Temmuz 2014 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı

tarafından yayınlanmıştır [5]. Sunulan makalede ise, 1995 yılında analizi tamamlanmış olan veriler, retrospektif olarak ele alınmış ve güncel veriler ile karşılaştırılarak okuyucuya aktarılmıştır. Bu nedenle etik kurul görüşü başvurusu yazarın halen çalışmakta olduğu kurum üzerinden yapılmış, verilerin dönemsel analizinin sunulmasına ait görüş alınmıştır (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.02.2019 tarih ve 70904504/67 sayısı ile "sakınca" olmadığına dair görüş bildirilmiştir).

Sonuç olarak, ülkemizdeki bilimsel verilerin etik kurallar dahilinde yapılması, bu verilerin ulaşılabilir olmasının önemli olduğunu düşünmekteyim.

## Kaynaklar

1. Felek R. İnfertil kadınlarda *chlamydia trachomatis* seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi. 2020;13:149-154. <https://dx.doi.org/10.31362/patd.529170>
2. Tekin B, Bolatlı T, Alataş E, Şengül M, Akgün Y. Vajinal akıntılı kadınlarda, *Neisseria gonorrhoeae* ve *chlamydia trachomatis* antijenlerinin EIA yöntemiyle araştırılması. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1994;16:33-40.
3. Felek R. İnfertil hastalarda chlamydial antijen ve Ig G seropozitiflik üzerine bir araştırma. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yök Tez No:40213, 1995.
4. Felek R, Tuncel E, Aktaş O, Küçüközkan T. Erzurum'da fertil ve infertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* serovarları. 5. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı: Klamidyalar ve Klamidy Enfeksiyonları, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:23;8:02, 1995;P70.
5. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi klinik uygulamaları klavuzu. Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/b607e1a453003.pdf>. Erişim tarihi 15.07.2014

## Erken puberte açısından değerlendirilen obez ve obez olmayan kız çocuklarının klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin karşılaştırılması

### Comparison of clinical, laboratory and radiological data of obese and non-obese girls evaluated for precocious puberty

Deniz Özalp Kızılay, Hale Ünver Tuhan

Gönderilme tarihi:25.12.2019

Kabul tarihi:16.04.2020

#### Özet

**Amaç:** Erken puberte (EP) etiyojisinde, genetik faktörler sorumlu tutulsa da beslenme ve çevresel faktörler de suçlanmaktadır. Kızlarda EP ile obezite prevalansının artması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Fazla kilolu ve obez çocukların, genellikle büyümede ve seksüel olgunlaşmada hızlanma ile birlikte ileri kemik yaşına (KY) sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, meme gelişimi ile başvuran ve EP açısından tetkik edilen obez ve obez olmayan kız çocuklarının klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 3-8 yaş aralığında, meme dokusu nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine başvuran ve EP ayırıcı tanısı için gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarı testi yapılan 50 obez ve fazla kilolu, 50 normal kilolu kız olgu alındı. Olguların takvim yaşı (TY), vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS, KY, KY-TY farkı ( $\Delta$ KY-TY), bazal ve uyarılmış folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol, pik LH/FSH oranı, pelvik ultrasonografi ile ultrasonla değerlendirilen uterus uzun çapı, uterus ve over volümleri kaydedildi.

**Bulgular:** Obez ve fazla kilolu olguların, boy SDS ve  $\Delta$ KY-TY değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,02$ ), KY istatistiksel olarak anlamlıya yakın yüksek bulundu ( $p=0,05$ ). Obez olmayan olgularda bazal FSH değeri anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,03$ ). GnRH test yanıtlarında, Santral EP (SEP) tanı oranı obez olmayan olgularda (%26), obez olgulara (%16) göre daha yüksek saptandı, iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Obez olgularda, Boy SDS ve  $\Delta$ KY-TY değerlerini daha yüksek ancak SEP tanı oranını düşük saptadık. Obez kızlarda kompensatuar hiperinsülinemi, insülin direnci, endokrin bozucular ve androjenler gibi alta yatan mekanizmalar, KY ilerlemesine ve pubertal karakteristik değişikliklere katkıda bulunarak SEP öngörüsünde yanıltıcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Erken puberte, kız çocuk, obezite.

Özalp Kızılay D, Ünver Tuhan H. Erken puberte açısından değerlendirilen obez ve obez olmayan kız çocuklarının klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin karşılaştırılması. Pam Tıp Derg 2020;13:487-494.

#### Abstract

**Purpose:** Although genetic factors are responsible for the etiology of precocious puberty (PP), nutrition and environmental factors are also blamed. A correlation between PP and prevalence of obesity have been shown in girls. Overweight and obese children generally have advanced bone age (BA) with accelerated growth and sexual maturation. We aimed to investigate the differences in terms of clinical, laboratory and radiological findings between obese and non-obese girls who presented with breast development and were examined for PP.

**Materials and methods:** Fifty overweight and obese and fifty normal weight girls (3-8 years of age) who were admitted to the pediatric endocrine clinic for breast development and investigated for PP were included. Chronological age (CA), body weight standard deviation score (SDS), height SDS, BA, BA-CA difference ( $\Delta$ BA-CA), basal and stimulated follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol and peak LH/FSH ratio were recorded. Uterine long diameter, uterine and ovarian volumes were evaluated by pelvic ultrasonography.

**Results:** Height SDS and  $\Delta$ BA-CA of obese subjects were found statistically higher ( $p=0.001$ ,  $p=0.02$  respectively). BA was almost significantly higher ( $p=0.05$ ). Baseline FSH were higher in non-obese subjects ( $p=0.03$ ). There was no difference between the groups in GnRH test. 16% obese and 26% non-obese subjects were diagnosed as central PP (CPP).

**Conclusion:** Despite higher height SDS and  $\Delta$ BA-CA values, the rate of CPP was low in obese group. Underlying mechanisms such as compensatory hyperinsulinemia, insulin resistance, endocrine disruptors and androgens

may contribute to bone age progression and pubertal characteristic changes. Those can be misleading for CPP predicting.

**Key words:** Precocious puberty, girl child, obesity.

Özalp Kızılay D, Ünver Tuhan H. Comparison of clinical, laboratory and radiological data of obese and non-obese girls evaluated for precocious puberty Pam Med J 2020;13:487-494.

## Giriş

Erken puberte (EP), sekonder cinsiyet karakterlerinin toplum ortalamasına göre erken gelişimi ile karakterizedir. Santral erken puberte (SEP) ve periferik erken puberte (PEP) olarak sınıflandırılabilir [1]. Kızlarda EP sekiz yaşından önce meme gelişiminin başlangıcı ile karakterizedir [2]. SEP, hipotalamo-pitüiter-gonadal (HPG) aksın erken aktivasyonundan kaynaklanır ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile uyarılan gonadal fonksiyon ile başlar. Erken puberte, erken ve hızlı iskelet gelişimi ve epifizlerin erken kapanması ile çocukların nihai boylarının genetik potansiyeline göre daha kısa olmasına yol açmaktadır [3]. Erken puberte etiolojisinde primer olarak genetik faktörler sorumlu tutulsa da beslenme durumu, obezite ve endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma gibi çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir [4].

Çocukluk döneminde obezite son yıllarda önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezite, pubertal hormonlarda değişiklik ve puberte başlangıcı gibi pubertal gelişimin birçok yönünü etkileyebilir [5]. Fazla kilolu ve obez çocukların, genellikle büyümede ve seksüel olgunlaşmada hızlanma ile birlikte ileri kemik yaşına (KY) sahip olduğu bildirilmiştir [6]. Son zamanlardaki veriler, ergenlik gelişiminin erken zamanlaması veya daha hızlı ilerlemesinin, daha yüksek vücut kütle indeksi (VKİ) ile ilişkili olduğunu, ayrıca bu bireylerin ergenlik ve erişkinlik döneminde daha fazla kilo alma riski ile karşı karşıya olduklarını göstermektedir [7]. Adipozite, SEP başlangıcının metabolik bir bekçisi olarak düşünülmektedir ve GnRH puls üreticinin erken aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir [4].

Araştırmalar, ergenlik çağının daha erken başlaması ile kızlarda obezite prevalansının artması arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [8]. Bununla birlikte, EP ile kızlarda obezite arasındaki ilişkiler halen net değildir. Çalışmamızda, meme dokusu nedeniyle çocuk endokrin kliniğine başvuran ve

EP açısından tetkik edilen obez ve obez olmayan kız çocuklarının klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi çocuk endokrin polikliniğine, izole meme gelişimi nedeniyle başvuran ve çocuk endokrin uzmanı tarafından yapılan fizik muayenede meme gelişimi Tanner evre 2 olarak değerlendirilen [9], EP ayırıcı tanısı için GnRH uyarı testi endikasyonu konulan 50 fazla kilolu ve obez, 50 normal kilolu, 3-8 yaş aralığındaki kız olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışma, hastaların dosya kayıtlarının geriye yönelik incelenmesi ile yapıldı. Çalışma protokolü, Behçet Uz Çocuk Hastanesi Tıbbi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu kapsamında yapıldı.

Dosya kayıtlarından, hastaların başvuru sırasındaki takvim yaşı (TY), vücut ağırlığı (VA), VA standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS, VKİ SDS, KY, KY TY farkı ( $\Delta$ KY-TY), bazal ve GnRH uyarı testi ile uyarılmış zirve folikül stimülan hormon (FSH), LH, E2, pik LH/FSH oranı, pelvik ultrasonografi ile değerlendirilen uterus uzun çapı, uterus ve over volümleri kaydedildi. Lipomasti olarak değerlendirilen hastalar, dosya kayıtlarında eksik veri saptanan olgular, meme gelişimine pubik ve/veya aksiller kıllanmanın eşlik ettiği olgular, genetik ya da hormonal (hipotiroidi, cushing vs) nedenlere bağlı obezitesi olan, kronik hastalığı ve/veya ilaç kullanımı olan, laboratuvar veya radyolojik olarak karaciğer, renal, tiroid, adrenal patolojilere bağlı PEP tanısı alan veya hipofizer ya da intrakraniyal patolojilere bağlı organik SEP tanısı alan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Antropometrik ölçümler sabah aç karnına ve ölçümü yapılan çocuğun ayakta durduğu halde yapıldı. Hastaların boyları 0,1 cm ölçme hassasiyetine sahip Harpenden stadiometresi (Holtain Limited, Crymych, Dyfed, U.K) ile, VA'ları 0,1 kg hassasiyetle ölçen SECA (isim olup, açılımı

yoktur) (GMBH & CO KG Hamburg, Germany) tartısı ile değerlendirildi. VKİ; VA(kg) / Boy(m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı [10]. VA SDS, boy SDS ve VKİ SDS değerleri Olcay Neyzi verileri kullanılarak hesaplandı. VKİ'i 85-95 persantil arasında olan olgular fazla kilolu, >95<sup>p</sup> olan olgular obez olarak kabul edildi [11]. FSH ve LH değerleri immünokemiluminesans (ICMA) yöntemi ile ölçülmüştür. KY değerlendirmesi, sol el bilek grafisi ile Greulich ve Pyle atlasına göre değerlendirilmiştir [12]. Pubertal evreleme, inspeksiyon ve palpasyon ile pediatrik endokrinolog tarafından Marshall ve Tanner yöntemine göre yapılmıştır [9]. GnRH uyarı testi endikasyonları, meme gelişimi ile birlikte KY/TY > 1 olması, Bazal LH > 0,1 mIU/mL, E2 > 12 pg/mL ve/veya pelvik ultrasonografi bulguları pubertal (Uterus hacmi > 2 mL / uterus uzun aksı > 34 mm, over hacmi > 2 mL) olması idi. GnRH uyarı testi, saat 08-10:00 aralığında, 2,5 µg/kg (en yüksek 100 µg) LHRH'nın (LHRH Ferring ampul, Ferring İlaç San. ve Tic. Ltd.) intravenöz verilmesini takiben 30. ve 60. dakikada venöz kan alınarak yapılmıştır. Bazal LH değeri > 1,1 IU/L [13] veya GnRH testi ile elde edilen pik LH > 5 IU/L olan olgular SEP olarak değerlendirildi. [14].

İstatistiksel analiz SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin homojen dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılımlarda Student t testi (ortalama değer ± standart sapma), normal dağılmayanlarda Mann-Whitney U testi (ortanca değer / minimum-maksimum) ve grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 50 obez ve fazla kilolu, 50 normal kilolu toplam 100 kız olgunun verileri kaydedildi. Olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri Tablo 1' de sunulmuştur.

Obez olgular 3,1-8 yaş aralığında iken, normal kilolu olgular 3,7-8 yaş aralığında idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,8$ ). Gruplar, antropometrik veriler açısından karşılaştırıldığında, beklenildiği gibi, obez grubun ağırlık SDS, VKİ SDS ve VKİ persantil düzeyleri anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Obez grubun ayrıca boy SDS ortalaması da normal kilolu gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla,  $1,4\pm 1,1$  ve  $0,74\pm 0,9$ ,  $p=0,001$ ). Obez hastaların ortanca KY'si 8,5 (2,5-11) yıl, obez olmayan hastaların da 7,8 (2,2-11) yıl idi. Obez grupta, normal kilolu gruba göre KY'yi istatistiksel olarak anlamlıya yakın ileri saptandı ( $p=0,05$ ). Obez grupta  $\Delta$ KY-TY istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0,001$ ).

Gruplar, laboratuvar değişkenleri açısından karşılaştırıldığında bazal FSH normal kilolu grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,03$ ). Gruplar arasında bazal LH, bazal E2, uyarılmış pik LH ve pik LH/FSH oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Ultrasonografik değerlendirme sonucunda, iki grup arasında uterus uzun çapı ölçümü ve uterus, sağ over ve sol over hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

SEP tanısı alan olguların sayısı normal kilolu grupta, obez gruba göre daha yüksek oranda saptandı [sırasıyla, 13 olgu (%26) ve 8 olgu (%16)], iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,22$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Obez ve obez olmayan kız çocuklarının klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin değerlendirilmesi.

Değişkenler	Obez ve Fazla Kilolu Grup n=50	Normal Kilolu Grup n=50	p değeri
Takvim Yaşı (yıl)	7,2 (3,1-8)	7 (3,7-8)	0,8 <sup>a</sup>
Ağırlık SDS	2,2±0,8	0,4±0,6	<0,001 <sup>b</sup>
Boy SDS	1,4±1,1	0,74±0,9	0,001 <sup>b</sup>
VKİ SDS	1,9±0,6	0,1±0,7	<0,001 <sup>b</sup>
VKİ Persantil	97 (85-99,9)	60 (8,9-84,7)	<0,001 <sup>a</sup>
Bazal FSH	1,58 (0,35-12)	2 (0,47-6,4)	0,03 <sup>a</sup>
Bazal LH	0,1 (0,1-1,8)	0,1 (0,1-0,6)	0,88 <sup>a</sup>
Bazal E2	5 (4,3-46,9)	5 (5-92)	0,67 <sup>a</sup>
Uyarılmış pik LH	2,94 (0,7-13,2)	2,95 (0,5-16,9)	0,35 <sup>a</sup>
Pik LH/FSH oranı	0,22 (0,08-1,4)	0,25 (0,03-1,5)	0,35 <sup>a</sup>
Kemik Yaşı (yıl)	8,5 (2,5-11)	7,8 (2,2-11)	0,05 <sup>a</sup>
ΔKY-TY	1,34 (-1,75-3,2)	1 (-1,5-3,1)	0,02 <sup>a</sup>
Uterus uzun çapı (mm)	31,6±7,8	29±6,4	0,1 <sup>b</sup>
Uterus hacmi (mL)	7,5 (2,5-40,9)	7,3 (2,7-66,5)	0,96 <sup>a</sup>
Sağ over hacmi (mL)	1,3 (0,1-8,1)	1,4 (0,1-6,2)	0,85 <sup>a</sup>
Sol over hacmi (mL)	1,3 (0,1-5,7)	1,3 (0,1-6,2)	0,95 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Mann-Whitney U testi, ortanca değer (minimum-maksimum)

<sup>b</sup> Student T-test, ortalama değer ± standart sapma

SDS, standart deviasyon skoru; VKİ, vücut kütle indeksi; FSH, folikül stimulan hormon;

LH, luteinizan hormon; E<sub>2</sub>, östradiol; KY, kemik yaşı; TY, takvim yaşı;

ΔKY-TY, kemik yaşı takvim yaşı farkı.

**Tablo 2.** Gonadotropin salgılatıcı hormon uyarı testinin değerlendirilmesi.

GnRH Uyarı Testi Yanıtları	Obez ve Fazla Kilolu Grup n=50	Normal Kilolu Grup n=50	p değeri
Pubertal (SEP)	8 (%16)	13 (%26)	0,22
Prepubertal (PT)	42 (%84)	38 (%74)	

GnRH, Gonadotropin salgılatıcı hormon; SEP: santral erken puberte; PT, prematür telarş.

## Tartışma

Ergenlik başlangıç bulguları iyi bilinsede, zamanlaması değişkendir. Artan kanıtlar, obezitenin kızlarda erken cinsel gelişim ile yakından ilgili olduğunu göstermektedir [7, 15]. Atay ve ark. [16], 4-8 yaşındaki kızlarda yaptıkları çalışmada, farklı VKİ SDS seviyeleri ile erken telarş oluşumu arasında güçlü bir ilişki bulmuştur. Kaplowitz ve ark. [15], Amerika'da yaptıkları bir çalışmada, daha yüksek VKİ'nin erken pubik kıllanma ve meme gelişimi ihtimalinin artmasıyla ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. Erken puberte gelişiminde KY ilerliği ve büyümede hızlanma görülmektedir

[6]. Bu durum erişkin nihai boyda kayba neden olduğundan EP'nin erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Literatürde, fazla kilolu çocuklarda, normal kilolu çocuklara kıyasla, hızlanmış cinsel olgunlaşmanın yanı sıra doğrusal büyüme ve genellikle eşlik eden ileri KY gözlemlendiği bildirilmiştir [17]. Erken çocukluk döneminde hızlı kilo alımına sıklıkla boy hızındaki ve KY ilerlemesindeki artışın eşlik ettiği [18] ve obez çocuklarda KY'nin, TY'yi anlamlı olarak aştığı [19] bulunmuştur. Obez çocuklar, yaşlarına göre genellikle hızlanmış doğrusal büyüme ile ilişkili olarak uzun boyludurlar [20]. Russel ve ark.



[21], 252 çocukta KY ve TY arasındaki farkın, VKİ, yağsız vücut kitlesi ve çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ile değerlendirilen yağ kitlesi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Doğumdan 18 yaşına kadar 521 denekte KY'nin değerlendirildiği çalışmada, obez veya fazla kilolu deneklerde daha ileri düzeyde iskelet olgunlaşması olduğu gösterilmiştir [22]. Meme dokusu varlığı nedeniyle EP açısından obez ve obez olmayan çocukları değerlendirdiğimiz çalışmamızda, biz de literatürle uyumlu olarak, obez kızların ortalama boy SDS'sini daha yüksek ve TY'ne göre KY'lerini daha ileri saptadık. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Ayrıca obez grubun KY'sini de kontrol grubuna göre anlamlıya yakın düzeyde yüksek saptadık. İleri KY, endişe verici bir bulgudur, çünkü hızlanmış kemik olgunlaşması sonuçta boy kısalığına neden olabilir. Gerçekten de, uzun süreli bir çalışmada, çocukluk döneminde fazla kilolu veya obez olan bireylerin, o dönemde nispeten daha uzun olduğu, ancak daha sonra genç yaşlarında daha az boy uzamalarının olduğu gösterilmiştir [23]. Obez grupta TY'ye göre ileri KY saptamamıza rağmen buna neden olabileceği düşünülen E2 seviyelerini [24] değerlendirdiğimizde, gruplar arasında bir fark saptamadık. Bu durum, E2 testimizin daha düşük aralıklardaki hassasiyetten yoksun olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu açıklama ile tutarlı olarak Klein ve ark. [25], daha hassas bir analiz kullanıldığında obez ve zayıf çocuklarda E2 seviyelerinin KY ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca gruplar arasında kanda bakılan E2 seviyeleri arasında farklılık bulunmamasının nedeni, obez çocuklarda meme dokusuna neden olan E2 üretiminin doku düzeyinde gerçekleştiği, böylece dolaşımdaki E2 seviyelerinde bir artış tespit edilemediği [18], görüşüyle de açıklanabilir.

Çalışmamızda, obez kızlarda kontrol grubuna göre SEP için anlamlı olan ileri KY'ye rağmen, GnRH uyarı testi yanıtları karşılaştırıldığında iki grup arasında SEP görülme olasılığı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Obez grupta (%16), kontrol grubuna (%26) göre SEP tanı oranı daha düşük saptandı. Kilolu kızlarda telarşın, GnRH-gonadotropin ekseninin merkezi aktivasyonu ile ilişkili olup olmadığı henüz bilinmemektedir [26]. Vücut kütle indeksi ile GnRH test yanıtları arasındaki ilişki bazı araştırmalarda analiz edilmiştir [27,28], ancak sonuçlar tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan

çalışmalarda, ergenlikte en erken hormonal değişiklik olarak gösterilen uyku sırasında başlayan LH artışlarının, çok yüksek VKİ'leri olan sağlıklı kızlarda körelendiği gösterilmiştir [29, 30]. Lee ve ark. [31], obez ve obez olmayan SEP tanısı alan kızlarda yaptıkları çalışmada, aşırı kilolu kızların, GnRH testi ile uyarılmış LH tepe değerlerinin ve LH / FSH oranlarının daha düşük olduğu ve kilo ile tepe LH seviyelerinin negatif ilişki gösterdiği yönünde iki önemli bulgu ortaya koymuştur. Lee ve ark. [32] yaptıkları başka bir çalışmada, idiyopatik SEP'li kızlarda obezitenin LH sekresyonuna etkisini araştırmış ve erken pubertal evrede artan VKİ ile azalmış LH piki arasında pozitif bir ilişki tanımlamıştır. Roth ve ark.'nın [33] yaptığı çalışmada, obez kızlar, gonadorelin stimülasyonuna, normal kilolu kızlara göre daha düşük LH yanıtı vermiştir. VKİ artışının azalmış LH düzeyleri ile ilişkili olduğu mekanizmalar belirsizdir. Östrojen ergenliğin başlaması ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Obez bireylerde aşırı yağ dokusuna bağlı artan östrojen seviyeleri [34] ve erken ergenlik döneminde GnRH sekresyonunun seks steroidlerinden kaynaklanan negatif geri bildirimlere karşı son derece hassas olması [35], çalışmamıza dahil edilen obez olgulardaki gonadorelin stimülasyonuna körelen LH yanıtını ve düşük SEP tanı oranını açıklayabilir. Bu çalışmada, E2 seviyeleri normal kilolu çocuklarda ve obez çocuklarda anlamlı olarak farklı olmasa da, obez grupta GnRH stimülasyonu ile SEP tanı oranının daha düşük olması kısmen doku düzeyinde ölçülemeyen ancak meme dokusu oluşumuna neden olan artmış östrojen düzeyinin negatif geri besleme etkisini yansıtıyor olabilir.

LH düzeyleri, ergenliğin sonraki aşamalarında yükselme eğiliminde iken FSH, ergenliğin erken aşamalarında yükselir [36]. Bizim çalışmamızda da, SEP oranı daha yüksek saptanan obez olmayan grupta, LH düzeyleri açısından gruplar arasında henüz anlamlı bir fark oluşmamasına rağmen, pubertenin erken aşamasında daha belirgin arttığı bilinen FSH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Meme dokusunun değerlendirmesi klasik olarak Tanner evrelemesi [9] kullanılarak fizik muayene ile yapılır, bu nedenle öznelidir. Meme dokusu, obez çocuklarda yağ dokusu ile karışabilmektedir, bu nedenle bu çocuklar gereksiz yere EP açısından tetkik

edilebilmektedir. Meme ultrasonografisi, meme gelişimini belirlemek için rutin bir tetkik değildir. Bazen, glandüler doku varlığını belirleme konusunda şüpheleri olan klinisyenler tarafından tercih edilebilir. Obez çocuklarda KY gelişimi daha ileri düzeyde ve ayrıca ergenlik öncesi ve erken ergenlik dönemlerinde E2 ve androjen seviyeleri normal kilolu akranlarına göre daha yüksek olabilir [37]. Bu sonuçlar, SEP öngörüsünde yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, obezite varlığında pubertal değerlendirme için, daha objektif kriterlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda meme dokusu ile prezente olan, ileri KY ve artmış E2 düzeyi nedeniyle GnRH testi yapılmasına karar verilen obez kızlarda, SEP tanı oranının oldukça düşük saptanması bu gerekliliği desteklemektedir.

Bu çalışmanın kesitsel, geriye dönük tasarımı ve küçük örneklem büyüklüğü ile ilgili bazı kısıtlamaları vardır. Ayrıca, SEP olarak kabul edilmeyen ancak tepe LH seviyesi 5 IU / L'ye yakın olan olgular SEP grubu ile önemli oranda örtüşebilir. Son olarak, çalışmamızın sonuçlarının nedensellik ilişkisini ortaya koymak için insülin, leptin, SHBG ve androjenler gibi metabolik profil ve hormonal parametrelerin değerlendirildiği prospektif planlanmış kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, obez ve obez olmayan kızlar arasında EP görülme olasılığı açısından fark bulunmamıştır. Obez kızlarda kompensatuar hiperinsülinemi, insülin direnci, endokrin bozucular ve androjenler gibi altta yatan biyolojik mekanizmalar, KY ilerlemesine ve pubertal karakteristik değişikliklere katkıda bulunarak SEP öngörüsünde yanıltıcı olabilir. Bu grupta SEP ayırıcı tanısında dikkatli olunmalıdır. Bu çalışma, endokrin polikliniğine pubertal bulgularla başvuran özellikle obez olguların çok azında SEP saptanması ve hastaların tanı aşamasında iyi değerlendirilmesi gerektiğini vurgulaması açısından önemlidir. Diğer taraftan, obez çocuklarda hızlanmış epifiziyel büyüme plağı olgunlaşması ve ileri KY ergenliğin başlamasına yol açan nöroendokrin olayları tetikleyebilir [20]. Bu nedenle, artmış SEP risk grubunu oluşturmaları açısından meme dokusu ile başvuran obez kızların yakın takibinin yapılması önemlidir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Çayır Y, Çayır A. Birinci basamakta erken puberteli çocuğa yaklaşım. Tıp Araştırmaları Dergisi 2013;11:1-4.
2. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med 2008;358:2366-2377. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0800459>
3. Sağsöz N, Orbak Z, Tan H. Precocious puberty in girls. T Klin J Gynecol Obst 1999;9:67-78.
4. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. Reproduction 2010;140:399-410. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0119>
5. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes 2006;1:11-25. <https://doi.org/10.1080/17477160600586747>
6. Çatlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Böber E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. Turk Pediatri Ars 2015;50:20-26. <https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2281>
7. Bratberg GH, Nilsen TI, Holmen TL, Vatten LJ. Early sexual maturation, central adiposity and subsequent overweight in late adolescence, a four-year follow-up of 1605 adolescent Norwegian boys and girls: the Young HUNT study. BMC Public Health 2007;7:54. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-54>
8. Yue ZHAO, Ling HOU, Hong-jie GAO, Di ZHAN, Cai ZHANG, Xiao-ping LUO. Independent relationship between body mass index and LH peak value of GnRH stimulation test in ICPP Girls: a cross-sectional study. J Huazhong Univ Sci Technol 2017;37:556-562. <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1772-2>
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Childh 1969;44:291-303. <https://doi.org/10.1136/adc.44.235.291>
10. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. Acta Paediatr 2006;95:194-198. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02206.x>
11. Neyzi O, Gunoz H, Furman A, et al. Weight, height, head circumference and body mass index references for Turkish children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51:1-14.
12. Greulich WW PS. Radiologic atlas of skeletal development of the hand and wrist. . 2 ed. Stanford (CA): Stanford University Press 1959.
13. Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. Horm Metab Res 2012;44:851-854. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321905>

14. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:752-762. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1783>
15. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001;108:347-353. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.347>
16. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4- to 8-year-old girls. *Acta Paediatr* 2012;101:71-75. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02444.x>
17. de Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiavaroli V, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Timing of puberty and physical growth in obese children: a longitudinal study in boys and girls. *Pediatr Obes* 2014;9:292-299. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00176.x>
18. Sopher AB, Jean AM, Zwany SK, et al. Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1259-1264. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.305>
19. De Simone M, Farello G, Palumbo M, et al. Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:851-857.
20. Shalitin S, Kiess W. Putative effects of obesity on linear growth and puberty. *Horm Res Paediatr* 2017;88:101-110. <https://doi.org/10.1159/000455968>
21. Russell DL, Keil MF, Bonat SH, et al. The relation between skeletal maturation and adiposity in African American and Caucasian children. *J Pediatr* 2001;139:844-848. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.119446>
22. Johnson W, Stovitz SD, Choh AC, et al. Patterns of linear growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:535-541. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.238>
23. Stovitz SD, Demerath EW, Hannan PJ, Lytle LA, Himes JH. Growing into obesity: patterns of height growth in those who become normal weight, overweight, or obese as young adults. *Am J Hum Biol* 2011;23:635-641. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21191>
24. Klein KO, Newfield RS, Hassink SG. Bone maturation along the spectrum from normal weight to obesity: a complex interplay of sex, growth factors and weight gain. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;29:311-318. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0234>
25. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3469-3475. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5204>
26. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:237-242. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.02.004>
27. Fu JF, Liang JF, Zhou XL, et al. Impact of BMI on gonadorelin-stimulated LH peak in premenarcheal girls with idiopathic central precocious puberty. *Obesity* 2015;23:637-643. <https://doi.org/10.1002/oby.21010>
28. Giabicani E, Allali S, Durand A, et al. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS One* 2013;8:709-731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070931>
29. Bordini B, Littlejohn E, Rosenfield RL. LH Dynamics in Overweight Girls with premature adrenarche and slowly progressive sexual precocity. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:724696. <https://doi.org/10.1155/2010/724696>
30. McCartney CR, Prendergast KA, Blank SK, Helm KD, Chhabra S, Marshall JC. Maturation of luteinizing hormone (gonadotropin-releasing hormone) secretion across puberty: evidence for altered regulation in obese peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:56-66. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1252>
31. Lee HY, Lee YJ, Ahn MB, Cho WK, Suh BK. The effect of overweight on the luteinizing hormone level after gonadorelin stimulation test in girls with idiopathic central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018;23:215-219. <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.4.215>
32. Lee HS, Yoon JS, Hwang JS. Luteinizing hormone secretion during gonadotropin-releasing hormone stimulation tests in obese girls with central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:392-398. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3091>
33. Roth LW, Bradshaw-Pierce EL, Allshouse AA, Lesh J, Chosich J, Bradford AP, et al. Evidence of GnRH antagonist escape in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:871-875. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3598>
34. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004;25:693-721. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0035>
35. Rosenfield RL, Fang VS. The effects of prolonged physiologic estradiol therapy on the maturation of hypogonadal teen-agers. *J Pediatr* 1974;85:830-837. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(74\)80355-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(74)80355-0)
36. Wennink JM, Delemarre-van de Waal HA, Schoemaker R, Schoemaker H, Schoemaker J. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in girls throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:333-344. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb00498.x>

37. de Groot CJ, van den Berg A, Ballieux BE, et al. Determinants of advanced bone age in childhood obesity. *Horm Res Paediatr* 2017;87:254-263. <https://doi.org/10.1159/000467393>

**Etik onayı:** Çalışma, Behçet Uz Çocuk Hastanesi Tıbbi Etik Komitesi tarafından onaylandı.