

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 10

Sayı / Issue: 3

Eylül / September. 2020



Dergimizin değerli okuyucuları,

Dergimizin de indekslendiği TR Dizin 2020 yılından geçerli olmak üzere bazı değişiklikler yapmıştır. Biz de dergimizin yazım kurallarını bu değişikliklere uygun olacak şekilde güncelledik. Özellikle etik kurul izinleri ile ilgili bölümü dikkatle incelemenizi öneriyorum. Bu şartları yerine getirmeyen ve/veya dergi yazım kurallarına uymayan çalışmalar kesinlikle değerlendirmeye alınmayacaktır. Tüm okurlarımıza iyi çalışmalar diliyorum.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Editör

EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Oğuz KARABAY

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

EDİTÖR YARDIMCILARI
Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR
Prof. Dr. Alptekin YASİM
Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Prof. Dr. Gamze ÇAN
Prof. Dr. Galip EKUKLU
Prof. Dr. Ufuk BERBEROĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Elif KÖSE
Uzm. Dr. Fulya Aktan KİBAR
Uzm. Dr. Neşe AŞICI
Uzm. Dr. Abdülkadir AYDIN
Arş. Gör. Özgür SANCAR
Arş. Gör. Mine KESKİN
Arş. Gör. Gökhan OTURAK
Arş. Gör. Hilal KARAHAN

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

İNGİLİZCE EDİTÖRÜ
Uzm. Dr. Mustafa Baran İNCİ

KAPAK TASARIM DİZGİ
Öğr. Gör. Selçuk SELANİK

SEKRETERYA
Arş. Gör. Mine KESKİN

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

YAYINCI
Sakarya Üniversitesi
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

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

**General Information:**

Sakarya Medical Journal is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals.

The manuscripts may be related to Emergency Medicine, Forensic Medicine, Family Medicine, Algology, Anatomy, Anesthesiology and Reanimation, Neurosurgery, Pediatrics, Dermatology, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Physiology, General Surgery, Thoracic Surgery, Pulmonary Medicine, Ophthalmology, Public Health, Aviation and Space Medicine, Hematology, Histology and Medical Embryology, Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology.

Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Neurology, Nuclear Medicine, Orthopedics and Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery, Radiation Oncology, Radiology, Psychiatry, Sports Medicine, Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine, Medical Biochemistry, Medical Ecology and Hydroclimatology, Medical Pharmacology, Medical Genetics, Medical Microbiology, Pathology, Urology disciplines and the subdisciplines of all the above mentioned disciplines. The studies related to the disciplines of Dentistry, Nutrition and Dietetics, Health Care Management will be accepted only if they are related to the Preventive Medicine topics.

The journal is published four times in a year and in March, June, September and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but English manuscripts are preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: <http://dergipark.gov.tr/smj> Past issues of the journal are also available at this website.

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

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

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

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

Review Process:

The evaluation of the articles submitted to the journal is done in three stages. In the first stage, articles are assessed in terms of the journal publication standards and the articles that do not comply with the writing rules of journal are rejected. After the article is edited according to writing rules of journal, it can be uploaded to the journal with the same name again. In the second stage, the article is evaluated by the editorial board in terms of content and method. The articles that complete the first two stages are sent to the journal referees for the peer review process. If needed, some questions can be asked to the authors to answer; or some defaults may have to be corrected by the authors. The result can be acceptance, minor revision, major revision, rejection in the current form, or rejection. Accepted manuscripts are forwarded for publication; in this stage, all information and data are checked and controlled properly; the proof of the article to be published by the journal are forwarded to the writers for proof reading and corrections.

Copyright Statement:

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (with a blue pen and wet signature by all authors) that is available in <http://dergipark.gov.tr/smj> and send it through the DergiPark website.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted.
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study.
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Sakarya Medical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCl. (Information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page and e-mail to heckerbicer@gmail.com).
- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies. Manuscript Preparation
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentation should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, ORCID number and e-mail address.

Statistical Note:

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

Article Sections:

- The text file should include the title, keywords and abstract both in Turkish and English, the text of the article, references, tables (only one table for one page) and figure legends (if any), respectively.
- Within the text file, the names of the authors, any information about the institutions, the figures and images (jpeg or gif) should be excluded.

Original Research Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the study.

Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction: In the last paragraph of the introductory section, there should be a specific sentence that states the purpose of the study.

Materials and Methods: The type of research, ethical issues (the institution, date and number from which the ethical approval was obtained), statistical analysis methods used should be specified.

Results Discussion References

On the last page of the article, the institution, date and number of which the ethical consent was obtained should also be specified.

Case Report/Series Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts should be single-paragraph and must be 100-150 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction Case Report Discussion References

*In case reports, informative volunteer / consent form should be included in the article.

Review Articles:

Abstract: Review abstracts should be short and single paragraph, 100-150 words on average, non-sectioned and Turkish (and English) or English only.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

Letters should not exceed 500 words, excluding references. There is no need to Turkish and English abstracts. The number of references should be limited to 5. A letter can be written by up to 4 authors. Letters to the editor are excluded from the peer review process. However, the editor may ask the authors to respond to the letter when necessary.

Keywords:

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

References:

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

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated. Example: Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2005;105(4):369-72.

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

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

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

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

Conflict of Interest:

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

Acknowledgment:

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

Checklist for Submitted Articles:

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

DERGİ HAKEM HEYETİ

Prof. Dr. Başol Canbakan	Doç. Dr. Uğur Deveci
Prof. Dr. Ali Tamer	Doç. Dr. Neyran Kertmen
Prof. Dr. Tayfun Yücel	Doç. Dr. Özge Keskin
Prof. Dr. Arzu İlçe	Doç. Dr. Muhammed Kızılgül
Prof. Dr. Gökhan Akkoyunlu	Doç. Dr. Gökalp Silav
Prof. Dr. Öner Özdemir	Doç. Dr. Rıdvan Okşayan
Prof. Dr. Mehmet Mustafa CAN	Doç. Dr. Hamit Sırrı Ketem
Prof. Dr. Hızır Yakup Akyıldız	Doç. Dr. Güray Koç
Prof. Dr. Seyfullah Oktay Arslan	Doç. Dr. Aslı Aksoy Gündoğdu
Prof. Dr. Süreyya Soyupak	Doç. Dr. Sezen Koçarslan
Prof. Dr. Mehmet Kılıç	Dr. Öğr. Üyesi Ayca Türer
Prof. Dr. Nezih Özkan	Dr. Öğr. Üyesi Çağın Mustafa Üreyen
Doç. Dr. Melahat Akdeniz	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Apaydın
Doç. Dr. Belma Doğan Güngen	Dr. Öğr. Üyesi Atiye Karakul
Doç. Dr. Kadir Kayataş	Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Binay Yaz
Doç. Dr. Gamze Güney Eskiler	Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Can
Doç. Dr. Efe Edem	Dr. Öğr. Üyesi Fatoş Uncu
Doç. Dr. İrfan Şahin	Dr. Öğr. Üyesi Handan Özcan
Doç. Dr. İsmail Mert Vural	Dr. Öğr. Üyesi Asım Enhoş
Doç. Dr. Güldehan Atış	Dr. Öğr. Üyesi Pamir Meriç
Doç. Dr. Delal Dara Kılınc	Dr. Öğr. Üyesi Cenk Eraslan
Doç. Dr. Deniz Atasoy	Uzm. Dr. Nilgün Harputluoğlu
Doç. Dr. Mustafa Güleç	Uzm. Dr. Gülcan Yüksekal

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (365-504)

- 365 **Çocuk Hemşirelerinin Terapötik Oyunu Kullanmaları ile Çocuk Sevmeye Durumları Arasındaki İlişkinin ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi**
Investigations of Relationship between Pediatric Nurses Use of Therapeutic Play and Liking of Children and Affecting Factors
Ayşe Kahraman, Çisem Kırcan, Ali Aslan, Havva Huyelmas, Hatice Bal Yılmaz
- 373 **Sağlık Kurulu'nda Değerlendirilen Hastaların Nörolojik Özürlülüklerinin İncelenmesi**
Analysis of Neurological Disabilities of Patients Evaluated by a Health Committee
Zeynep Özözen Ayas
- 381 **Demographic, Histopathological and Immunohistochemical Characteristic Findings of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Single-Centered Study**
Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Demografik, Histopatolojik, ve İmmünohistokimyasal Karakteristik Bulguları: Tek Merkez Çalışması
Arzu Tasdemir, Hatice Karaman
- 390 **Association between Epicardial Adipose Tissue Thickness and Left Ventricular Diastolic Functions**
Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı ile Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları Arasındaki İlişki
Sabiye Yılmaz, Saadet Demirtaş, Kahraman Coşansu, Hüseyin Gündüz, Harun Kılıç
- 397 **The Relationship Between Laboratory Evaluations in The Separation of Viral and Bacterial Pneumonia in Children**
Çocuklarda Viral ve Bakteriye Pnömoniye Ayırmada Laboratuvar Değerlendirmeleri Arasındaki İlişki
Kamil Şahin, Murat Erevli, Ayhan Koçak, Funda Atash, Esmâ Yüceci, Cihan Coşkun
- 406 **Cervical Cancer and Pap Smear Health Belief Level in Women Applying to Cancer Early Diagnosis Screening and Training Center**
Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezlerine Başvuran Kadınlarda Servikal Kanser ve Pap Smear Sağlık İnanç Düzeyi
Aliye Bulut, Gülay Çelik, Çağla Yigitbaş
- 415 **Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine Ortodontik Şikayet ile Başvuran Hastalarda Tedavi İhtiyacı Farkındalığı**
Awareness of Treatment Needs among the Patients Applying to Sakarya University's Faculty of Dentistry with Orthodontic Complaints
Refika Topal
- 422 **Can The Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Determined in The Whole Blood Count, Be Used as A Mortality Marker in Patients with Pulmonary Thromboembolism?**
Tam Kan Sayımında Belirlenen Nötrofil/Lenfosit Oranı Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Mortalite Belirteci Olarak Kullanılabilir Mi?
Fahrettin Turna, Asim Enhoş
- 430 **Is There Any Association Between the Monocyte / Lymphocyte Ratio and the Presence and Severity of the Disease in Patients with Psoriasis?**
Psöriyazis Hastalarında Monosit / Lenfosit Oranı ile Hastalığın Varlığı ve Şiddeti Arasında Bir İlişki Var mıdır?
Nur Cihan Cosansu, Bahar Sevimli Dikicier, Mahizar Yaldız, Berna Solak
- 437 **Prediabet Hastalarında D Vitamini ve Parathormona Göre İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Insulin Resistance According to Vitamin D and Parathormon in Prediabetic Patients
Ömer Yüzügülen, Halil İbrahim Erdoğan
- 445 **Total Antioxidant Levels in Patients with Spinal Herniation**
Spinal Herniasyon Hastalarının Toplam Antioksidan Seviyeleri
Halil İbrahim Sun
- 450 **Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi Sonuçları**
Neoadjuvant and Adjuvant Treatment Results in Non-Small Cell Lung Cancer
Hasret Cengiz, Ayşe Demirci, Ceyhan Varım, Nil Molinas Mandel, Hande Turna
- 459 **Bir Üniversite Hastanesine Gebelikte İlaç Kullanımı İçin Başvuran Gebelerin Değerlendirilmesi: Bir Olgu Serisi**
Evaluation of Pregnant Women Who Applied to A University Hospital For Drug Use During Pregnancy: A Case Series
Kemal Gökhan Ulusoy
- 467 **Serebral Venöz Trombozlu Hastalarda Manyetik Rezonans Görüntüleme Skoru ile Glasgow Koma Skoru Arasındaki İlişkinin Araştırılması**
Investigation of the Relationship Between Magnetic Resonance Score and Glasgow Coma Scale in Patients with Cerebral Venous Thrombosis
Aylin Güneşli Yetişken, Anıl Tanburoğlu, Ahmet Onur Keskin, Halil İbrahim Süner
- 474 **Oosit In Vitro Matürasyonunda Fosfatidilinositol 4,5- Bifosfat (PIP2) Kullanımının Etkisi**
The Effect of Phosphatidylinositol 4,5-Biphosphate (PIP2) on In Vitro Maturation Process of Oocytes
Filiz Tepeköy
- 484 **Evaluation and Clinical Significance of Hemogram Parameters in Adrenal Incidentaloma Cases**
Adrenal Incidentaloma Olgularında Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi
Taner Demirci, Ceyhan Varım, Hasret Cengiz, Büşra Meral, İlyas Ethem Şenocak, Ayşe Demirci
- 490 **Evaluation of Demographic Characteristics and Treatment of Patients Who Developed Iatrogenic Coronary Artery Perforation due to Percutaneous Coronary Intervention: Single Center Experience**
Perkütan Koroner Girişime Bağlı İyatrojenik Koroner Arter Perforasyonu Gelişen Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi
Yusuf Can, Salih Şahinkuş
- 498 **Anxiety Status of Patients Receiving Orthodontic Treatment in Sakarya University's Dentistry of Faculty During COVID-19 Pandemic**
Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde Ortodontik Tedavi Gören Hastalarda COVID-19 Salgını Süresinde Kaygı Durumu
Refika Topal

OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (505-513)

- 505 **Epileptik Nöbet ve Saldırgan Davranış ile Başvuran Hastada İdiyopatik Hipoparatiroidi ve Bilateral Bazal Ganglion Kalsifikasyonu: Fahr Sendromu**
Idiopathic Hypoparathyroidism and Bilateral Basal Ganglion Calcification in Patient Admitted with Epileptic Seizure and Attacking Behavior: Fahr Syndrome
Erkut Etçioğlu, İhsan Sarıkaya, Abdülkadir Aydın, Abdülkadir Tunç, Ahmet Yıldırım

- 509 **Management of Low-Position Bioprosthetic Aortic Valve Complication with the Snare Technique**
Düşük Yerleşimli Bioprotez Aortik Kapak Komplikasyonunun Yakalama Tekniği ile Yönetimi
Sedat Taş, Eren Ozan Bakır

DERLEME / REVIEW (514-535)

- 514 **COVID-19 Hastalığı ve Allerjik/İmmünolojik Hastalıkların Takibi Üzerine Etkisi**
COVID-19 Disease and Its Effect on The Follow-Up of Allergic and Immunologic Diseases
Elif Şeker, Ayşegül Pala, Öner Özdemir
- 520 **Cerrahi Alan Enfeksiyonlarını Önlemede El Yıkama Tekniklerinin Yeri ve Önemi**
The Role and Importance of Hand Washing Techniques in Preventing Surgical Site Infections
Dilek Aygün, Özge Yaman
- 527 **Hereditör Adenomatöz Polipozis Sendromlarında Profilaktik Cerrahi: Ne Zaman ve Nasıl? Güncel Yaklaşımlar ve Literatür Derlemesi**
Prophylactic Surgery in Hereditary Adenomatosis Polyposis Syndromes: When and How? - Update and Literature Review
Emrah Akın, Furkan Küçük, Fatih Altıntoprak

Çocuk Hemşirelerinin Terapötik Oyunu Kullanmaları ile Çocuk Sevme Durumları Arasındaki İlişkinin ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Investigations of Relationship between Pediatric Nurses Use of Therapeutic Play and Liking of Children and Affecting Factors

Ayşe Kahraman¹, Çisem Kırcan², Ali Aslan³, Havva Huyelmas³, Hatice Bal Yılmaz¹

¹ Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bornova / İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Çocuk Acil Ünitesi, Bornova İzmir.

³ Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bornova / İzmir

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayşe Kahraman

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir

T: +90 232 311 55 98 E-mail: ayse.kahraman@ege.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 17.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 02.07.2020

Orcid :

Ayşe Kahraman <https://orcid.org/0000-0001-7142-6592>

Çisem Kırcan <https://orcid.org/0000-0002-3189-0531>

Ali Aslan <https://orcid.org/0000-0003-3174-9017>

Havva Huyelmas <https://orcid.org/0000-0003-2913-1904>

Hatice Bal Yılmaz <https://orcid.org/0000-0001-8015-6379>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):365-372) DOI: 10.31832/smj.720565

Bu araştırma 27-30 Kasım 2019 tarihlerinde düzenlenen 2. Uluslararası 7. Ulusal Pediatri Hemşireliği Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç	Hemşirelik bakımında terapötik oyunun kullanılması, çocuklarla bir bağ ve iletişim kurulmasına yardımcı olmaktadır. Bu araştırmanın amacı, çocuk hemşirelerinin terapötik oyunu kullanmaları ile çocuk sevmeye durumları arasındaki ilişkinin ve etkileyen faktörlerin incelenmesidir.
Gereç ve Yöntem	Kesitsel tanımlayıcı tipte araştırmada veriler 15.05.2019-20.07.2019 tarihleri arasında elde edilmiştir. Araştırmanın evrenini, bir çocuk hastanesinde çalışan 178 hemşire, örneklemini ise çalışmaya katılmayı kabul eden 108 hemşire (%60.6) oluşturmuştur. Araştırma verileri "Hemşire Tanıtım Formu", "Çocuk Hemşirelerinin Terapötik Oyunu Kullanmasına Yönelik Bilgi Formu" ve "Barnett Çocuk Sevme Ölçeği" kullanılarak toplanmıştır.
Bulgular	Çalışmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 31.50±2.60, %63.8'i lisans mezunu, %81.5'i kadın ve %56.5'i 1-5 yıl arasında çocuk servisinde çalışmaktadır. Hemşirelerin %43.5'inin terapötik oyunu servislerde kullandığı, terapötik oyunu kullanmayan hemşirelerin %53.6'sının zaman yetersizliği nedeniyle kullanmadıkları saptanmıştır. Çocuk hemşirelerinin ölçek toplam puan ortalamalarının 84.54±14.76 olduğu belirlenmiştir. Terapötik oyunu kullanan hemşirelerin çocuk sevmeye ölçek puan ortalamalarının terapötik oyunu kullanmayan hemşirelere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.043).
Sonuç	Çocuk hemşirelerinin terapötik oyunu servis ortamında yeterince kullanmadıkları, çocukları seven hemşirelerin terapötik oyunu daha fazla tercih ettikleri belirlenmiştir.
Anahtar Kelimeler	Çocuk; Çocuk hemşireliği; Hastane; Çocuk sevmeye; Terapötik oyun.

Abstract

Objective	The use of therapeutic play in nursing care helps to establish a bond and communication with children. The aim of this study is to investigate the relationship between the use of therapeutic game of pediatric nurses and their liking of children.
Materials and methods	In the cross-sectional descriptive study, the data were obtained between 15.05.2019-20.07.2019. The population of the study consisted of 178 nurses working in a pediatric hospital. A total of 108 nurses (60.6%) who accepted to participate in the study constituted the sample although it was aimed to reach the whole universe. The data were collected by using "Nurse Introduction Form", Bilgi Information Form for Pediatric Nurses to Use Therapeutic Play and "Barnett Liking of Children Scale".
Results	The mean age of the nurses participating in the study was 31.50 ± 2.60, 63.8% were undergraduate graduates, 81.5% were women and 56.5% were working in the pediatric service between 1-5 years. It was determined that 43.5% of the nurses use the therapeutic play in the clinics and 53.6% of the nurses who did not use the therapeutic play did not use it due to lack of time. The mean total score of pediatric nurses was found to be 84.54 ± 14.76. It was determined that the mean scores of child liking scale of nurses using therapeutic play were higher than nurses who did not use therapeutic play and the difference was significant (p=0.043).
Conclusion	It was determined that the pediatric nurses did not use the therapeutic game sufficiently in the clinical setting and the nurses who loved the children preferred the therapeutic game more.
Keywords	Child; Pediatric nursing; Hospital; Liking of Child; Therapeutic Play.

GİRİŞ

Çocuklar gelişimleri boyunca akut veya kronik pek çok hastalık nedeniyle hastaneye yatabilmektedir.^{1,2} Çocuklarda hastaneye yatışa bağlı olarak korku, kaygı, ağrı, stres gibi olumsuz duygu durumları görülebilmekte ve bu olumsuz deneyimler karşısında çocuklar çeşitli tepkiler göstermektedir.^{1,3,4} Hastanede yatan çocuğun yaşadığı travmayı azaltmaya, çocuğun tanı ve tedavi işlemlerine ilişkin duygularını değerlendirmeye, durumu hakkında bilgilendirmeye, ameliyat öncesi, sırası ve sonrası dönemde stres, anksiyete ve ağrı yaratan durumlar ile olumlu baş etme yöntemleri geliştirmesine yardımcı yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi terapötik oyundur.^{4,5}

Terapötik oyun, Uluslararası Hemşirelik Girişimleri Sınıflamasına (NIC) göre, çocukların içinde buldukları dünya ile ilgili algı ve bilgilerini iletmelerine, çevre hakkında bilgi ve kontrol kazanmalarına yardım etmek amacıyla oyuncakların ve diğer materyallerin amaç doğrultusunda yönlendirilmiş bir şekilde kullanılmasıdır. Yine Uluslararası Hemşirelik Girişimleri Sınıflamasına göre terapötik oyun bir hemşirelik girişimidir.⁶ Çocuk hemşireleri için terapötik oyun, çocuğu anlamada, hastaneye yatmaya hazırlamada, hastalık ve hastanenin etkilerini azaltmada önemli bir stratejidir.⁴ Terapötik oyun, çocukların hastaneye yatma ve uygulanacak girişimler hakkında duygu ve düşüncelerini sözel ya da sözel olmayan şekilde ifade etmesine olanak tanımaktadır. Çocuklarla çalışan hemşirelerin terapötik oyunu bakıma entegre etmek, oyun aracılığıyla topladığı bilgiler doğrultusunda hemşirelik bakımını sunmak gibi rol ve sorumluluklarının olduğu unutulmamalıdır.^{7,8}

Hemşirelik bireyin bilgi, duygu ve düşüncelerini tanımlayan ve bunları karşılamak için eylemlerde bulunan bir meslektir.⁹ Hemşirelerden mesleğini uygularken pek çok kişisel özellik beklenebilir. Bunlardan biri de sevgidir.^{10,11} Hayatın her döneminde olduğu gibi çocukluk döneminde de sevgi gereksinimi oldukça fazladır.¹² Çocuğun akut veya kronik hastalık nedeniyle hastaneye yatması, sevgi ve ilgi gerek-

siniminin karşılanmasını azaltabilmektedir.¹¹ Hastanede yatmakta olan çocuğun sevgi ihtiyacı sağlık çalışanları ve özellikle çocuk hemşireleri aracılığıyla karşılanabilmektedir.¹¹ Hemşirelerin çocuklara bakım verme ve onlarla birlikte bir şeyler yapabilme isteği çocukları sevme tutumuna bağlıdır.¹⁰

Ülkemizde her hemşire kendi istediği klinik alanda çalışmamaktadır. Çocukları sevmeyen hemşireler de çocuk servislerinde istihdam edilebilmektedir.¹⁰ Bu durum verilen bakımın kalitesini, hemşirenin çocuk ile kurduğu iletişimi, travmatik bakımda önemli bir yer tutan terapötik oyun kullanımını etkileyebilmektedir. Terapötik oyunun bakımda kullanılması ve yaygınlaştırılmasında aktif bir ajan olabilecek çocuk hemşirelerinin terapötik oyunu kullanmasında çocukları sevip sevmemesinin etkisinin bilinmesi önemlidir. Bu araştırmanın amacı, çocuk hemşirelerinin hastanede terapötik oyunu kullanmaları ile çocuk sevme durumları arasındaki ilişkinin ve etkileyen faktörlerin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kesitsel tanımlayıcı tipte araştırmada veriler 15.05.2019-20.07.2019 tarihleri arasında elde edilmiştir. Araştırma İzmir ilinde bir çocuk hastanesinde yazılı izinler alındıktan sonra yürütülmüştür.

Araştırmanın evrenini, bir çocuk hastanesinde çalışan 178 hemşire oluşturmuştur. Evrendeki eleman sayısı bilindiğinden örneklem sayısı $n=Nt2pq/d2(N-1)+t2pq$ formülüyle hesaplanmıştır. Bu formüle göre örneklem sayısı 110 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan 121 hemşireye ulaşılmıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hemşireler araştırmaya dahil edilmemiştir. Veri toplama araçlarını eksik dolduran 13 hemşire çalışmadan çıkartılmış ve çalışmanın örneklemi 108 hemşire (%60.6) oluşturmuştur. Araştırmayı yürütebilmek için iki ay süresince her hafta çocuk servislerine ziyaret gerçekleştirilmiştir. İlk ziyarette araştırmanın amacı açıklandıktan sonra hemşirelerin anketleri doldurmaları istenmiştir.

Hemşirelerde zaman baskısı yaratmamak adına bir sonraki gidişte anketler toplanmıştır. Hemşirelerin anketleri doldurması 5-6 dakika sürmüştür.

Araştırmanın bağımlı değişkeni; terapötik oyun oynama durumu, bağımsız değişkeni; çocuk servisinde çalışma yılı, çocuk sevme durumu, çocuk servisini isteyerek seçme durumu, çocuk servisini sevme durumu, terapötik oyun ile ilgili eğitim alma durumudur.

Veri toplama Araçları

Veriler “Hemşire Tanıtım Formu”, “Çocuk Hemşirelerinin Terapötik Oyunu Kullanmasına Yönelik Bilgi Formu” ve “Barnett Çocuk Sevme Ölçeği” kullanılarak elde edilmiştir. Hemşire Tanıtım Formu: Bu formda hemşirenin yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, hemşire olarak çalışma yılı, çocuk servisinde çalışma yılı, çocuk servisini isteyerek seçme durumu ve çocuk servisini sevme durumu, terapötik oyun ile ilgili eğitim alma durumunu içeren 9 soru yer almaktadır. Çocuk Hemşirelerinin Terapötik Oyunu Kullanmasına Yönelik Bilgi Formu: Bu form ilgili literatür kaynaklarından yararlanılarak hazırlanmıştır.^{7,8,13} Form, terapötik oyunun tanımı, amacı, serviste terapötik oyun oynama durumu, en çok oynanan oyun türü gibi 10 sorudan oluşmaktadır. Bilgi formunun kapsam geçerliliği için çocuk sağlığı ve hastalıkları hemşireliğinde uzman beş öğretim üyesinden uzman görüşü alınmıştır. Uzmanlardan ölçek maddelerini (4) “Uygun”, (3) “Madde hafifçe gözden geçirilmeli”, (2) “Madde ciddi olarak gözden geçirilmeli” ve (1) “Madde uygun değil” şeklinde dördü derecelendirmektedir. Uzman görüşlerinin değerlendirmesinde Kapsam geçerlilik indeksi kullanılmıştır.¹⁴ Kapsam geçerlilik indeksi 0.80 olarak belirlenmiştir. Uzman görüşlerine göre bilgi formu düzenlenmiş ve son şekli verilmiştir.

Barnett Çocuk Sevme Ölçeği: Ölçek Barnett ve Sinisi tarafından geliştirilmiş, insanların çocukları sevip sevmediklerini değerlendiren 14 sorudan oluşan 1-7 puan arasında puanlanan likert türü bir ölçektir.¹⁵ Çocukları sevme düzeyini saptamaya yönelik maddelerden onu olumlu, dördü

olumsuz anlam taşımaktadır. Olumlu maddelerde “Tamamen katılıyorum” yanıtı “7” ile ve “Hiç katılmıyorum” yanıtı ise “1” ile, Olumsuz maddelerde “Hiç katılmıyorum” yanıtı “7” ile “Tamamen katılıyorum” yanıtı da “1” ile puanlanmaktadır. Ölçekten yüksek puan alan kişilerin çocuk sevme düzeyinin yüksek olduğu; düşük puan alanların ise çocuk sevme düzeyinin düşük olduğu şeklinde yorumlanır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Duyan ve Gelbal tarafından yapılmış, Cronbach alfa değeri 0.92 olarak belirlenmiştir. Ölçekten alınan 14-38 puanı düşük, 39-74 puanı orta, 75-98 puanı yüksek çocuk sevme puanı olarak belirtilmiştir.¹⁶ Ölçeğin kullanımı için Gelbal’dan e-posta yoluyla izin alınmıştır. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.94 olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan (E.123792, Onay tarihi: 18.04.2019) ve çalışmanın yapılacağı kurumdan (E.107426, Onay tarihi: 04.04.2019) yazılı izin alınmıştır. Tüm hemşirelere çalışmanın amacı açıklanıp, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygun olarak yapılmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS 22.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Elde edilen verilerin dağılımlarının karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistik testleri (sayı, yüzde, standart sapma, ortalama), normal dağılan değişkenlerin karşılaştırmalarında t test, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Hemşirelerin terapötik oyunu kullanması ile çocuk sevme durumu arasındaki ilişki regresyon analizi ile incelenmiştir. Tüm bulgular %95 güven aralığında ve $p < 0.05$ üzerinden değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hemşirelerin yaş ortalaması 31.50 ± 2.60 , %63.8’i lisans mezunu, %81.5’i kadın ve %56.5’i 1-5 yıl arasında çocuk

servisinde çalışmaktadır. Hemşire başına düşen hasta sayısının 10.64 ± 16.13 olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Hemşirelerin %33.1'i çocuğun stres ve anksiyetesini azaltmak için işlemi anneye anlattığını, %32.6'sı ailenin yardımını aldığını belirtmiştir. Hemşirelerin %65'i terapötik oyunun amacının hasta çocuğun hastanede yapılan işlemlerle ilgili duygu ve düşüncelerini açıklamasına yardımcı olduğunu, %23.8'i çocuğun bebek/ kuklaları ile onlara hasta/ doktor rolü vererek oynamasını sağladığı saptanmıştır. Hemşirelerin %43.5'inin servis ortamında terapötik oyunu kullandığı, % 45.1'i terapötik oyunda intravenöz set, enjektör ve nazogastrik tüpleri kullandığı, %34'ünün aşırı anksiyete/korku içinde olan çocuklarda terapötik oyunu kullandığı belirlenmiştir. Terapötik oyunu kullanmayan hemşirelerin %53.6'sının zaman yetersizliği nedeniyle kullanmadıkları saptanmıştır (Tablo 2).

Çocuk hemşirelerinin çocuk sevme ölçek toplam puan ortalamalarının 84.54 ± 14.76 olduğu belirlenmiştir. Hemşirelerin cinsiyet, hemşire olarak çalışma yılı, çocuk servisinde çalışma yılı, çocuk servisini isteyerek seçme durumu ile çocuk sevme ölçeği toplam puanları arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çocuk servisinde severek çalışan hemşirelerin çocuk sevme ölçeği toplam puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.025$) (Tablo 3). Terapötik oyunu kullanan hemşirelerin çocuk sevme ölçek puan ortalamalarının terapötik oyunu kullanmayan hemşirelere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.043$) (Tablo 3).

Tablo 1: Çocuk hemşirelerinin sosyodemografik özellikleri ve mesleki deneyimlerine göre dağılımı		
Sosyo-demografik Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Yaş		
21-25 yaş arası	34	31.5
26-30 yaş arası	28	25.9
31-35 yaş arası	15	13.9
36-40 yaş arası	16	14.8
41 yaş ve üzeri	15	13.9
Cinsiyet		
Kadın	88	81.5
Erkek	20	18.5
Eğitim		
Lise	12	11.1
Önlisans	11	10.2
Lisans	69	63.8
Lisansüstü	16	14.9
Çocuk Servisinde Çalışma Yılı		
1-5 yıl	61	56.5
6-10 yıl	20	18.5
11-15 yıl	16	14.8
16-20 yıl	8	7.4
20 yıl üzeri	3	2.8
Çalışılan Birim		
Genel Pediatri	15	13.9
Çocuk yoğun bakım ünitesi	38	35.2
Çocuk acil servisi	12	11.1
Hematoloji	15	13.9
Nöroloji	16	14.8
Diğer servisler (Kardiyoloji, Nefroloji, Gastroenteroloji, Endokrin)	12	11.1
Çocuk servisini isteyerek seçme		
Evet	26	24.1
Hayır	82	75.9
Çocuk servisini sevme		
Evet	100	92.6
Hayır	8	7.4
Terapötik Oyun İle İlgili Eğitim Alma Durumu		
Evet	12	11.1
Hayır	96	88.9
Toplam	108	100

Tablo 2. Çocuk hemşirelerinin terapötik oyuna yönelik bilgi ve görüşlerinin dağılımı		
Sosyo-demografik Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Çocuğun anksiyetesini azaltmak için yapılan uygulamalar*		
İşlemi anneye anlatmak	58	33.1
Çocukla terapötik oyun oynamak	43	24.6
İşlemi zorla uygulamak	9	5.1
Ailenin yardımını almak	57	32.6
Herhangi bir işlem yapmıyorum	8	4.6
Hastanede terapötik oyununun amacı*		
Hastane ortamında eğlenmesi	33	23.1
Hastanede yapılan işlemlerle ilgili duygu ve düşüncelerini açıklamak	93	65.0
Hasta çocukların birbirleri ile iletişim sağlaması	17	11.9
Hastanede terapötik oyunun işlevi*		
Çocuk-hemşire arasında iletişim aracı	57	31.7
Zaman geçirme yöntemi	18	10
Hemşirelerin işlerini kolaylaştıran bir yöntem	42	23.3
Çocukların kendini ifade etme yöntemi	63	35
Hemşirenin çocuğun terapötik oyun oynaması hakkındaki düşüncesi*		
Her zaman oynanmalı	68	36.8
Bir faydası olduğunu düşünmüyorum	11	5.9
Hemşire – çocuk arasındaki iletişimi artırıp tedavi uygulamasına yardımcı oluyor	57	30.8
Çocuğun anksiyetesini azaltmaya çok büyük katkısı var	49	26.5
Terapötik oyun türü*		
Çocuğun tıbbi cihaza dokunmasına ve oynamasına izin vermek (steteskop, tansiyon aleti ateş ölçer, enjektör, serum seti vb.)	47	18.1
Çocuğun müzik dinlemesine izin vermek ve önermek	43	16.5
Çocuğun resim yapması için yönlendirmek ve ortam sağlamak	54	20.8
Çocuğun müzik ile oynamasına ortam oluşturmak ve izin vermek	38	14.6
Çocuğun bebek/ kuklaları ile onlara hasta/doktor rolü vererek oynamasını sağlamak	62	23.8
Çocuğa mektup yazdırmak, günlük tutturmak	16	6.2
Terapötik oyun gerekliliği*		
Evet	72	66.7
Hayır	3	3.8
Bazen	33	30.6

Sosyo-demografik Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Terapötik oyun oynama durumu		
Evet	47	43.5
Hayır	61	56.5
En çok kullandığı terapötik oyun*		
Kil ya da oyun hamuru ile oynamak	7	5.7
İntravenöz set, enjektör, nazogastrik tüplerle oynamak	55	45.1
Müzik aletleri ile oynamak	21	17.2
Resim çizdirmek	39	32
Terapötik oyunu kullandıkları durumlar*		
Tedaviye uyumu olmayan çocuklarda	46	21.7
Aşırı anksiyete/ korku içinde olan çocuklarda	72	34.0
İnvaziv girişimlerde	43	20.2
İletişim kurmak istemeyen çocuklarda	33	15.6
Oyun oynamayı seven çocuklarda	18	8.5
Oynamama nedeni		
Zaman yetersizliği	33	53.6
Hasta sayısının fazlalığı	22	35.7
Hemşirenin iş ortamında yeterli isteği bulamaması	6	10.7

* Hemşireler bir soruya birden fazla yanıt verdiği için n sayısı katlanmıştır.

Tablo 3. Çocuk hemşirelerinin terapötik oyunu kullanması ile çocuk sevme durumu arasındaki ilişkinin ve etkileyen bazı değişkenlerin karşılaştırılması		
Değişkenler	Barnett Ölçek Toplam Puan Ortalaması	
	X±SS	İstatistiksel Değer
Terapötik oyun oynama durumu		
Evet	87.80±13.50	F=4.183
Hayır	82.03±15.30	p=0.043
Çocuk servisini sevme		
Evet	85.44±14.68	t= 2.267
Hayır	73.37±11.38	p=0.025
Terapötik oyun konusunda eğitim alma		
Evet	85.58±9.51	t= 0.257
Hayır	84.41±15.32	p=0.798

X: Ortalama, SS: Standart Sapma, F: regresyon analizi

TARTIŞMA

Hemşirelik bakımında oyunun kullanımı modern hemşireliğin kurucusu Florence Nightingale tarafından vurgulanan bir girişimdir. Çocuk hemşirelerinin çocuk bakımında oyuncakları nasıl kullanacaklarını bilmeleri ve onları fiziksel bakım sırasında kullanma şekilleri oldukça önemlidir.^{17,18} Hemşirelik bakımında terapötik oyunun kullanılması, çocuklarla bir bağ ve iletişim kurulmasına yardımcı olmaktadır. Oyun, hemşireye çocuğun duyguları ve kaygıları ile ilgili bilgi vermekte, çocuğun stres ve kaygılarını hafifletmektedir.^{17,19} Hemşirelerin hastanede yatan çocukların günlük rutin bakımı sırasında, ameliyat ve invaziv prosedürlerde, ağırlı ve rahatsız edici prosedürlere hazırlama aşamasında terapötik oyunu bir bakım stratejisi olarak kullanabileceği bildirilmektedir.^{17,18,20,21}

Araştırmada, hemşirelerin çoğunluğu terapötik oyunun hasta çocuğun hastanede yapılan işlemlerle ilgili duygu ve düşüncelerini açıklamasına yardımcı olduğunu ve terapötik oyunun servislerde gerekli olduğunu belirttiği fakat yarısından fazlasının terapötik oyunu kullanmadığı belirlenmiştir. Literatürde benzer sonuçların olduğu göze çarpmaktadır.^{13,20,22,23} Yapılan bir çalışmada, hemşirelerin %83.3'ü çocuğun hastanede anksiyetesini azaltmak için terapötik oyunu uyguladığını ve %59.5'inin fazla sayıda hasta olduğu için terapötik oyunu ara sıra uyguladığı saptanmıştır.¹³ Francischinelli ve arkadaşlarının çalışmasında hemşirelerin %29.9'u terapötik oyunun geçerli bir uygulama olduğunu fakat %18.6'inin çalıştıkları birimlerde kullanmadıkları belirlenmiştir.²³ Yapılan çalışmalarda, hemşirelerin terapötik oyunu bakıma katkı sağlayan en önemli girişimlerden biri olarak gördükleri ve terapötik oyunu bakımda kullanmak istedikleri vurgulanmaktadır.^{18,23} Hemşirelerin terapötik oyunu kullanmasında en önemli engelin zaman yetersizliği olduğu belirtilmektedir.¹⁸ Bu araştırmada da hemşirelerin terapötik oyun oynamama nedeni zaman yetersizliği olarak belirlenmiştir. İnci ve Günay'ın çalışmasında hemşirelerin hasta sayısının fazlalığı (%59.5) ve zaman yetersizliği (%42.0) nedenleriyle terapötik oyunu kullanamadıkları veya ara sıra kullandıkları

ları saptanmıştır.¹³ Hemşirelerin iş yükünün ve klinikteki hasta sayısının fazla olması hemşirelik bakım kalitesini olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Hemşirelerin zaman yetersizliği nedeniyle çocuklara yeterli zaman ayıramasının bakımda terapötik oyunu kullanma durumunu olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Halbuki hastane ortamında rutin prosedürler sırasında olumsuz deneyimlere ve kısıtlamalara maruz kalan çocukların yaşadıkları korku ve kaygı ile prosedürlerin süreleri ve hastanede tedavi ve bakım süreçleri uzamakta, başarılı prosedürlerin sayısı azalmaktadır. Çocukların hastaneye ve hastalığa tepkileri iyileşmenin kabulünü de engellemektedir. Bu nedenlerle, Uluslararası Hemşirelik Girişimleri Sınıflamasına göre hemşirelik girişimlerinden biri olan terapötik oyunu pediatri hemşirelerinin bakımın her aşamasına entegre etmeleri gerekliliği unutulmamalıdır.

Çocuklarla çalışan hemşirelerin çocukları sevme, çocuklarla iyi ilişkiler kurabilme ve ilgili olma gibi özelliklere sahip olması önemlidir.¹¹ Çocuk servisinde çalışan hemşirelerin çocuk sevme durumlarının incelendiği üç çalışmada, çocuk sevme düzeylerinin yüksek olduğu vurgulanmıştır.^{10,24,25} Benzer şekilde bu araştırmada da, çocuk hemşirelerinin çocuk sevme düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.

Araştırmada çocuk servisinde severek çalışan hemşirelerin çocukları daha çok sevdikleri belirlenmiştir. Hemşirelerin çocuk hemşiresi olmak ve çocuk servisinde çalışmak istemesindeki en büyük etken çocukları sevmeleridir.¹¹ Bununla birlikte ülkemizde çeşitli nedenlerden dolayı hemşireler severek çalışacakları klinik alanda çalışamamaktadır. Sıklıkla hemşire gereksinimi olan kliniklerde istihdam edilebilmektedir. Hemşireler kendi isteği dışında klinik değişikliği yapabilmekte ve çalışmak istemedikleri alanlarda uzun yıllar kalabilmektedirler. Hemşirelerin sevmediği ve çalışmak istemediği kliniklerde çalışmalarını onları her açıdan olumsuz yönde etkilemektedir.^{10,26}

Çalışmada, terapötik oyunu kullanan hemşirelerin çocuk

sevme ölçek puan ortalamalarının terapötik oyunu kullanmayan hemşirelere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çocukları seven ve çocuk servisinde severek çalışan hemşirelerin, çocukların bakım uygulamalarından, ağırlı ve rahatsız edici prosedürlerden daha az etkilenmesini sağlamak için girişimler planlayabildiği ve bu girişimlerden biri olan terapötik oyunu kullanabildiği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, çocuk hemşirelerinin terapötik oyunun çocuk servislerinde çocuk hasta ve ailelerinde yarattığı etkinin farkında olması ve günlük bakımlarında terapötik oyunun önemine inanması gerekmektedir. Hemşireler, çocukların korku ve anksiyetelerinin azaltılması ve duygularını yansıtabilmeleri için terapötik oyunun bakıma dahil edilmesi konusunda duyarlı olmalıdır. Hemşirelerin terapötik oyun konusunda farkındalıklarının artırılması, çocukları seven hemşirelerin çocuk servislerinde çalışması ve hemşirelerin terapötik oyuna zaman ayrılması önerilmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılığı

Araştırmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Bu çalışma izin alınabilen bir hastanede yürütülmüştür. Tüm hemşireler gönüllü olmadığından, gönüllü olup veri toplama araçlarını eksik dolduran hemşireler çalışmadan çıkartıldığından tüm evrene ulaşamamıştır. Çalışmanın tek bir hastanede yürütülmesi ve katılımcı sayısının az olması sınırlılıkları oluşturmaktadır. İleride daha geniş örneklemelere ulaşılması önerilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Etik onay

Çalışmanın yapılabilmesi için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan (E.123792, Onay tarihi: 18.04.2019) ve araştırmanın yapıldığı kurumdan (E.107426, Onay tarihi: 04.04.2019) yazılı izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. Yayan EH, Zengin M. Çocuk kliniklerinde terapötik oyun. GÜSBD 2018; 7(1): 226-233.
2. Gültekin G, Baran G. Hastalık ve çocuk. Aile ve Toplum 2005; 2(9):61-68.
3. Lerwick JL. Psychosocial implications of pediatric surgical hospitalization. Semin Pediatr Surg 2013; 22(3):129-133. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.04.003.
4. Cimete G, Kuşuoğlu S, Dede Çınar N. Çocuk, hastalık ve hastane ortamı, İçinde: Conk Z., -Başbakkal Z, Bal Yılmaz H, Bolşık B. (Ed.). Pediatri Hemşireliği, 3. Bölüm, Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara, 2018; 101-160.
5. Li HCW, Lopez V. Effectiveness and appropriateness of therapeutic play intervention in preparing children for surgery: A randomized controlled trial study. J Spec Pediatr Nurs 2008; 13(2): 63-73. doi: 10.1111/j.1744-6155.2008.00138.x.
6. Bulechek GM, Butcher HK, Dochterman JM, Wagner C. Hemşirelik Girişimleri Sınıflaması (NIC). 6. Baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2017, s.357.
7. İnal S, Akgün M. Hastanede yatan çocukta terapötik iletişim. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2003; 6(2):67-76.
8. Kıran B, Çalık C, Esenay FI. Terapötik oyun: hasta çocuk ile iletişimin anahtarı, Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi 2013; 2(1-2-3):1-10.
9. Arslan Özkan H, Bilgin Z. Hemşireliğin felsefi özü iyileştirici bakım. HSP 2016; 3(3):191-200. doi: 10.17681/hsp.49209
10. Büyüç ET, Rızalar S, Seferoğlu EG, Oğuzhan H. Çocuk ve erişkin kliniklerinde çalışan hemşirelerin çocuk sevmeye ve çocuk yetiştirme tutumlarının incelenmesi, J Pediatr Res 2014;1(3):130-7. Doi: 10.4274/jpr.32032
11. Çavuşoğlu H. Çocuk Sağlığı Hemşireliği. Genişletilmiş 11. Baskı. Ankara: Sistem Ofset Basımevi; 2012; 1-31:51-69.
12. Bektaş M, Ayar D, Bektaş İ, Seleköğlu Y, Kudubeş AA, Altan, SS. Hemşirelik öğrencilerinin çocuk sevmeye durumlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesi. J Pediatr Res 2015; 2(1):37-41. Doi: 10.4274/jpr.47966
13. İnci R, Günay U. Pediatri hemşirelerinin terapötik oyununa yönelik bilgi, görüş ve uygulamaları, ACU Sağlık Bil Derg 2019; 10(3):547-551. Doi: 10.31067/0.2019.187
14. Polit D & Beck C. The content validity index: are you sure you know what's being reported? critique and recommendations. Res Nurs Health. 2006; 29, 489-497. Doi: 10.1002/nur.20147
15. Barnett MA, Sinisi CS. The initial validation of a liking of children scale. Journal of Personality Assessment 1990; 55(1-2):161-7. Doi: 10.1080/00223891.1990.9674055
16. Duyan V, Gelbal S. Barnett Çocuk Sevmeye Ölçeği'ni türkçeye uyarlama çalışması. Eğitim ve Bilim Dergisi 2008; 33(148):40-8.
17. Büyüç ET, Bolşık B. The effect of preoperative training and therapeutic play on children's anxiety, fear and pain. Journal of Pediatric Surgical Nursing 2015; 4(2):78-85.
18. Maia EB, Ribeiro CA, de Borba RI. Understanding nurses' awareness as to the use of therapeutic play in child care. Rev Esc Enferm USP 2011; 45(4):839-46. Doi: 10.1590/s0080-62342011000400007
19. Caleffi CCF, Rocha PK, Anders JC, Souza AII, Burciaga VB, Serapiao LS. Contribution of structured therapeutic play in a nursing care model for hospitalized children. Rev Gaucha Enferm 2016; 37(2):e58131. doi: 10.1590/1983-1447.2016.02.58131.
20. Koukourikos K, Tzeza L, Pantelidou P, & Tsaloglidou A. The importance of play during hospitalization of children. Materia Socio Medica 2015; 27(6):438. doi: 10.5455/msm.2015.27.438-441.
21. Haiat H, Bar-Mor G, Shochat M. The world of the child: a World of play even in the hospital. J Pediatr Nurs 2003;18(3):209-14. Doi: 10.1053/jpdn.2003.28
22. Oliveira CS, Maia EBS, Borba RIH, Ribeiro Brinquedo Terapêutico na assistência à criança: percepção de enfermeiros das unidades pediátricas de um hospital universitário. Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped. 2015; 15(1): p 21-30.
23. Francischinelli AGB, Almeida FA, Fernandes DMSO. Routine use of therapeutic play in the care of hospitalized children: nurses' perceptions, Acta Paul Enferm 2012;25(1):18-23. Doi: 10.1590/S0103-21002012000100004
24. Erdem Y, Duyan V. A determination of the factors that affect the level of pediatric nurses' liking of children. Turk J Med Sci 2011; 41(2):295-305. Doi: 10.3906/sag-1003-700
25. Kostak MA, Semerci R, Kocaaslan EN. Hemşirelerin çocuk sevmeye düzeyleri ve çocuk yetiştirme tutumları. GÜSBD 2017; 6(4):146-55.
26. Tan M, Polat H, Akgün Şahin Z. Hemşirelerin çalışma ortamlarına ilişkin algılarının değerlendirilmesi. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi 2012; 4:67-78.

Sağlık Kurulu'nda Değerlendirilen Hastaların Nörolojik Özürüllüklerinin İncelenmesi

Analysis of Neurological Disabilities of Patients Evaluated by a Health Committee

Zeynep Özözen Ayas

Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Zeynep Özözen Ayas

Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye

T: +90 505 903 96 05 E-mail : zozozen@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 03.07.2020

Orcid :

Zeynep Özözen Ayas <https://orcid.org/0000-0002-9302-5543>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):373-380) DOI: 10.31832/smj.738988

Öz

Amaç	Nörolojik özürüllük, merkezi ya da periferik sinir sisteminin etkilenmesine bağlı oluşan hasarın sonucunu tanımlamaktır. Nörolojik özürüllükler sağlık kurulu değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır. Bu çalışmada, sağlık kurulunda değerlendirilen hastalarda, özürüllüğe neden olan sık ve nadir görülen nörolojik hastalıkların belirlenmesi, yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalıklar ve ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Bu kesitsel tipteki çalışmada, 1 Ocak 2011-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi sağlık kuruluna özürü raporlu olmak için başvuran olgulardan nörolojik özürüllüğü bulunan hastaların bilgileri retrospektif olarak kaydedildi. Demografik özellikler, nörolojik ve eşlik eden sistemik hastalıklar kaydedildi.
Bulgular	Toplam 3131 hasta çalışmaya alındı. (1749 erkek, 1382 kadın) Yaş ortalaması 50.71±27.58 (1-102) idi. En sık görülen beş hastalık; serebrovasküler hastalık (SVH) (n=971; %31), demans (n=657; %20.9), epilepsi (n=629; %20.1), serebral palsi (SP) (n=388; %12.4), parkinson hastalığı (n=110; %3.5) idi. SP (%49.9) ve epilepsi (%40.4), 557 pediatrik hastada (<18y), en görülen hastalıklardı. Demans (%54.6), SVH (%44.8), parkinson (%6.2) 1202 geriatric hastada (>65y) en sık saptanan hastalıklardı. SVH ile cinsiyet, yaş ve diğer tüm sistemik hastalıkların varlığı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Tüm demans alt tiplerinin kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü ve yaş ile pozitif yönde korelasyonu saptandı.
Sonuç	Bir popülasyondaki özürüllük bilgileri, beraberinde pek çok parametre ile ilgili detayı da vermektedir. Nörolojik özürüllüğe neden olan hastalıkların değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenerek, koruyucu hekimlik ile kontrolü sağlanmalıdır. Özürüllük sonuçları, gelecekte planlanabilecek sistemik yaklaşımlar ve rehabilitasyonlar için bir yol haritası sağlamaktadır.
Anahtar Kelimeler	Nörolojik hastalıklar; engelli kişiler; sakatlık-maluliyet değerlendirmesi

Abstract

Objective	Neurological disability is defined as the outcome of damage to the central and peripheral nervous systems. Neurological disability is an important part of health committee assessment. This study aimed to determine the common and rare neurological diseases that caused disability in patients evaluated by a health committee to investigate age, gender, and concomitant systemic diseases, as well as any relationship between these.
Materials and methods	The documents of patients with neurological disabilities admitted to Sakarya University Training and Research Hospital's Health Committee between January 1, 2011 and December 31, 2015 were reviewed retrospectively; in this cross-sectional study. Demographic features, neurological diseases, and concomitant systemic diseases were recorded.
Results	A total of 3,131 patients were included in the study. The mean age was 50.71±27.58 (1-102). The five most common diseases were cerebrovascular disease (CVD) (n=971; 31%), dementia (n=657; 20.9%), epilepsy (n=629; 20.1%), cerebral palsy (CP) (n=388; 12.4%), and Parkinson disease (n=110; 3.5%). CP (49.9%) and epilepsy (40.4%) were the most common disease in the 557 pediatric patients (<18y). Dementia (54.6%), CVD (44.8%), and Parkinson (6.2%) were the diseases most commonly detected in the 1,202 geriatric patients (>65y). There were a positive correlation between gender, age, concomitant systemic disease, and CVD. All dementia subtypes were more common in female and there were also a positive correlation between age and dementia subtypes.
Conclusion	The disability information in a population provides detailed information about many parameters. The modifiable risk factors of the diseases that cause these neurological disabilities should be identified and controlled through preventive medicine. Disability outcomes provide a road map for a systematic approach to future rehabilitation.
Keywords	Neurological diseases; people with disabilities; disability evaluation

GİRİŞ

Özürlülük, doğuştan veya sonradan olan, bedensel, zihinsel, ruhsal, duyuşsal ve sosyal yeteneklerin kaybedilmesine bağılı toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılamada zorluk ve korunma, bakım veya rehabilitasyon, destek hizmetlerine ihtiyaç durumu olarak tanımlanmaktadır.^{1,2} Dünya Sağlık Örgütü tarafından “İşlevsellik, Özürlülük ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırma (International Classification of Functioning, Disability, and Health - ICF)” sistemi ile özürlülük tanımının standardizasyon kazanılması sağlanmıştır.¹ Özürlülük kavramında, sadece söz konusu birey değil, içinde yaşadığı toplum da çok yönlü etkilenmektedir. Bu nedenle bir popülasyondaki özürlülük bilgileri, beraberinde pek çok parametreyi de ortaya çıkarmaktadır.

Nörolojik özürlülük, sağlık kurulu değerlendirmesinin önemli bir parçası olup, merkezi ya da periferik sinir sisteminin etkilenmesine bağılı oluşan hasarın sonucunu tanımlamaktadır. Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Kurulu’na başvuran, özürlülüğe neden olan sık ve nadir görülen nörolojik hastalıkların belirlenmesi, yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalıklar ve ilişkilerinin değerlendirilmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu kesitsel tipteki çalışmada, 1 Ocak 2011-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Kurulu’na Özürlü raporu almak için başvuran tüm olgulardan, nörolojik özürlülüğü bulunan hastaların bilgileri retrospektif olarak kaydedildi. Özürlü işe giriş, vergi indirimi, özürlü kimlik kartı, 2022 sayılı yasadan yararlanma, evde bakım hizmetlerinden yararlanma, malulen emeklilik, özel eğitim ve özürlülük tespiti amacıyla sağlık kuruluna başvuran olgular dahil edildi. Hastalar 18 yaş altı çocuk hasta, 18 yaş ve üzeri erişkin hasta, 65 yaş üzeri geriatrik hastalar olarak alt sınıflarda ayrıntılı olarak incelendi.

Bakanlar Kurulu’nun 16.12.2010 tarih ve 27787 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Özürlülük ölçütü, sınıflandırması ve özürlülere verilecek sağlık kurulu raporları hakkında yönetmelik” ile özürlülük oranları hesaplanarak verilen özürlü sağlık kurulu raporları retrospektif olarak değerlendirildi.² Olguların tanıları serebrovasküler hastalık sekeli (SVH), demans (hafif-orta-ağır), parkinson hastalığı, epilepsi, serebral palsi (SP) sekeli, polio sekeli, multipl skleroz (MS), amyotrofik lateral sklerozis (ALS), paraparezi, parapleji, tetrapleji, polinöropati, miyopati, brakial pleksus hasarı, intrakranial kitle, meningomyelose, spinal müsküler atrofi (SMA), ön kol sinir hasarı, hipoksik iskemik ensefalopati, spinoserebellar ataksi (SCA), intraspinal kitle, obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), gullian-barre sendromu (GBS), transvers myelit, hungtington kore, paraneoplastik serebellar sendrom, Hallervorden-spatz, servikal distoni tanıları kaydedildi. Nörolojik özürlülüğü sahip hastaların hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kalp kapak hastalığı (KKH), hiperlipidemi (HL), koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), aritmi, tiroid bozuklukları gibi eşlik eden sistemik hastalıkları kaydedildi. Olgular yaş, cinsiyet, tanı, eşlik eden sistemik hastalıklar ve ilişkileri açısından incelendi. Diğer başvuru nedenleri (iş başvurusu, silah ruhsatı ve ehliyet talebi) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmanın etik kurul onayı, Sakarya Üniversitesi bünyesinde yer alan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul’dan (31.03.2016 tarih ve 71522473/ 050.01.04/55 sayılı) ve fakülte dekanlığından alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 istatistik paket programı kullanıldı. Temel istatistiksel analizde; tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, minimum-maksimum ve yüzde değerleri gösterildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1 Ocak 2011-31 Aralık 2015 tarihleri arasında sağlık kuruluşuna başvuran 15152 olgunun, 3131'inde (%20.7) nörolojik özürlülük saptandı. Cinsiyet dağılımında 1749 (%55.9) hasta erkek, 1382 (%44.1) kadın hasta idi. Çocuk (18 yaş altı) hasta sayısı 557 (%17.7) olup, 329'u (%59.1) erkek, 228'i (%40.9) kız çocuk, erişkin grupta (18 yaş ve üzeri) olan 2574 (%82.2) hastanın 1420'si (%55.2) erkek, 1154'ü (%44.8) kadın, 1202 (%38.3) hastanın dahil olduğu 65 yaş üzeri grupta 719'u (%59.8) kadın, 483'ü (%40.2) erkek hastadan oluşmaktaydı. Genel yaş ortalaması 50.71±27.58 (1-102) yaş, çocuk hastalar için ortalama yaş 7.62±4.43 (1-17), erişkin hastalar için yaş ortalaması 60.04±18.01 (18-102), geriatik hastalar için yaş ortalaması 78.82±7.11 (65-102) idi. (Tablo 1) Sağlık kurulu başvuru nedenlerine göre 3 gruba ayrılan hastaların, engelli erişkin hasta sayısı 2110 (%70.6), engelli çocuk 534 (%17.1) ve maluliyet rapor sayısı 387 (%12.4) olarak saptandı.

	Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde	Ortalama yaş (min-maks)	Sayı (n)
Çocuk (<18 yaş)	Erkek	329	%59.1	7.62±4.43 (1-17)	557
	Kız	228	%40.9		
Tüm Erişkin (≥18 yaş)	Erkek	1420	%55.2	60.04±18.01 (18-102)	2574
	Kadın	1154	%44.8		
Toplam	Erkek	1749	% 55.9	50.71±27.58 (1-102)	3131
	Kadın	1382	% 44.1		

Tüm hastalar arasında nörolojik özürlülüğe neden olan en sık beş hastalık; SVH sekeli (n=971; %31), demans (n=657; %20.9), epilepsi (n=629; %20.1), SP sekeli (n=388; %12.4), parkinson hastalığı (n=110; %3.5) idi. Diğer hastalıklar sırasıyla; polio sekeli (n=96; %3.1), paraparezi (n=74; %2.4), parapleji (n=67; %2.1), tetraparezi (n=61; %1.9), brakial pleksus hasarı (n=49; %1.6), polinöropati (n=48; %1.5), intrakranial kitle (n=47; %1.5), miyopati (n=41; %1.3), MS (n=40; %1.8), meningomyeozel (n=22; %0.7), ön kol sinir hasarı (n=19; %0.6), ALS (n=18; %0.6), hipoksik iskemik ensefalopati (n=17; %0.5), SCA (n=15; %0.5), SMA (n=8; %0.3), intraspinal kitle (n=8; %0.3), myastenia

graves (n=6; %0.2), OSAS (n=4; %0.1), GBS (n=3; %0.1), transvers myelit (n=3; %0.1), hungtinton kore (n=3; %0.1), paraneoplastik nörolojik sendrom (n=2; %0.1), Hallervorden spatzi (n=1; %0.03), servikal distoni (n=1; %0.03) olarak kaydedilmiştir. (Tablo 2)

Hastalıklar	<18 yaş (n)	≥18 yaş (n)	Toplam (n)	Toplam (yüzde)
Serebrovasküler hastalık sekeli	17	954	971	%31
Demans	0	657	657	%20.9
Epilepsi	225	404	629	%20.1
Serebral palsi sekeli	278	110	388	%12.4
Parkinson hastalığı	0	110	110	%3.5
Polio sekeli	0	96	96	%3.1
Paraparezi	11	63	74	%2.4
Parapleji	9	58	67	%2.1
Tetraparezi	25	36	61	%1.9
Brakial pleksus hasarı	12	37	49	%1.6
Polinöropati	2	46	48	%1.5
İntrakranial kitle	3	44	47	%1.5
Miyopati	17	24	41	%1.3
Multipl skleroz	0	40	40	%1.2
Opere meningomyeozel	18	4	22	%0.7
Ön kol hasarı	0	19	19	%0.6
Amyotrofik lateral sklerozis	0	18	18	%0.6
Hipoksik iskemik ensefalopati	3	14	17	%0.5
Spinocerebellar ataksi	3	12	15	%0.5
Spinal Müsküler Atrofi	4	4	8	%0.3
İntraspinal kitle	0	8	8	%0.3
Myastenia graves	2	4	6	%0.2
Obstrüktif uyku apne sendromu	0	0	4	4
Gullian-Barre sendromu	0	3	3	%0.1
Transvers myelit	0	3	3	%0.1
Hungtinton koresi	0	3	3	%0.1
Paraneoplastik serebellar sendrom	0	2	2	%0.1
Hallervorden spatzi	0	1	1	%0.03
Servikal distoni	0	1	1	%0.03

Nörolojik özürlülüğü olan 3131 hastanın eşlik eden sistemik hastalık oranları sırasıyla; HT (n=860; %27.5), DM

(n=361; %11.5), KKH (n=163; %5.2), HL (n=106; %3.4), KAH (n=104; %3.3), KKY (n=66; %2.1), KBY (n=65; %2.1), aritmi (n=52; %1.7), tiroid bozuklukları (n=23; %0.7) olarak tespit edilmiştir. (Tablo 3)

Hastalıklar	<18 yaş (n)	≥18 yaş (n)	Toplam (n)	Toplam (yüzde)
Hipertansiyon	6	854	860	%27.5
Diabetes Mellitus	2	359	361	%11.5
Kalp Kapak Hastalığı	1	162	163	%5.2
Hiperlipidemi	2	104	106	%3.4
Koroner Arter Hastalığı	0	104	104	%3.3
Konjestif kalp yetmezliği	0	66	66	%2.1
Kronik böbrek yetmezliği	2	63	65	%2.1
Aritmi	0	52	52	%1.7
Tiroid bozuklukları	1	22	23	%0.7

Erişkin 2574 nörolojik özürüllüğe sahip hastalarda sırasıyla, SVH sekeli (n=954; %37.1), demans (n=657, % 20.9, hafif demans (n=252; %9.8), orta demans (n=302; %11.7), ağır demans (n=103; %4)), epilepsi (n=404; %15.7), SP sekeli (n=110; %4.3), parkinson hastalığı (n=110; %4.2) ve diğer nedenler Tablo 2'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Nörolojik özürüllüğe sahip 557 çocuk hastada %49.9 oranında SP sekeli (n=278) ve %40.4 oranında epilepsi (n=225) en sık görülen hastalıklardı. Tetraparezi (n=25; %1.4), opere meningo-myeleozel (n=4; %0.2), SVH sekeli (n=17; %3.1), miyopati (n=24; %0.9) diğer görülen hastalıklardı. (Tablo 2)

Geriatrik 1202 hastada nörolojik özürüllüğe neden olan en sık hastalıklar sırasıyla; demans (%54.6), SVH (%44.8), parkinson hastalığı (%6.2), epilepsi (%3.3) olarak saptanmıştır. Aynı grupta nörolojik hastalığa ek en sık saptanan 3 hastalık; HT (%52.6), DM (%17.2) ve KKH (%11) idi. (Tablo 4)

Erişkin hastalarda en sık maluliyete sebep olan hastalıklar; 134 hasta ile SVH ve 101 hasta ile epilepsi tanlıydı.

	Sayı (n)	yüzde
Cinsiyet		
Kadın	719	%59.8
Erkek	483	%40.2
Özürüllüğe neden olan hastalıklar		
Serebrovasküler hastalık sekeli	538	%44.8
Demans	657	%54.6
Epilepsi	40	%3.3
Serebral palsi sekeli	7	%0.6
Parkinson hastalığı	74	%6.2
Polio sekeli	5	%0.4
Paraparezi	17	%1.4
Parapleji	10	%0.8
Tetraparezi	5	%0.4
Brakial pleksus hasarı	5	%0.4
Polinöropati	7	%0.6
İntrakranial kitle	4	%0.3
Miyopati	1	%0.1
Amyotrofik lateral sklerozis	3	%0.2
Hipoksik iskemik ensefalopati	3	%0.2
Myastenia graves	1	%0.1
Obstruktif uyku apne sendromu	3	%0.2
Eşlik Eden sistemik Hastalıklar		
Hipertansiyon	570	%52.6
Diabetes Mellitus	207	%17.2
Kalp Kapak Hastalığı	132	%11
Hiperlipidemi	62	%5.2
Koroner Arter Hastalığı	54	%4.5
Konjestif kalp yetmezliği	38	%3.2
Kronik böbrek yetmezliği	38	%3.2
Aritmi	39	%3.2
Tiroid bozuklukları	11	%0.9

Nörolojik özürüllüğe neden olan en sık hastalık olan SVH'da hastalarının ortalama yaş 68.00±17.04 (1-97) olup, 507'si (%52.2) erkek, 464'ü %47.8 'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %51.3'ünde HT, %19.8'inde DM, %9'unda KKH, %6.5'inde KAH, %6'sında HL'nin eşlik ettiği saptandı. SVH ile cinsiyet, yaş ve diğer tüm sistemik hastalıkların varlığı (HT, DM, KKY, HL, aritmi, KAH, KKH, KBY) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. (r=0,049**,r=0,348**, r=0,358**, r=0,173**, ,r=0,084**, r=0,096**, r=0,086** ,r=0,118**, r=0,113**,

r=0,057**)

Demans hastaları 253 (%38.5) hafif, 302 (%46) orta, 102 (%15.5) ağır olmak üzere toplam 657 hastadan oluştuğu tespit edildi. Tüm demans alt tiplerinin (hafif, orta, ağır demans) kadın cinsiyetinde daha fazla görüldüğü ve yaş ile pozitif korelasyonu saptandı. (r=0,114**, r=0,093**, r=0,119**/ r=0,290**, r=0,342**, r=0,179**) Hafif demans tanısı olan hastaların ayrıca HT, DM, HL ve KKY ile pozitif yönde korelasyonları saptandı. (r=0,119**, r=0,069**, r=0,069**, r=0,078**)

Epilepsi tanılı 629 hastada, %70 oranında erkek cinsiyet çoğunluğu saptandı. Epilepsi hastalarının %7.5'inde SVH tanısı, %2.7'sinde de intrakranial kitle tanılarının eşlik ettiği tespit edildi.

Tüm hastalarda, cinsiyete göre nörolojik hastalıkların dağılımı değerlendirildiğinde; SVH, epilepsi, polinöropati, ALS, SMA, miyopatide erkek cinsiyette, MS ve demansta kadın cinsiyette anlamlı farklılık olduğu saptandı. (p=0.006, p=0.000, p=0.03, p=0.019, p=0.011, p=0.002, p=0.000, p=0.019)

TARTIŞMA

Ülkelerin gelişmişlik göstergelerinde, özürlü nüfusun oranı, yaşam düzeyi ile özürlü nüfusa sunulan hizmet kalitesi önemli bir parametredir. Dünya Sağlık Örgütü, özürlü nüfusun gelişmiş ülkelerde %10, gelişmekte olan ülkelerde ise %12 olduğunu kabul etmektedir.¹ Türkiye'de yapılan 2002 yılı verilerine göre 8.5 milyon (%12.3) civarında özürlü birey olduğu bildirilmiştir.³ Kronik özürlülüğe neden olan hastalıklar çerçevesinde artan medikal ve rehabilitasyon ihtiyacı, sosyal ve psikolojik sorunlar, artan ekonomik giderlerin toplumsal dengeleri değiştirmektedir.^{4,5}

Nörolojik özürlülüğe neden olan hastalıklar, genelde sağlık kurulu değerlendirmesi içinde diğer branşlara göre daha yüksek özürlülük oranı ile kronik özürlülük durumuna neden olmaktadır. Nörolojik özürlülük görülme oranı tüm

hastalıklar içinde 4. sırada olduğu bildirilmiştir.⁶ Yapılan bir çalışmada sağlık kurulu başvurularının %13.6'sında nörolojik fonksiyon kaybı olduğu saptanmıştır.⁷ Diğer bir çalışmada ise, nörolojik özür oranı %10.87 olarak bildirilmiştir.⁸ Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek nörolojik özürlülük oranı (%20.7) saptanmıştır. Çalışmamızda sık görülen hastalıklarla birlikte nadir nörolojik hastalıklarının dahil edilmesi ve daha uzun süreli tarama yapılmasından dolayı oranın yüksek olduğu düşünülmüştür. Van ilinde yapılan çalışmada ise nörolojik özürlülük oranı %27.2 olup, kas-iskelet sistemi ve mental işlev bozukluk gibi nörolojik hasar ile sonuçlanan hastalıklarında dahil edilmesi nedeniyle oran yüksekliğine sebep olduğu düşünülmüştür.⁹

Nörolojik özürlülüğe neden olan hastalıkların cinsiyete göre değerlendirilmesinde, bir çalışmada 2752 hastanın %53.1'i erkek, %46.2'si kadın olarak saptanmıştır.⁷ Başka bir çalışmada 2082 nörolojik özürlülüğe sahip kişilerin değerlendirilmesinde olguların %56.2'si erkek, %43.8'i kadın hastalardan oluşmaktaydı.⁸ Farklı iki coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda da erkek cinsiyet çoğunluğu (%54.5, %66) tespit edilmiştir.^{9,10} Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hem çocuk hem de tüm erişkinlerde erkek cinsiyetinde yüksek oran saptanmıştır. Ancak iki farklı çalışmada ise kadın oranlarını yüksek olduğu bildirilmiştir.^{11,12} Bu çalışmalarda, tüm branşlara ait özürlülüklerin incelendiği görülmüştür.

Nörolojik özürlülüğü olan hastaların yaş ortalaması 55.4±24.72 olarak bildirilmiştir.⁷ Çocuk ve erişkin 825 hastanın nörolojik özürlülüklerinin incelendiği çalışmada ortalama yaş 41.8 olarak bildirilmiştir.⁹ Sadece erişkinlerin (n=505) nörolojik özürlülüklerinin incelendiği diğer bir çalışmada ise 51.7±21.14'dir.¹⁰ Çalışmamızda genel yaş ortalaması 50.71±27.58 (1-102) yaş olarak saptanmıştır.

Özürlülüğe neden olan hastalıkların belirlenmesi ve dağılımı da önemlidir. Londrada yapılan nörolojik hastalıkların yaşam boyu değerlendirildiği bir çalışmada en yaygın

hastalıklar, SVH, geçici iskemik atak ve epilepsi olarak saptanmıştır.¹³ Ülkemizdeki verilerden, bir çalışmada SVH sekeli %22, hemiparezi/hemipleji %20.1 ve SP sekeli %9.4 ile en sık başvuru nedenleri olarak bildirilmiştir.⁷ Sadece nörolojik hastalıkların değerlendirildiği Çabalar ve ark.nın çalışmasında, iki yıllık verilerde toplam 2082 olgu değerlendirilmiş ve %30.2 ile SVH ilk sırada olup, demans %15.1, epilepsi %11, SP %10.4 en sık başvuru nedenleri olarak bildirilmiştir.⁸ Van ilinde yapılan çalışmada ise demans, SVH ve SP sekeli; Çukurova bölgesinde yapılan çalışmada ilk üç neden SVH, demans ve epilepsi şeklinde sıralanmakta idi.^{9,10} Çalışmamızda saptanan en sık üç özürlülük nedeni; SVH sekeli (%31), demans (%20.9) ve epilepsi (%20.1) hastalıklarıdır. Ülkemizde SVH'ların %15 oranında ikinci mortalite nedeni ve %5.9 oranında özürlülük nedeni olduğu bilinmektedir.¹⁴ Ayrıca SVH'da erkek cinsiyetinde baskınlık söz konusudur.^{15,16} Benzer şekilde çalışmamızda SVH'da %52.2 ile erkek cinsiyet çoğunluğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, diğer nörolojik özürlülüklerin değerlendirildiği çalışmalardan farklı olarak eşlik eden sistemik hastalıklarda incelenmiş olup, SVH'a en sık eşlik edenler HT, DM, KKH olup, SVH ile cinsiyet, yaş ve diğer tüm sistemik hastalıkların varlığı (HT, DM, KKY, HL, aritmi, KAH, KKH, KBY) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Hastalıkların önlenebilir risk faktörlerinin koruyucu hekimlik ile kontrol edilmesinde önemli bir veri tabanını oluşturmaktadır.

Yaşlılarda kronik hastalıklar ve özürlülük daha sık görülmektedir.^{17,18,19} Yapılan bir çalışmada 65 yaş üzeri bireylerin %78.3'ünde en az bir kronik hastalık varlığı saptanmıştır.²⁰ Çok merkezli bir çalışmada ise geriatrik hastalarda özürlülük oranı %31.1, nörolojik özürlülük oranı %5.7 olarak bildirilmiştir, ancak çalışmada az sayıda nörolojik hastalığın değerlendirmeye alındığından oranın düşük olduğu düşünülmektedir.²¹ Son yıllarda yayınlanan, Kırşehir ili geriatri hastalarının incelendiği çalışmada, nörolojik özürlülüklerinin oranı %25.2 olarak saptanmıştır.²² Çalışmamızda ise nörolojik özürlülüğe sahip bireyler değerlendirilmiş olup, bunların %38.3'ü geriatrik hastalardan oluşmaktaydı. Sa-

dece geriatri hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada 699 hastanın çoğunluğu (%60.9) kadın cinsiyette olup, benzer şekilde çalışmamızdaki 1202 hastalık geriatrik grupta kadın cinsiyet oranı yüksek (%59.8) olup, hastalık ile cinsiyet arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.²² Ancak çok merkezli yapılan çalışmada ise, %61.5 oranında erkek cinsiyetinin de yüksek oranı bildirilmiştir.²¹ Nörolojik hastalıklar analiz edildiğinde; bu gruptaki hastaların %18.7'sinin demans, %15.1'inde SVH tanısı bildirilmiştir.²² Çalışmamızda bu gruptaki en sık hastalıklar sırasıyla; demans (%54.6), SVH (%44.8), parkinson hastalığı (%6.2), epilepsi (%3.3) olarak saptanmıştır. Gürvit ve ark.nın çalışmasında demans oranının %20 olduğu bildirilmiştir.²³ Ancak, Türkiye'de unutkanlık yaşlanmanın doğal bir süreci de kabul edildiğinde demans tanısının atlandığı ve hasta sayılarının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, aynı grupta nörolojik hastalığa ek en sık saptanan 3 hastalık; HT (%52.6), DM (%17.2) ve KKH'dir. (%11) idi. Yaşam süresi uzadıkça çevresel etkenler, düzensiz beslenme, hareketsiz kalma gibi nedenlerle ek kronik hastalıklar arttığı düşünülmektedir.

Ülkemiz, Avrupa ortalamasına göre daha yüksek çocuk nüfusa sahip bir ülkedir. Özürlü çocuğun, sosyal yaşam ve eğitimde duyduğu özel ihtiyaçlar nedeniyle hem ailenin hem de toplumun fiziksel, psikolojik ve ekonomik sorunlarla baş etmesi gerekmektedir.²⁴ Özürlü sağlık kuruluşuna başvuruların incelendiği bir çalışmada çocukların oranı %43.2, çocuk nörolojisi oranı ise %12.9 olarak bildirilmiştir.²⁵ Bizim çalışmamızda sadece nörolojik özürlülükler olan çocuk oranı % 17.7 olarak saptanmıştır. Sağlık kurulu raporlarının değerlendirildiği çalışmalarda %67.8 ve %61.6'sı oranlarında erkek hasta oran yüksekliği bildirilmiştir.^{26,27} Benzer şekilde çalışmamızda çocuklarda erkek cinsiyetin yüksek (%59.1) olduğu saptanmıştır.

Şahin ve ark.nın çalışmasında, hastaların en sık başvuru nedeni özel eğitim raporu almak için olup en sık nörolojik hastalıklar sırasıyla SP, nörolojik defisit ve epilepsi olarak gruplandırılmıştır.²⁶ Diğer bir çalışmada, motor fonksiyon

bozukluğu (%36.1) ve nöbet öyküsü (%13.7) bildirilmiştir.²⁷ Çalışmamızda çocuklarda SP sekeli (%49.9) ve epilepsi (%40.4) en sık görülen hastalıklar saptanmıştır.

'Nadir Hastalık' tanımı, toplumda 2000 bireyden birinden daha az kişiden görülen hastalık olarak yapılmaktadır. Tanı ve tedavi süreçleri zorlu olup, aynı zamanda toplumsal bir halk sağlığı sorunudur.²⁸ Çalışmamızda sık görülenlerle birlikte nadir görülen nörolojik özürlülüğe neden olan hastalıklar da tanımlanmıştır. Özellikle akraba evliliği ile ilişkili olan SCA (%0.5), SMA (%0.3), hungtington kore (%0.1), hallervorden-spatz (%0.03) gibi nadir hastalıklar saptanmıştır. Sakarya ili, oldukça göç alan ve farklı etnik kökenlere sahip bir popülasyondan oluşmaktadır. Beş yıllık sonuçlar, şehirdeki akraba evliliği ve hastalıklar ile ilgili profili yansıtmaktadır.

Çalışmamızda da paraparezi %2.4, parapleji %2.1, tetrapleji %1.9 oranında saptanmıştır. Paraparezi, parapleji, tetrapleji aslında birer hastalık değil, nörolojik bulguyu tanımlamaktadır. Ancak sağlık kurulu değerlendirmesinde bazı hastalıkların kesin tanısı olmaması, durum bildirir raporlanması ya da sağlık kurulu hastalık tablolarında hastalık ile ilgili net eşleşme yapılamadığından, puanlama sisteminde en uygun tablo ile sınıflama yapıldığından bu tanımların kullanıldığı düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları, hastaların özürlülük oranlarının değerlendirilememesidir. Ancak toplam 60 aylık süreç içinde sağlık kurulu özürlülük oranları değiştiğinden aynı düzeydeki hastalık, farklı zamanlardaki değerlendirmesi farklı özürlülük oranına neden olacağından yapılacak karşılaştırmalar standartizasyon sağlanamayacağı düşünülmüştür. Ayrıca veriler şehirdeki nörolojik hastalıklara bağlı özürlülük prevalansını net yansıtmamaktadır çünkü sadece sağlık kuruluna başvuran hastalar incelenebilmiştir, ancak daha az oranda da olsa sağlık kuruluna başvurmeyen hastalar da mevcuttur.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları ile Sakarya ilinden kesitsel bir bakış sunulmuştur. Hastalarda en çok nörolojik özürlülüğü oluşturan hastalıklar SVH, demans ve epilepsidir. Söz konusu hastalıklar hakkında şehirde farkındalığın artırılması önemlidir. Nörolojik özürlülüğe neden olan hastalıkların değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenerek, koruyucu hekimlik ile kontrolü sağlanmalıdır. Elde edilen özürlülük sonuçları, gelecekte planlanabilecek sistematik yaklaşımlar ve rehabilitasyonlar için bir yol haritası sağlamaktadır.

Çalışmanın etik kurul onayı, Sakarya Üniversitesi bünyesinde yer alan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (31.03.2016 tarih ve 71522473/050.01.04/55 sayılı) ve fakülte dekanlığından alınmıştır.

Kaynaklar

1. World health organization, Disability, prevention and rehabilitation. Technical Report Series, 668, WHO, Geneve, 1981:1-40.
2. Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. (Özürlüler İdaresi Başkanlığı) Resmi Gazete Tarihi: 16.12.2010 Sayısı: 27787.
3. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı, T.C. Başbakanlık Özürlüler İdaresi Başkanlığı, Türkiye Özürlüler Araştırması 2002 Ankara 2004;5-30.
4. Beşer E, Atasoylu G, Akgör Ş, Ergin F, Çullu E. Aydın İl Merkezinde Özürlülük Prevalansı, Etiyolojisi ve Sosyal Boyutu. TAF Preventive Medicine Bulletin 2006;5(4):267-275.
5. Naçar M, Çetinkaya F, Baykan Z. Kayseri İl Merkezinde özürlülük, sakatlık ve engellilik prevalansı. TAF Preventive Medicine Bulletin 2012;11(1): 71-80.
6. Çakır G, Şenol E, Işıl AM. Tepecik Eğitim ve Araştır. Hast. Dergisi. 2014 yılında Karşyaka Devlet Hastanesi Engelli Sağlık Kurulunca düzenlenen raporların incelenmesi. 2017;27(3):197-202.
7. Güzel V, Çabalar M, Selçuk Ö, Topçular NS, Bozkurt D, Güveli B, et al. Nörolojik özürlülüğün 16 Aralık 2010 tarihli özürlülük ölçğine göre değerlendirilmesi İstanbul Med J 2014;15:178-182.
8. Çabalar M, Tatlıdede AD, Yazar T, Güveli B, Yayla V. Nörolojik hastalıkların özürlülük derecelerinin sağlık kurulunda değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2011;7:142-146.
9. Tekan ÜY, Ertem DH, Gökçal E, Çilingir V, Polat F. Evaluation of Neurological Disability Status in Van city. Van Tıp Dergisi 2014;21(4):216-224.
10. Evlice A, Demir T, Aslan K, Bozdemir H, Demirkiran M, Ünal İ, et al. Disability at Neurological Diseases. Cukurova Medical Journal 2014;39(3):566-71.
11. Turhanoglu AD, Saka G, Karabulut Z, Kılınç Ş, Ertem M. Diyarbakır il merkezinde yaşayan 65 yaş ve üzeri bireylerde özürlülük ve kronik hastalık sıklığı. Geriatri. 2000;3:146-50.
12. Uskun E, Öztürk M, Kışioğlu AN. Isparta ilinde özürlülük, sakatlık ve engellilik epidemiyolojisi. Sağlık ve Toplum 2005;15:90-100.
13. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. Brain 2000;123:665-676.
14. Öztürk S. Epidemiology of Cerebrovascular Diseases and Risk Factors-Perspectives of the World and Turkey. Turkish Journal of Geriatrics 2010;13(1):51-58.
15. Özdemir G, Özkan S, Özdemir Ö, Gücüeyener D. Türkiye'de Beyin Damar Hastalıkları İçin Majör Risk Faktörleri. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000;6:31-5.
16. Soyuer F, Özarslan M, Soyuer A. İskemik inme: Nörolojik kayıp ve özürlülük. Erciyes Tıp Dergisi 2004;26:19-24.
17. Kempen G. I. J. M, Sonderen E. Psychological Attributes and Changes in Disability Among Lowfunctioning Older Persons. Journal of Clinical Epidemiology 2002;55(3): 224-29.
18. Schroll Bjornso K, Ferry M, de Groot CP, Schlienger JL. Changes in Physical Performance in Elderly Europeans. SENECA 1993-1999. J Nutr Health Aging 2002;6(1):9-14
19. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı Türkiye Özürlüler Araştırması Ankara Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, 2004; 84-91. <http://kutuphane.tuik.gov.tr/pdf/0014899.pdf> adresinden indirilmiştir.
20. Özkan H, Yalvarmış F, Güler M, Çalışkan T, Türker S, Sunay B, F. Yaşlı Nüfusun Sosyodemografik Özellikleri: Pamukçu Kasabası, Balıkesir, STED 2006;15:199-201.
21. Arslan Ş, Gökçe-Kutsal Y. Yaşlılarda Özürlülüğün Değerlendirimine Yönelik Çok Merkezli Epidemiyolojik Çalışma, Geriatri 1999;2:103-14.
22. Koçak FA, Kurt EE, Şaş S, Koçak Y, Erdem HR, Tuncay F, Büyükturan Ö. Kırsal bölgede özürlü sağlık kuruluna başvuran geriatrik hastaların dağılımı Turk J Osteoporos 2018;24(3):92-99.
23. Gurvüt H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H ve ark. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. Am J Alzheimers Dis Other Dement 2008; 23(1):67- 76.
24. Kahrıman İ, Bayat M. Özürlü çocuğa sahip ebeveynlerin yaşadıkları güçlükler ve algıladıkları sosyal destek düzeyleri. Öz-Veri Dergisi 2008;5(1):1175-1194.
25. Baltacı H, Tetik BK, Selçuk EB, Baltacı M. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi 2015 yılı Özürlü Sağlık Kuruluna başvuran olguların incelenmesi Türk Aile Hek Derg 2017; 21(3): 91-100.
26. Şahin N, Altun H, Kara B. Özürlü çocuk sağlık kurulu raporlarının değerlendirilmesi Kocatepe Tıp Derg 2014;15(1):48-53.
27. Başgül ŞS, Saltık S. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Özürlü Çocuk Heyeti'nin 2010 yılı verileri. Göztepe Tıp Dergisi 2012;27(2):45-49.
28. Bottino H, Nguyen B. How far has genetic testing in neurology come? Where has it headed? Rare neurological disease, special report. 2019 (March):7-9.

Demographic, Histopathological and Immunohistochemical Characteristic Findings of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Single-Centered Study

Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Demografik, Histopatolojik, ve İmmünohistokimyasal Karakteristik Bulguları: Tek Merkez Çalışması

Arzu Tasdemir, Hatice Karaman

Department of Pathology, University of Health Sciences, Kayseri City Hospital, Kayseri, Turkey;ion, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Arzu Tasdemir

Alpaslan Mah. Aşık Veysel Bulvarı Nergis Apt. 21/3 Posta kodu: 38030 Melikgazi / Kayseri

T: +90 532 742 36 80 E-mail : atasdemir786mail

Geliş Tarihi / Received : 20.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 07.07.2020

Orcid :

Arzu Tasdemir; <https://orcid.org/0000-0002-5183-6663>

Hatice Karaman; <https://orcid.org/0000-0002-5250-5263>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):381-389) DOI: 10.31832/smj.740190

Abstract

Objective	Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most frequent mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract, arises from or is differentiated towards interstitial cell of Cajal. The aim of this study is to review the demographic, histopathological and immunohistochemical characteristics of cases diagnosed with GIST in the light of the literature.
Materials and Methods	Forty-five GIST cases diagnosed between 2010 and 2018 in Kayseri City Hospital's pathology clinic were included in the study. The cases were reevaluated retrospectively by hematoxylin-eosin sections and immunohistochemical staining.
Results	Twenty-one of the cases (46.66%) were female, and 24 (53.33%) were male. The average age was 64.9 years. 4/45 (8.88%) of the cases included in the study were in the very low risk, 20/45 (44.44%) were in the low risk, 8/45 (17.77%) were in the intermediate risk, and 13/45 cases (28.88%) were in the high-risk group.
Conclusion	Histopathology and immunohistochemical studies are important for the accurate diagnosis, classification, prognosis, and treatment in GISTs. The centers should prepare their report formats according to internationally accepted report samples and consensus criteria, and significant macroscopic and microscopic findings and immunohistochemical examination results should be given as a list at the end of the report.
Keywords	gastrointestinal stromal tumors; histopathology; immunohistochemistry staining

Öz

Amaç	Gastrointestinal stromal tümör (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörüdür, interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklanır veya farklılaşır. Bu çalışmanın amacı GIST tanılı olguların demografik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini literatür ışığında gözden geçirmektir.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya Kayseri Şehir hastanesi patoloji kliniğinde, 2010-2018 yılları arasında tanı konulan 45 GİST olgusu dahil edildi. Olgular retrospektif olarak hematoxilen-eozin kesitleri ve immünohistokimyasal boyamaları ile yeniden değerlendirildi.
Bulgular	Olguların 21'i (%46,66) kadın, 24'ü (%53,33) erkekti. Yaş ortalaması 64.9 idi. Çalışmaya dahil edilen olguların 4/45'i (%8,88) çok düşük, 20/45'i (%44,44) düşük, 8/45'i (%17,77) orta derecedeydi ve 13 / 45 olgu (%28.88) yüksek risk grubundaydı.
Sonuç	GİST'lerde doğru tanı, sınıflandırma, prognoz ve tedavi için histopatoloji ve immünohistokimyasal çalışmalar önemlidir. Merkezler, rapor formatlarını uluslararası kabul görmüş rapor örneklerine ve fikir birliği kriterlerine göre hazırlamalı ve özel makroskobik ve mikroskobik bulgular ile immünohistokimyasal inceleme sonuçları raporun sonunda liste halinde verilmelidir.
Anahtar Kelimeler	gastrointestinal stromal tümörler; histopatoloji; immünohistokimyasal boyama

INTRODUCTION

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal system (GIS)¹⁻⁵ It is known that GISTs, of which immunohistochemical and ultrastructural characteristics are heterogeneous, originate from the interstitial cells of Cajal (ICC) or their stem cell-like precursors. The cells of Cajal are specialized connective tissue cell precursors that are found in the GIS and act as an intestinal pacemaker.^{1,6-8} While the cells of Cajal immunohistochemically positively react with CD117, CD34, Dog1 and vimentin, they negatively react with desmin and S100.

GISTs are a rare tumor group, and they constitute 0,1-3% of all GIST tumors.⁹ These tumors can be located anywhere in the GIS, from the esophagus to anus. While the most common localization is in the stomach with 60-70%, the localization in the small intestine ranks the second with 25-35%. Other localizations include the colon, rectum, appendix (5%), and esophagus (2-3%), respectively. Lesions that cannot be distinguished histopathologically and immunohistochemically from GISTs can also be observed in the mesenterium, omentum, and retroperitoneum.^{1,10-12} The localization outside the gastrointestinal canal is rarer (1%). The primary and metastatic different neoplasms should be evaluated by the clinical and pathological correlation.

GISTs are observed at an average age of 55-60 years in adults. They are extremely rare in children.

Although their clinical behavior and prognostic symptoms are not distinct, they are tried to be estimated by the localization, diameter, cellularity, infiltrative development, and mitotic index of the tumor.⁶

Most of GISTs indicate Protooncogenic tyrosine kinase KIT receptor and less commonly Platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) mutation.^{1-3,13} In GISTs, C-KIT(CD117), CD34, DOG1, positivity is helpful in the

immunohistochemical diagnosis.

The aim of this study is to review the demographic, histopathological and immunohistochemical characteristics of cases diagnosed with GIST in the light of the literature.

MATERIAL and METHODS

Forty-five GIST cases diagnosed in the Kayseri City hospital pathology clinic between 2010-2018 were included in this descriptive study. The identity clinical information of these cases was obtained from archival records and material-related block and pathology slide archive. The cases were reevaluated retrospectively by hematoxylin-eosin(HE) sections and immunohistochemical staining. CD117, CD34, desmin, smooth muscle actin(SMA), vimentin, S100, Ki-67 staining were used in the immunohistochemical panel. Incomplete immunohistochemical staining was completed. The cases were grouped according to the localizations, gender, age, tumor diameters and histopathological features.

To determine the biological behavior of the tumor, the cases were divided into four groups, being very low, low, intermediate and high risk, based on the 2002-National Institutes of Health (NIH)consensus risk categorization according to the tumor diameter and mitotic index (Table 1).⁵ While evaluating immunohistochemical staining, internal staining in the tissue was considered for positive control. Cytoplasm and cytoplasmic membrane staining for CD 117, CD34, S100, SMA, desmin and vimentin were considered positive. When Ki-67 staining pattern was evaluated, positively stained nuclei was calculated as % by thousand cells were counted in the area of intense staining. Histological typing discussed in three groups, as spindle, epithelioid and mixed (spindle + epithelioid). The rate of cellularity and pleomorphism was evaluated in three groups by a semiquantitative method, being low (+), intermediate (++), and high (+++). Necrosis and hemorrhage were evaluated as present (+), not present (-).

Table 1 National Institute of Health (NIH, United States) consensus criteria for GIST risk assesment

Risk	Size	Mitotic count (per 50 HPF)
very low	<2cm	<5/50
low	2-5cm	<5/50
intermediate	<5cm 5-10cm	6-10/50 <5/50
high	>5cm >10cm any	>5/50 Any >10/50

HPF: high power field
 GIST: Gastrointestinal Stromal Tumors

Tumor diameters were specified in centimeters (cm). For the mitotic index in the cases, mitosis was counted at 50 sites in a 40- high magnification field (HPFs).

This study is a descriptive research.

The study was approved by the Ethical Committee of the institution (Kayseri Şehir Hastanesi, TUEK, tarih:15.11.2018, sayı:76397871, karar no:20).

RESULTS

Forty-five GIST cases, selected in the pathology clinic between 2008 and 2018 were included in this study.

Twenty-one of the cases (46.66%) were female, and 24 (53.33%) were male. The youngest patient included in the study was a male patient aged 43 years, and the oldest patient was a female patient aged 88 years. While the oldest patient had a low-risk group jejunal GIST, the youngest patient had a low-risk group stomach GIST. The average age was 64.9 years. 4/45 (8.88%) of the cases included in the study were in the very low risk, 20/45 (44.4%) were in the low risk, 8/45 (17.7%) were in the intermediate risk, and 13/45 cases (28.88%) were in the high-risk group (Table 2).

Table 2. Tumor risk stratification in GIST

	Number of cases (n:45)	Percentage (%)
Very low	4	8.88%
Low	20	44.44%
Intermediate	8	17.77%
High	13	28.88%

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumors

25/45 (55.5%) of the GISTs cases were located in the stomach, of 11/45(24.4%) cases in the duodenum, of 5 /45 (11.1%) cases in the jejunum, of 2/45 (4.4%) cases in the ileum, and 2/45(4.4%) cases were located in the rectum (Table 3).

Table 3. Localizations of GIST cases

Localization	Number of cases (n:45)	Percentage (%)
Gastric	25	55.55%
Duodenum	11	24.44%
jejunum	5	11.11%
ileum	2	4.44%
rectum	2	4.44%

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumors

The largest tumor diameter was 20 cm in a female patient with stomach localization, and the smallest tumor diameter was 1 cm.

The most common histological pattern were spindle, other patterns were spindle+epithelioid (mixed), and epithelioid cell type of the GIST cases (Table4).

Table 4. Histological patern of GIST

Histological patern	Number of cases (n:45)	Percentage (%)
Spindle	35	77.77%
Spindle+epithelioid	8	17.77%
Epithelioid	2	4.44%

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumors

While the number of cases exhibiting the infiltrative growth pattern was 20/45 (44.4%), the number of cases exhibiting the expansive growth pattern was 25/45(55.5%). Cellularity was low (+) in 13 of the cases (28.8%), intermediate (++) in 22 of the cases (48.8%), and high (+++) in 10 of the cases (22.2%). Pleomorphism was evaluated in three groups: low (+), intermediate (++) and high (+++). (Table5).

Pleomorfizm	Number of cases (n:45)	Percentage (%)
Mild(+)	27	60%
Moderate(++)	10	10%
Severe(+++)	8	7.77%

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumors

Liver metastases were present in 2 cases in the high-risk group with severepleomorphism with stomach localization.

The highest mitosis ratio was 25/50 HPF, and it belonged to a 46-year-old female case with a 7x4-cm GIST with spindle morphology located in the small intestine. The lowest mitosis ratio was 1, and it belonged to a female case with a 1-cm GIST with spindle morphology located in the jejunum.

The case with the highest Ki-67 index with 50% was a 56-year-old female patient in the high-risk group of the spindle cell type with stomach localization. While immunohistochemical CD117 reacted positively in all of the cases examined, CD34 positivity could not be found in only 4 cases (8.8%) with CD34.

While there was positive staining with SMA in 14 cases (31.1%), no case was stained with desmin.

Focal positive staining with S100, among immunohistochemical staining, was observed only in 1 case (2.2%), and

it was a 74-year-old case with a stomach GIST who had liver metastasis. In the examination of all GIST cases in the pathology archive, a 20-cm diameter tumor located in the stomach was found to be pancreas-invasive in a 56-year-old female patient in a high-risk group who exhibited necrosis and hemorrhage. Accompanying synchronous adenocarcinoma with the same localization as GIST is present in 3 of the cases.

While 2 of the cases were cases with high-risk GIST located in the colon and had adenocarcinoma with the same localization, synchronous, and intermediate differentiation, the case with a low-risk GIST located in the stomach was accompanied by adenocarcinoma of intestinal type, with intermediate differentiation and stomach localization.

DISCUSSION

Gastrointestinal stromal tumors are the most frequent mesenchymal tumors that can develop in the gastrointestinal tract, from the esophagus to anus throughout the GIS.¹⁴ GISTs were first described in 1940. Studies on KIT expression were conducted between 1998-1999^{15,16}. GISTs containing KIT tyrosine kinase receptors are a specific tumor group separated from other gastrointestinal tumors with these features.¹⁷ The activation of this receptor causes the development of resistance to apoptosis and uncontrolled cell proliferation. Most patients do not have any symptoms due to the tumor size and localization in the early stage of GISTs. Patients with symptoms may experience abdominal discomfort, pain, vomiting, hematemesis, melena, dysphagia, anemia, and fatigue. While the most common symptom in some publications is hemorrhage, it is abdominal mass followed by gastrointestinal bleeding and pain due to mucosal ulceration in other publications.^{18,19} In general, mucosal ulceration is the sign of mucosal ulceration.²⁰ Small GISTs are often incidentally found during endoscopy, radiological studies, or surgery performed for another reason.^{1,7} There are incidental GIST cases in the literature found after Sleeve gastrectomy performed for obesity surgery¹⁴. A major part of incidentally found GISTs smaller

than one cm is associated with low grade-benign behavior.²¹ The smallest tumor diameter in this study was 0.5 cm, which was found incidentally in the rectum during endoscopy and it was in a very low-risk group.

GISTs are observed at an average age of 55-60 years.^{7,11} The average age of the cases in this study was found to be 64.9 years.

In the literature, the male and female genders have equal incidence ratio.^{18,19,22} and the male/female ratio in this study is 24/21 (53.33%/46.66%) with mild male dominance. In the literature, there are series in which the dominance of male patients is reported to be mildly dominant.²³ The findings of the present are consistent with the literature. GISTs are most commonly located in the stomach and in the small intestine in the second place.^{10,11} In this study, GISTs in 55% of the cases were located in the stomach and in 40% of the cases in the small intestine (duodenum, jejunum, ileum). The esophagus localization is reported to be below 5% in the literature.^{1,11} In this series, there are no GIST cases with esophageal localization, and this is consistent with the literature. There are no cases located outside the gastrointestinal system, and there are tumor nodules in the omentum in the GIST case with small intestine localization.

GISTs can range in dimensions from a few millimeters to 40 cm. The average tumor size is 5-8 cm. In this study, the largest tumor diameter is 20 cm and the smallest tumor diameter is 0.5 cm, which is consistent with the literature. With variable macroscopic images, nodules may be cystic, hemorrhagic, and necrotic. Cystic degeneration, hemorrhage, and central necrosis can be observed in large-sized GISTs (Figure1).^{6,10}

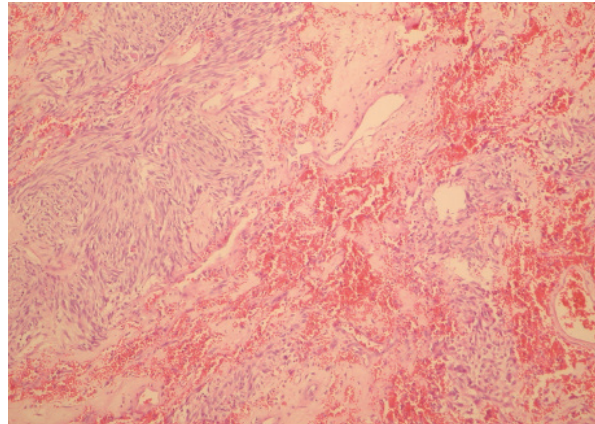


Figure1: Hemorrhage and necrosis in large-sized, hematoxylin eosin x10

Hemorrhage was found in 17 (37.77%) of our cases and necrosis in 12 (26.66%) cases. Many types of cells and growth patterns can be found in necrosis GISTs.

There are two main types of cells, spindle and epithelioid, in the majority. Microscopically, 70% are of spindle cell, 20% are of epithelioid and 10% are of mixed type. In the present series, 35 cases (77.77%) were found to be of spindle type, 8 cases (17.77%) of mixed type, and 2 cases (4.4%) of epithelioid type.

In spindle cell GISTs, growth patterns in the form of short bundles and fascicles are observed (Figure2a, Figure2b). Epithelioid cell GISTs consist of circular-polygonal shaped cells with a round-oval nucleus, eosinophilic or clear cytoplasm (Figure3). A distinctive myxoid stroma can be observed at varying rates in GISTs. A myxoid stroma was observed in one of our cases. If a distinctive cytoplasmic vacuole is formed in the GIST cell, the nucleus is pushed to the periphery, and a signet-ring appearance may occur. There are cases with this feature in the literature. In the present series, 1 case was the epithelioid type and contained signet-ring-like cells.

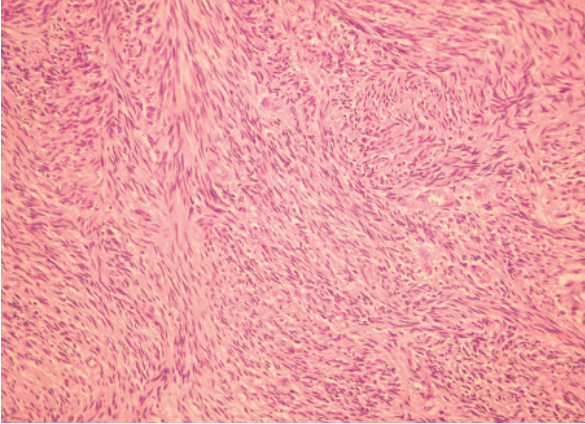


Figure2a: Spindle cell type, hematoxylin eosinx10

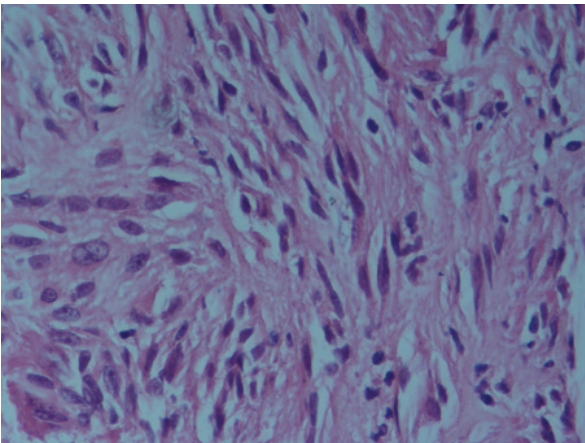


Figure2b: Pleomorphic,spindle cells in gastrointestinal stromal tumor, hematoxylin eosinx20

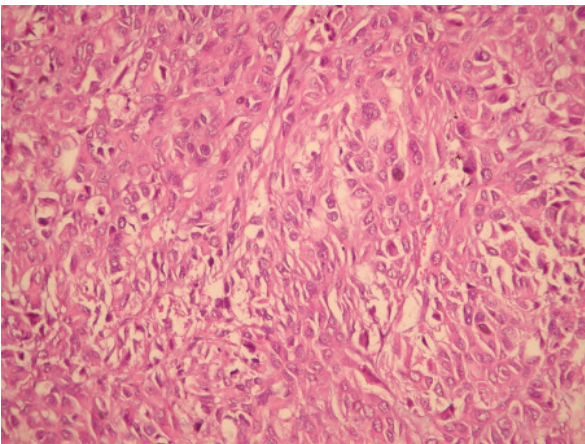


Figure3: Epithelioid cell type , hematoxylin eosinx20

Clinical and histopathological findings and the immunohistochemical staining panel are used in the diagnosis, classification, and prognosis determination of GISTs. In the immunohistochemical panel, vimentin, SMA, desmin, S100, CD34, CD117, and Ki 67 are used²⁴⁻²⁶. In the present study, the same antibodies were evaluated on the immunohistochemical panel. In new studies in the literature, the DOG-1 protein is one of the new proteins with high sensitivity and specificity ratios^{13, 27}. In this study, the DOG-1 protein was found to be positive in 5 GIST cases in the pathology records. DOG1 exhibits cytoplasmic and/or membranous staining. KIT is positive in 30% of negative cases. It is expressed independently of the mutation type. However, it should not be used alone instead of CD117. Cases that have the typical GIST morphology but are CD117 and DOG1-negative should consult reference centers.

In GISTs, CD117 is observed to be 95-100% positive, CD34 70-80% positive, SMA 20-40% positive, desmin 1-2% positive, and S100 5% positive.^{4,7,17} CD117 is usually cytoplasmic (most common), membranous, and perinuclear point-like (Golgi zone staining), or as the combination of these. Although the CD117 expression is significant for diagnosis, it is not the only determinant.

Ki-67, which is added to the immunopanel, is a proliferation determinant used in many tumors and it has been revealed in the studies of Zhao et al. that Ki-67 is an independent prognostic factor and high Ki-67 percentages are accompanied by high-risk GISTs and poor prognosis.^{28,29} Values above 10% are accepted as the high proliferation index.

A positive reaction was determined in all cases (45/45) with CD117 (Figure4) and in 91.1% of cases (41/45) with CD34, and it is consistent with the literature. In this study, while 14 GIST cases (31.11%) exhibited SMA-positivity and 1 case (2.2%) exhibited S100-positivity, there was no case exhibiting desmin-positivity. In this study, the highest Ki-67 proliferation was found to be 50%, and the lowest

proliferation was below 1%. The Ki-67 proliferation index of all high-risk group GIST cases was found to be above 10% (Figure5). The Ki-67 proliferation index of 2 GIST cases with liver metastasis was found to be above 30%.

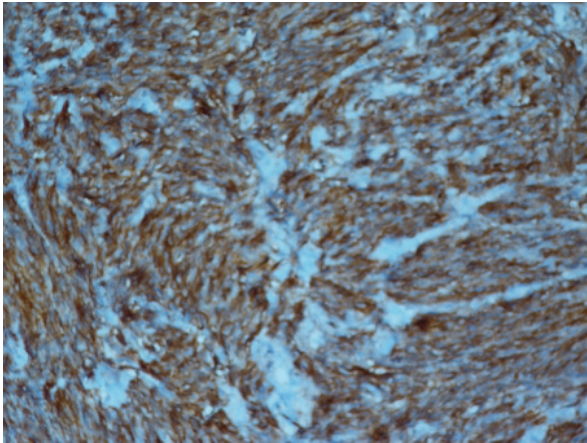


Figure4: CD117 immunohistochemical positive stain in GIST

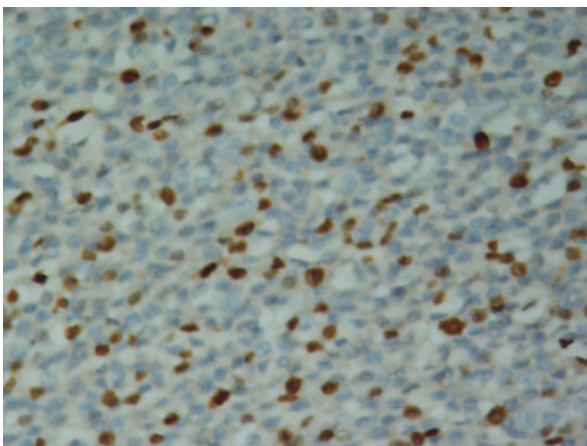


Figure5: Ki67 Immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumor

GISTs are a heterogeneous group of tumors of which biological behavior is difficult to estimate in advance. The prognosis is attempted to be determined by parameters such as the tumor diameter, localization, growth pattern, cell type, cellularity, pleomorphism, mitotic index, necrosis, and immunophenotyping studies.^{7, 10, 27-30}

The diagnostic criteria for the malign behavior in GISTs according to the tumor size and mitotic activity of the NIH GIST study group in 2002 are presented in Table 1. In this table, the tumor diameter and mitosis count, among the most important findings for the prognosis, were used. GISTs are divided into 4 groups, being very low-risk, low-risk, intermediate-risk, and high-risk. In the present study, 13 cases (28.8%) are in the high-risk group, 8 cases (17.7%) are in the intermediate-risk group, 20 cases (44.4%) are in the low-risk group, and 4 cases (8.88%) are in the very low-risk group.

The malign potential of most GISTs is uncertain. The advanced age, male gender, presence of metastasis at the time of diagnosis, incomplete resection of the tumor, high mitotic index are independent risk factors.³¹ The cell type and atypia have also been used as prognostic criteria in some publications.^{20,32} The standard surgical treatment in GISTs is the complete surgical resection in the absence of metastases. The most important aim of surgery is the complete excision of the tumor without causing tumor rupture. Following the complete resection, patients are followed-up closely. Imatinib mesylate and multiple tyrosine kinase inhibitors are used in the treatment of GISTs.³³ The standard treatment of metastatic GISTs is conventional treatments. A partial response is received in approximately 65-70% of patients.

GISTs frequently intra-abdominally metastasize to the omentum, peritoneum, mesenteric tissues, and liver. There was liver metastasis in 50% of GISTs at the time of diagnosis.³⁴ While liver metastasis occurs probably through hematogenous ways, other intra-abdominal metastases occur with the tumor cell culture to the abdominal cavity. In this study, tumor nodules were found in the omentum in one case, and liver metastasis was found in two cases at the time of diagnosis.

CONCLUSION

Immunohistochemical studies are important for the accurate diagnosis, classification, prognosis, and treatment in GISTs. The centers should prepare their report formats according to internationally accepted report samples and consensus criteria, and significant macroscopic and microscopic findings and immunohistochemical examination results should be given as a list at the end of the report. Cases that exhibit the GIST morphology but are CD117/DOG1-negative should be consulted in reference centers. The mutation analysis studies should be performed if necessary.

The study was approved by the Ethical Committee of the institution (Kayseri Şehir Hastanesi, TUEK, tarih:15.11.2018, sayı:76397871, karar no:20).

Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

There are no conflict interest.

This study has received no financial support

References

- Miettinen M and Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Miettinen M, Sobin LH, Sarloma-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117(KIT). *Mod Pathol* 2000;13(10):1134-42.
- Hirota S and Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *PatholInt* 2006;56:1-9.
- Park S, Kim M, Kim H, Song BJ, Chi JG. Ultrastructural Studies of Gastrointestinal Stromal tumors. *J Korean Med Sci* 2004;19:234-44.
- Christopher DM Fletcher, Jules J Berman, J, Christopher Corless, Fred Gorstein, Jerzy Lasot et al. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. *Hum Pathol* 2002 May; 33(5):459-65.
- Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal Stromal Tumors: Biology and Treatment. *Oncology* 2003;65:187-197.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-1478.
- Miettinen M, Monihan JM, Sarloma-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J SurgPathol* 1999;23(9):1109-1118.
- Romeo Giul. Gastrointestinal stromal tumors. *Surgical Oncology* 2001; 52: 1591-1063.
- Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003;442:421-429.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003;54(1):3-24.
- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002;38:39-51.
- Kislik J, Zinzuk J, Kemonaa, Ustymowicz K, et al. Expression of CD117, DOG1, and IGF-1R in gastrointestinal stromal tumours-an analysis of 70 cases from 2004-2010. *Gastroenterology Review* 2016;11(2):115-122.
- Saurabh S. Gastrointestinal stromal tumor: an incidental finding during laparoscopic bariatric surgery. *ClinicalCaseReports* 2017;5(11):1905-1906. doi: 10.1002/ccr3.1194
- Sarloma-Rikala M, Kovatich A, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11(8):728-734.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 1998;279:577-580
- Saurabh S. Gastrointestinal Stromal Tumor: an incidental finding during laparoscopic bariatric surgery. *Clinic Case Report* 2017;5(11):1905-1906.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Annals of Oncology* 2005;16:566-578.
- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J SurgPathol* 1999;23:377-389.
- Strickland L, Letson GD and Muro-Cacho CA. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Control* 2001;8(3):252-261.
- Viscido G, Signorini F, Navarro L, Campazzo P, Saleg V, Gorodner V et al. Incidental finding of gastrointestinal stromal tumors during laparoscopic sleeve gastrectomy in obese patients. *Obes. Surg.* 2017;27(8):2022-2025.
- Kim KM, Kang DW, Moon WS, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors in Koreans: Incidence and the clinical, Pathologic and Immunohistochemical Findings. *J Korean Med Sc* 2005;20:977-984.
- Miettinen M, Furlong M, Sarloma-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J SurgPathol* 2001; 25(9):1121-1133.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
- Loong HFH. Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options. *Hong Kong Med J* 2007;13 (1):61-65.
- Tasdemir A, Soyuer I, Unal D, Artıç T. Prognostic Value of NFκB, CD9, VEGF in gastrointestinal stromal tumors. *CotempOncol(Pozn)* 2013;17(6):493-8.
- Swalchick W, Shameckh R, Bui MM. Is DOG1 Immunoreactivity Specific to Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Control* 2015;22(4):498-504.
- Miettinen M, Virolainen M, Sarloma-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J SurgPathol* 1995;19(2):207-16.
- Carrillo R, Candia A, Rodriguez-Peralto H, Caz V. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferative index (MIB-1 index) in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 1997;28:160-165.
- Zhaou Y, HuW, Chen P et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore)* 2017;96(34):e7911.
- Hinescu M, Ardeleanu C, Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *J MolHist* 2007;38(4):275-284.
- Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH and Lasota J. Evaluation of Malignancy and Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Hum Pathol* 2002;33(5):478-483.
- Eric CH. Lai, Stephanie H.Y.Lau, Wan Yee Lau. Current management of gastrointestinal stromal tumors-A comprehensive review. *International Journal of Surgery* 2012;10:334-40.
- Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003;90:1178-1186.

Association between Epicardial Adipose Tissue Thickness and Left Ventricular Diastolic Functions

Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı ile Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları Arasındaki İlişki

Sabiye Yılmaz¹, Saadet Demirtaş², Kahraman Coşansu¹, Hüseyin Gündüz¹, Harun Kılıç¹

¹Department of Cardiology, Sakarya University Education and Research Hospital, Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey

²Department of Cardiology, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sabiye Yılmaz

Department of Cardiology, Sakarya University Education and Research Hospital, Faculty of Medicine, 54100, Adapazarı/ Sakarya, Turkey

T: +90 532 302 85 91 E-mail : ssevindr@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 07.07.2020

Orcid :

Sabiye Yılmaz; <https://orcid.org/0000 0003 3626 9098>

Saadet Demirtaş; <https://orcid.org/0000 0003 2900 2926>

Kahraman Coşansu; <https://orcid.org/0000 0002 4063 5874>

Hüseyin Gündüz; <https://orcid.org/0000 0003 2541 4675>

Harun Kılıç; <https://orcid.org/0000 0002 1358 5015>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):390-396) DOI: 10.31832/smj.732042

Abstract

Objective	Epicardial adipose tissue (EAT) has been found to be associated with the diastolic dysfunction in recent years, but this relationship has not been fully elucidated. Echocardiography is a non-invasive, simple, cost effective and accessible approach to assess EAT thickness, which can be performed easily. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of EAT on prediction of diastolic dysfunction.
Materials and Methods	A total of 138 patients without any cardiovascular, inflammatory, autoimmune and cancer disease, were enrolled. Our study was performed in the Cardiology clinic of Sakarya University Training and Research Hospital between May 2019 and December 2019. Subjects were divided into two groups, those with and without diastolic dysfunctions. Conventional echocardiography parameters and tissue Doppler imaging (TDI) were performed to evaluate left ventricular functions. EAT thickness on the free wall of the right ventricle in parasternal long-axis view were measured using transthoracic echocardiography.
Results	In comparison with the non- diastolic dysfunction group, patients with diastolic dysfunction had significantly higher epicardial fat thickness (5.98±1.52 mm vs 4.32±1.03 mm; p<0.001). The multivariate regression analysis indicated that EAT independently predicts diastolic dysfunction (OR, 0.278, 95%CI 0.396 to 1.400)
Conclusion	According to the findings of this study, EAT thickness is an independent predictor for the development of diastolic dysfunction in patients without cardiovascular disease.
Keywords	Adipose tissue; echocardiography; epicardium; left ventricular function

Öz

Amaç	Epikardiyal yağ dokusunun (EYD) son yıllarda diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur, ancak bu ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır. Ekokardiyografi, EYD kalınlığını değerlendirmek için kolayca yapılabilen non-invaziv, basit, uygun maliyetli ve erişilebilir bir yaklaşımdır. Bu çalışmanın amacı EYD'nin diyastolik disfonksiyonun öngörülmesindeki etkinliğini değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemler	Herhangi bir kardiyovasküler, inflamatuvar, otoimmün ve kanser hastalığı olmayan toplam 138 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız xxxx Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde Mayıs 2019 ve Aralık 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan kişiler diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri ve doku Doppler görüntüleme (DD) yapıldı. EYD kalınlığı parasternal uzun eksen görünümünde sağ ventrikülün serbest duvarı önünden transtorasik ekokardiyografi kullanılarak ölçüldü.
Bulgular	Diyastolik disfonksiyonu olmayan grup ile karşılaştırıldığında, diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda epikardiyal yağ kalınlığı anlamlı olarak daha yüksekti (5.98 ± 1.52 mm'ye karşı 4.32 ± 1.03 mm; p<0.001). Çok değişkenli regresyon analizi, EYD'nin diyastolik disfonksiyonu bağımsız olarak öngördüğünü gösterdi (OR, 0.278, % 95 CI 0.396 ila 1.400)
Sonuç	Bu çalışmanın bulgularına göre, EYD kalınlığı kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda diyastolik disfonksiyon gelişimi için bağımsız bir öngördürücüdür.
Anahtar Kelimeler	Adipöz doku; ekokardiyografi; epikardiyum; sol ventrikül fonksiyon

INTRODUCTION

Left ventricular diastolic dysfunction is one of the most important causes of heart failure though systolic functions are preserved.^{1,2} The diagnosis of diastolic dysfunction remains challenging and practical recommendations are necessary for proper diagnosis in daily clinical practice. Although many echocardiographic parameters have been used to define diastolic dysfunction, there is no single marker to confirm the diagnosis sufficiently accurate. Epicardial fat depot is a part of the visceral adipose tissue and metabolically active with release of different cytokines and plays an important role in the development of cardiovascular diseases through paracrine and vasocrine mechanisms.¹⁻⁹ The Epicardial adipose tissue (EAT) thickness is defined based on the measurement of the low-isoechoic area thickness on the free wall of the right ventricle in the parasternal long-axis views by echocardiography.¹⁰ EAT has been found to be associated with the diastolic dysfunction in recent years, but this relationship has not been fully elucidated. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of EAT thickness on prediction of diastolic dysfunction.

MATERIAL and METHODS

Study Design and Population

This was a cross sectional, single-center study conducted in department of Cardiology, Sakarya University Education and Research Hospital from the May 2019 to December 2019. In the present study, consecutive 138 patients admitted to cardiology outpatient clinic for echocardiographic evaluation were included. Study population was divided into two groups as those with and without diastolic dysfunction by echocardiography. Patients with coronary artery disease, systolic heart failure, arrhythmias, moderate-severe valvular heart disease, hematological disease, cancer, severe renal or liver disease, ongoing infection or systemic inflammatory conditions, autoimmune disease, transient ischemic attacks/stroke and whose transthoracic echocardiography (TTE) imaging was inadequate for the measurement of epicardial fat thickness were excluded

from the study. Data on the patients' demographic characteristics including age, sex, body mass index (BMI), comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus and laboratory findings were recorded.

TTE was performed using Vivid S710 ultrason with a 5 MHz transducer in left lateral decubitus position in all patients to measure EAT, to evaluate systolic and diastolic left ventricular function. Measurements of the interventricular septum (IVS) thickness, left ventricular posterior wall (LVPW) thickness, left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular mass (LVM) were performed according to the American Society of Echocardiography criteria.^{11,12} The early (E) and late (A) transmitral inflow velocities, their ratio (E/A) were obtained from the mitral inflow Doppler signals.^{13,14} EAT thickness was measured on the free wall of the right ventricle in the parasternal long-axis taking the aortic root as the reference and we prefer measuring EFT during end-diastole.¹⁰ Epicardial fat was defined as the echo-free space between the outer wall of the myocardium and the visceral layer of the pericardium. Left ventricular systolic function was determined using ejection fraction measured by Simpson's method.¹⁵ Additionally, tissue Doppler imaging (TDI) was performed to evaluate diastolic functions in each patient. Mitral annulus velocities were achieved from the septal annulus of the LV by TDI, ratio of E/e' were calculated. The measurement of EAT thickness was performed by two different cardiologists, and was performed at least twice to ensure high reliability. This study complies with the Helsinki Declaration and was approved by Sakarya University Education and Research Hospital independent medical ethics committee on 20.06.2019 with the number 16214662 / 050.01.04 / 103.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 18 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical data were expressed as percentages and continuous data were

expressed as mean±standard deviation. Comparisons between groups were performed using a chi-square or Fisher's exact tests for qualitative variables. An independent t-test was used for normally distributed continuous variables, and the Mann–Whitney U test was conducted for non-normally distributed continuous variables, as appropriate. The cutoff values, and corresponding sensitivity and specificity values, for the prediction of diastolic dysfunction by echocardiographic EAT thickness was estimated by receiving operator characteristic (ROC) curve analysis. Multivariate logistic regression analysis was performed to assess the independent predictors of diastolic dysfunction. The variables showing significant relationship in the univariate analysis were selected for the multivariate logistic regression analysis for the prediction of diastolic dysfunction. Results are reported as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). A p value < 0.05 was considered statistically significant in all tests.

RESULTS

A total of 138 patients were enrolled and subjects were divided into two groups, those with diastolic dysfunction (n=64) and without diastolic dysfunction (n=58) on echocardiography. The patient characteristics of both groups are shown in Table 1. The patients with diastolic dysfunction were older (57.7±9.8 vs 44.1± 8.5, p<0.001), more likely female (53.1% vs 44.8%), and had more comorbidities including diabetes mellitus, hypertension and had increased BMI. There was no significant difference between the groups with respect to low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. There was a significant difference between the two groups in terms of C-reactive protein (CRP) level. The diastolic dysfunction group had thicker EAT thickness than the non- diastolic dysfunction group (5.98+1.52 mm vs 4.32+1.03 mm, p<0.001).

Table 1. Clinical and echocardiographic characteristics of the study population

Variable	Diastolic dysfunction group, (n=64)	Non-Diastolic dysfunction group (n=58)	P
Age, mean±SD (years)	57.7±9.8	44.1±8.5	<0.001
Female, n (%)	34(53)	26(44.8)	0.364
Diabetes mellitus, n(%)	10(15.6)	0	0.001
Hypertension,n(%)	34(53.1)	4(6.9)	<0.001
Smoking,n(%)	17(26.6)	23(39.7)	0.126
EAT (mm), mean±SD	5.98±1.52	4.32±1.03	<0.001
BMI (kg/m2), mean±SD	30.1±4.7	25.6±3.5	<0.001
CRP mean±SD	3.2±3.8	1.5±3.3	0,019
LDL (mg/dl), mean±SD	148±42	147±36	0.856
HDL (mg/dl), mean±SD	48±12	49±13	0.829
TG (mg/dl), mean±SD	154±77	161±127	0.740
EF, mean±SD	61±4	63±6	0.006
E, mean±SD	59.6±12	74.8±12	<0.001
A, mean±SD	77.7±15	65±10	<0.001
e'(cm/s), mean±SD	7.06±1.2	9.8±1.7	<0.001
a'(cm/s), Mean±SD	9.86±2	9.9±1.9	0.959
E/e', mean±SD	9.1±3	7.8±1.5	0.009
LVEDD (mm), mean±SD	42.4±4.3	40.4±6.1	0.044
IVST (mm), mean±SD	11.1±1.7	9.8±1.7	<0.000
PWT (mm), mean±SD	10.8±1.1	9.8±1.1	<0.000
LVM (g), mean±SD	182.5±40.6	152.8±37.7	<0.000
Diastolic function, n(%)			
Grade I	58(90.6%)		
Grade II	6(9.4%)		
Grade III	0		

A-late transmitral inflow velocities, BMI-Body Mass Index, CRP- C-reactive protein, DD-diastolic dysfunction, EAT- adipose tissue, E-early transmitral inflow velocities, e-early diastolic myocardial velocity, EF- ejection fraction, HDL- high-density lipoprotein, LDL-low-density lipoprotein, LVM-left ventricular mass, LVEDD-left ventricular end diastole diameter, IVST- interventricular septum thickness, PWT-posterior wall thickness, TG- triglycerides

EAT thickness showed a significant positive correlation with age (r=0.479, p<0.001), BMI (r=0.538, p<0.001), diabetes mellitus (r=0.353, p<0.001) and hypertension (r=0.380, p<0.001). There was no correlation between ep-

icardial fat thickness and HDL-C, LDL-C and TG level. Also, EAT was associated with increased left ventricular mass ($r=0.399$, $p<0.001$) and reduced diastolic function by lower early diastolic myocardial velocity (e') ($r=-0.595$, $p<0.001$), early transmitral inflow velocity (E) ($r=-0.399$, $p<0.001$), E/A ($r=-0.505$, $p<0.001$) and higher E/e' ratio ($r=0.316$, $p<0.001$) (Table 2).

	p	r
Age	<0.001	0.479
BMI	<0.001	0.538
Hypertension	<0.001	0.380
Diabetes mellitus	<0.001	0.353
Smoking	0.485	-0.043
CRP	<0.001	0.387
HDL	0.040	-0.116
LDL	0.412	0.042
TG	0.390	0.046
EF	0.000	-0.467
E	<0.001	-0.399
E/A	<0.001	-0.505
e'	<0.001	-0.595
E/e'	<0.001	0.316
IVST	<0.001	0.385
PWT	<0.001	0.399
LVEDD	0.033	0.198
LVM	<0.001	0.399

A-late transmitral inflow velocities, BMI-Body Mass Index, CRP- C-reactive protein, DD-diastolic dysfunction, EAT- adipose tissue, E-early transmitral inflow velocities, e-early diastolic myocardial velocity, EF- ejection fraction, HDL- high-density lipoprotein, LDL-low-density lipoprotein, LVM-left ventricular mass, LVEDD-left ventricular end diastole diameter, IVST- interventricular septum thickness, PWT-posterior wall thickness, TG- triglycerides

Multivariate analysis showed that age (OR, 0.376, 95%CI, 0.009 to 0.024), hypertension (OR, 0.194; 95%CI, 0.043 to 0.375), diabetes (OR, 0.284; 95%CI,0.011 to 0.420), BMI (OR, 0.201; 95%CI, 0.000 to 0.036) and LVM (OR, 0.181; 95%CI,0.000 to 0.004) were independent factors affecting diastolic dysfunction. Also multivariate analysis revealed that thick EAT was a predictor of diastolic dysfunction

(OR, 0.225, 95%CI 0.191 to 1.270) after adjustment for covariates, including diabetes, hypertension, age, BMI (Table 3).

	p	R	OR	CI
EAT	<0.001	0.534	0.225	0.191-1.270
Age	<0.001	0.594	0.376	0.009-0.024
Hypertension	<0.001	0.499	0.194	0.043-0.375
BMI	<0.001	0.477	0.201	0.000-0.036
Diabetes mellitus	0.001	0.284	0.118	0.011-0.422
E/A	<0.001	-0.760	-0.573	-1.372(-0.769)
E/e'	0.009	0.239	0.278	0.031-0.083
LVM	0.002	0.290	0.181	0.000-0.004

A-late transmitral inflow velocities, BMI-Body Mass Index, CRP- C-reactive protein, DD-diastolic dysfunction, EAT- adipose tissue, E-early transmitral inflow velocities, e-early diastolic myocardial velocity, EF- ejection fraction, HDL- high-density lipoprotein, LDL-low-density lipoprotein, LVM-left ventricular mass, LVEDD-left ventricular end diastole diameter, IVST- interventricular septum thickness, PWT-posterior wall thickness, TG- triglycerides

The area under the curve on receiver operating characteristic (ROC) analysis of EAT thickness for predicting diastolic dysfunction was 4.9 with a sensitivity of 75% and specificity of 73% (ROC area 0.820, $P<0.001$, 95%CI, 0.746 to 0.893) (figure 1).

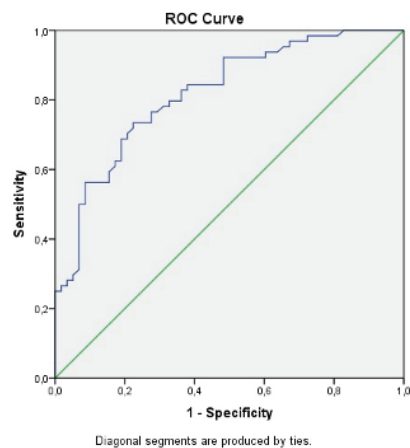


Figure 1. ROC curve (Receiver operating characteristic curve) illustrating the accuracy of epicardial adipose tissue thickness for diastolic dysfunction

DISCUSSION

Although EAT thickness is still controversial in the evaluation of cardiovascular function, it seems to be a promising marker in the evaluation of cardiovascular and metabolic risks in daily clinical practice. Left ventricular diastolic dysfunction is the main underlying pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction.^{1,2} Early detection of impaired LV diastolic function is clinically important because LV diastolic dysfunction is related to poor clinical outcomes.² The measurement of EAT with other classical echocardiographic parameters may be useful in the detection of LV diastolic dysfunction.

Previous studies have shown; EAT is a part of visceral adipose tissue localized between the heart and pericardium and it is a metabolically active fat depot.³⁻¹⁰ Excessive epicardial adipose tissue accumulation has been suggested to play an important role in the development of cardiovascular disease through potential endocrine or paracrine mechanism by exerting inflammatory mediators.³⁻¹⁰ These factors may alter cardiac structure and result in impaired myocardial relaxation, reduced diastolic compliance, and elevated LV filling pressures.^{16,17} Consequently, these studies suggested that EAT may lead to LV hypertrophy, left atrium (LA) dilation, diastolic and systolic dysfunction, irrespective of the presence of coronary artery disease (CAD).¹⁶⁻²¹ Consistent with these findings, CRP, an inflammatory marker, was higher in the patient with diastolic dysfunction and was associated with increased EAT thickness in our study.

Patients included in our study had low cardiovascular risk profile and had no systemic inflammatory disease. Patients with diastolic dysfunction had more comorbidity including diabetes, hypertension and they had higher BMI than patients without diastolic dysfunction. As known, all of these comorbidities and obesity can cause diastolic dysfunction and associated with increased EAT thickness.^{19,22,23} Like Tae and et al. study, EAT thickness has been found to be less influenced by cholesterol levels

in the present study.²³ Along with the previous evidence, the present study confirms that there is a significant correlation between the EAT and LV diastolic dysfunction independent of other traditional risk factors including diabetes, hypertension and obesity.²²⁻²⁶

In fact, obesity itself is a risk factor for the development of diastolic heart failure, independent of other co-morbidities.^{27,28} In our study, patients with diastolic dysfunction had higher BMI but consistent with other studies, EAT thickness was associated with the presence of diastolic dysfunction independent of BMI in our population.²⁹⁻³¹ Hence, it is likely that even in nonobese subjects, EAT may influence myocardial remodeling adversely.

Like other studies, we observed effect of EAT on LV hypertrophy and LV diastolic dysfunction.³²⁻³⁴ EAT thickness are related to predictors of diastolic function such as ratio of E/A, E/e', septal e' velocity in the present study and can be easily measured by TTE as additive diagnostic marker for diastolic function.

Many studies on EAT have reported different cut-off values of EAT thickness in different diseases and different ethnic groups. In our study, the cut-off value of EAT thickness was determined to be approximately 4.9 mm. So EAT thickness (of 4.9 mm or more) may identify an individual with higher probability of having diastolic dysfunction in Turkish population. In addition, in larger patient series, EAT thickness can be evaluated separately for systolic and diastolic heart failure to investigate whether it has prognostic significance.

Study Limitations

The major limitation of this study was the small sample size. A prospective study is needed to determine the predictive value of EAT thickness with high patient population. Another major limitation of the study is that; EAT measurement by echocardiography is economical, easily available, and non-invasive method, but it is not an ide-

al method for assessment of adipose tissue due to a linear measurement at a single location. However the EAT volume measured by computed tomography (CT) has not previously demonstrated a superior predictive value over the EAT thickness as measured by echocardiography.³⁵

CONCLUSION

The measurement of echocardiographic EAT thickness seems to be an acceptable method which can be used as an easily, cost affectively, and non-invasively. Increased EAT thickness is independently associated with diastolic dysfunction. Adding EAT measurement on top of classic echocardiographic diastolic dysfunction findings may provide further evidence in predicting diastolic dysfunction in daily clinical practice. But large, more definitive studies are needed to confirm these findings

Conflict of Interest

There is no conflict of interest to be declared.

Authors' contributions

All authors contributed to this project and article equally.
All authors read and approved the final manuscript

Ethical approval

This study complies with the Helsinki Declaration and was approved by Sakarya University Education and Research Hospital independent medical ethics committee on 20.06.2019 with the number 16214662 / 050.01.04 / 103.

Funding

This research received no grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

References

- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18–28.
- Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011;171:1082–7.
- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153: 907–917.
- Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2223–2234.
- Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibro-kines. *Eur Heart J* 2015; 36: 795–805a.
- Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med* 2017;32:239–247.
- Jacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:363–371.
- Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutour A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? *Compr Physiol* 2017; 7(3): 1051–82.
- Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; 4(6): 416–29.
- Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: e18–28.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. Guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1091–110
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–8
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107–133.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–2550.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American society of Echocardiography Committee on Standards Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–67.
- Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000582.
- Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, Dagvasumberel M, Sato H, Kurobe H, et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1077–1084.
- Haffar T, Akoumi A, Bousette N. Lipotoxic palmitate impairs the rate of beta-oxidation and citric acid cycle flux in rat neonatal cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem* 2016;40:969–981.
- Turak O, Ozcan F, Canpolat U, Isleyen A, Cebeci M, Oksuz F, et al. Increased echocardiographic epicardial fat thickness and high-sensitivity CRP level indicate diastolic dysfunction in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press Monit* 2013;18:259–64.
- Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, Mancio J, Bettencourt N, Teixeira M, et al. Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 114:1663–1669.
- Ng ACT, Goo SY, Roche N, van der Geest RJ, Wang WYS. Epicardial adipose tissue volume and left ventricular myocardial function using 3-dimensional speckle tracking echocardiography. *Can J Cardiol* 2016;32:1485–1492
- Fenk S, Fischer M, Strack C, Schmitz G, Loew T, Lahmann C, et al. Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity. *Int Heart J* 2015;56:196–202.
- Tae-Min Rhee, Hack-Lyounng Kim, Woo-Hyun Lim, Jae-Bin Seo, Sang-Hyun Kim, Joo-Hee Zo, et al. Association between epicardial adipose tissue thickness and parameters of target organ damage in patients undergoing coronary angiography. *Hypertension Research* 2019; 42:549–557
- Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Matsubara J, Akiyama E, et al. Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction. *J Cardiol* 2012;59:344–51.
- Cavalcante JL, Tamarappoo BK, Hachamovitch R, Kwon DH, Alraies MC, Halliburton S, et al. Association of epicardial fat, hypertension, subclinical coronary artery disease, and metabolic syndrome with left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2012;110:1793–8.
- Jacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6300–2.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251–259.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128:1810–1852.
- Lai YH, Hou CJY, Yun CH, Sung KT, Su CH, Wu TH, et al. The association among MD-CT-derived three-dimensional visceral adiposities on cardiac diastology and dyssynchrony in asymptomatic population. *BMC Cardiovasc Dis-ord* 2015;15:142–153.
- Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, Mancio J, Bettencourt N, Teixeira M, et al. Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;114:1663–1669.
- Hung CL, Yun CH, Lai YH, Sung KT, Bezerra HG, Kuo JY, et al. An observational study of the association among interatrial adiposity by computed tomography measure, insulin resistance, and left atrial electromechanical disturbances in heart failure. *Medicine* 2016;95:e3912.
- Jennifer Mancio, Diana Azevedo, Mariana Fraga-Marques, Ines Falcao-Pires, Adelino Leite-Moreira, Nuno Lunet, et al. Meta-Analysis of Relation of Epicardial Adipose Tissue Volume to Left Atrial Dilatation and to Left Ventricular Hypertrophy and Functions. *Am J Cardiol* 2019;123:523–531
- Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:1586–1591.
- Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WL, Ding J, Carr JJ, et al. Pericardial fat and echocardiographic measures of cardiac abnormalities: the Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2011;34:341–346.
- Wu FZ, Chou KJ, Huang YL, Wu MT. The relation of locationspecific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery diseases: systemic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:62.

The Relationship Between Laboratory Evaluations in The Separation of Viral and Bacterial Pneumonia in Children

Çocuklarda Viral ve Bakteriyel Pnömoniye Ayırmada Laboratuvar Değerlendirmeleri Arasındaki İlişki

Kamil Şahin¹, Murat Elevli¹, Ayhan Koçak², Funda Atash¹, Esmâ Yüçetaş³, Cihan Coşkun³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Sultangazi, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji bölümü, Sultangazi, İstanbul, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Sultangazi, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kamil Şahin

Merkez mah. Lise sokak no 5 c blok daire 13 Kağıthane -İstanbul-Türkiye

T: +90 532 405 97 06 E-mail : drkamil_sahin@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 20.07.2020

Orcid :

Kamil Şahin <https://orcid.org/0000-0002-0443-2148>

Murat Elevli <https://orcid.org/0000-0002-0510-965x>

Ayhan Koçak <https://orcid.org/0000-0001-5888-6893>

Funda Atash <https://orcid.org/0000-0003-3431-2777>

Esmâ Yüçetaş <https://orcid.org/0000-0002-4329-7268>

Cihan Coşkun <https://orcid.org/0000-0001-8288-8741>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):397-405) DOI: 10.31832/smj.742661

This manuscript have presented as oral presentation in 7. Çocuk Dostları Kongresi-İstanbul, Turkey, on 7-9 March 2019

Abstract

Objective	Basic infections of the lower respiratory tract (LRT) are bronchiolitis and pneumonia in children. The aim our study that determines the guiding laboratory parameters in discriminating between bacterial and viral LRT infections.
Materials and Methods	The patients who were diagnosed with LRT infection were divided into four groups based on the findings of chest radiography by radyologist in 2017. Their disease was classified as either viral or bacterial LRT infection in line with these findings. A correlation between chest radiography and laboratory findings was found by comparing c reactive protein (CRP), leukocyte, platelet, hematocrit, neutrophil, lymphocyte, neutrophil / lymphocyte and mean platelet volume (MPV) ratios using statistical methods.
Results	Of 344 patients included in the study, 43 patients with lobar segmental, dense-patched and peribronchial infiltration and 301 patients with patched-peribronchial infiltration or normal radiography were evaluated as bacterial and viral according to the findings of chest radiography, respectively. We found a statistically significant difference in only CRP values between the viral and bacterial groups (p = 0.034).
Conclusion	It is seen that CRP supports the findings of chest radiography in discrimination of the bacterial cause in community-acquired LRT infections. In children, the elevation in CRP value can be a valuable indicator in supporting bacterial chest radiography finding and deciding to start empirically antibiotic treatment of pneumonia.
Keywords	antibiotic; bronchiolitis; c reactive protein; children; pneumonia

Öz

Amaç	Alt solunum yolu (ASY)' nun temel enfeksiyonları; bronşiyolit ve pnömonidir. Çalışmamızdaki amacımız akciğer grafi bulgularına göre sınıflanmış viral-bakteriyel ASY enfeksiyonlarının ayırımında, laboratuvar değerlerinin önemini saptamaktır.
Gereç ve Yöntemler	Hastanemizde 2017 yılında, ASY enfeksiyonu tanısı almış hastalar, akciğer grafi bulgularına göre radyoloji uzmanı tarafından dört gruba ayrıldı ve bu bulgulara göre viral veya bakteriyel ASY enfeksiyonu olarak sınıflandı. Hastaların c reaktif protein (CRP), lökosit, trombosit, hematokrit, nötrofil, lenfosit ve ortalama trombosit hacmi oranları istatistik yöntemlerle karşılaştırılarak, akciğer grafisi ve laboratuvar bulguları arasında korelasyon istatistik yöntemlerle saptandı.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 344 hastanın akciğer grafi bulgularına göre lobar segmental ve yoğun yamalı ve peribronşiyal infiltrasyonu olan 43 adedi bakteriyel, yamalı-peribronşiyal infiltrasyonu olan veya grafileri normal bulunan 301 ASY enfeksiyonu viral olarak değerlendirildi. Viral ve bakteriyel grup arasında sadece CRP değerleri arasında istatistiksel fark bulduk (p=0,034).
Sonuç	Toplumdan kazanılmış pnömonilerde, yatan hastalarda yaptığımız çalışmada, viral bakteriyel ASY enfeksiyonu ayırımında akciğer grafisi ile CRP nin arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Çocuklarda, CRP değerindeki yükseklik, pnömoni tedavisinde empirik antibiyotik başlama kararını vermede, akciğer grafisindeki bakteriyel bulguları destekleyen değerli bir göstergedir.
Anahtar Kelimeler	antibiyotik; bronşiyolit; c reaktif protein; çocuk; pnömoni

INTRODUCTION

Pneumonia is one of the leading causes of child deaths in developing countries.¹ It is a common disease in the World, especially in children less than 5-years-old. Pneumonia is four times more common in developing countries than developed countries in children.²⁻⁴

Other one of the lower respiratory tract infection (LRTI) acute bronchiolitis (AB) is a clinical viral syndrome followed by the findings of upper respiratory tract infection (URTI) and usually seen in children under 2 years of age.⁵ Reduction in mortality and morbidity is dependent on timely and accurate treatment of these infections.⁶

AB or pneumonia is diagnosed by clinical signs and findings. However, considering complications, chest radiography and laboratory examination, such as hemogram, C-reactive protein (CRP) or specific examinations for the detection of agent may be needed for the patients.¹ The CRP reaches high levels after 12 hours of tissue damage. Especially in acute invasive infections, the serum concentration is markedly increased in parallel with the inflammation severity. The CRP response is not agent-specific. It can be identified to be low for viral infections and high for acute bacterial infections.⁷

In addition to leukocyte counts analyzed with CRP, mean platelet volume (MPV) and neutrophil/lymphocyte ratio may also increase in acute infections. Recently, not only platelet counts but also MPV have been searched for some of the infectious and systemic diseases, and significant findings have been revealed.^{8,9} It is not always possible to discriminate between viral and bacterial lower respiratory tract infections in children, so this fact may lead to unnecessary antibiotic use or delayed treatments.¹ There is no gold standard to define bacterial pneumonia and no point-of-care test to differentiate between viral and bacterial pneumonia. Determining the aetiology of pneumonia remains difficult in children who cannot produce good quality sputum for culture.¹⁰

It was aimed to investigate the correlation of chest radiography and laboratory values of leukocyte, CRP, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet count and MPV values which were analyzed simultaneously during admission in discrimination between viral and bacterial lower respiratory tract infections.

MATERIALS and METHODS

In our retrospective cross-sectional descriptive type study, information of patients admitted to our pediatric clinic with the diagnosis of lower respiratory tract infection during hospitalization period from 01.01.2017 to 31.12.2017 were obtained from the Hospital Information Management System. This study was performed following approval from the Haseki Hospital ethical committee (The chair person: Dr Fuat Şar, No 584, Approval date: 21.11.2017). The chest radiography of the patients taken during hospitalization was evaluated by a radiologist who was not aware of their clinical and laboratory findings. Radiography findings about lungs were evaluated in 4 groups: 1. normal, 2. lobar segmental consolidation 3. patched consolidation 4. Peribronchial, perivascular, interstitial, reticular nodular density increase. In some patients the findings in groups 2 + 3 were seen together, while in some patients the findings in groups 3 + 4 were seen together. The preliminary diagnoses suggested by the radiologist based on the radiological findings were grouped as 1. Bronchiolitis, 2. Viral Pneumonia 3. Bacterial pneumonia and 4. Normal. The patients who were determined to have no findings of bronchiolitis or radiological findings according to the chest radiography by radiologist were included in the viral-based group, because they were diagnosed with lower respiratory tract infection based on their physical examination. While the patients with lobar segmental consolidation in chest radiography were accepted to have bacterial pneumonia, other types of consolidations were evaluated as bacterial or viral based on the distribution of density.

The patients with severe immunodeficiency and the patients with infection other than lower respiratory tract

infection were excluded from the study. No viral examination was performed in our hospital. The patients who did not have the findings of fever and upper respiratory tract infection and the patients with a history of asthma or allergy were excluded as well.

Statistical methods

SPSS 15.0 for Windows program was used for statistical analysis. As part of descriptive statistics, number and percentage, and mean, standard deviation, minimum, maximum, and median were given for categorical variables and numerical variables, respectively. Student t test was performed in two independent groups whereas One Way Anova was performed in more than two groups when the comparisons of the numerical variables provided the normal distribution condition. When no normal distribution condition was provided, Mann Whitney U test and Kruskal Wallis test were applied. The ratios of categorical variables between groups were compared through the chi-square analysis. The correlations between the numerical

variables were examined by Spearman Correlation Analysis, since the parametric test condition was not met. Cut-off value was investigated with Roc Curve Analysis. Statistical (alpha) significance was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

In 2017, there were 417 patients who were hospitalized in the clinic for infants and older children and received treatment for lower respiratory tract infection. However, 59 patients who had pneumonia during hospitalization, were hospitalized 2 weeks prior to hospital admission and had neutropenia and immunocompromised or any additional infection, and 14 patients without simultaneous chest radiography and laboratory examinations were excluded from the study. 344 patients included in the study. Based on the evaluation of posteroanterior chest radiography taken during admission, 301 patients and 43 patients were evaluated as viral and bacterial pneumonia, respectively. There was no statistically significant difference in the mean age and gender of the children ($p > 0,05$) (Table 1).

Table 1. Age and gender distributions of patients in bacterial and viral lower respiratory tract infections groups according to chest x-ray findings

		Total		Viral lower respiratory tract infection (n=301 %87,2)		Bacterial lower respiratory tract infection (n=43 %12,5)		P
		Ort.±SD	Min-Max (Median)	Ort.±SD	Min-Max (Median)	Ort.±SD	Min-Max (Median)	
Age		9,1±10,0	0,5-48 (5,5)	9,0±10,1	0,5-48 (5,5)	10,0±9,5	1,5-48 (7)	0,138
		n	%	n	%	n	%	
Gender	Girl	148	43,0	127	42,2	21	48,8	0,410
	Boy	196	57,0	174	57,8	22	51,2	

(Number and percentage, and mean, standard deviation, minimum, maximum, and median-Student t test)

Radiological evaluations of children with viral and bacterial lower respiratory tract are summarized in Table 2.

Table 2. Distribution of patients according to findings of chest X-ray imaging

Radiographical findings	Viral lower respiratory tract infection		Bacterial lower respiratory tract infection		P
	n	%	n	%	
Normal	215	71,5	0	0,0	<0,000
Lobar segmental consolidation	0	0,0	16	37,3	<0,000
Patchy consolidation	26	8,6	11	25,6	<0,010
Peribronchial perivascular interstitial reticular nodular density	49	16,3	2	4,6	<0,000
Lobar segmental+Patchy consolidation	0	0,0	5	11,6	<0,010
Patchy consolidation+ Peribronchial perivascular interstitial reticular nodular density	11	3,6	9	20,9	<0,010

(Number and percentage, and mean, standard deviation, minimum, maximum, and median- chi-square analysis)

Among the evaluated parameters of the children with bacterial lower respiratory tract, only CRP level was significantly higher than that of the viral ones ($p = 0.034$).

No significant cut-off value was found in ROC curve at CRP level for viral - bacterial discrimination. ROC curve results for CRP are area 0,600 and asymptotic % 95 confidence interval 0,508-0,692 (Figure 1).

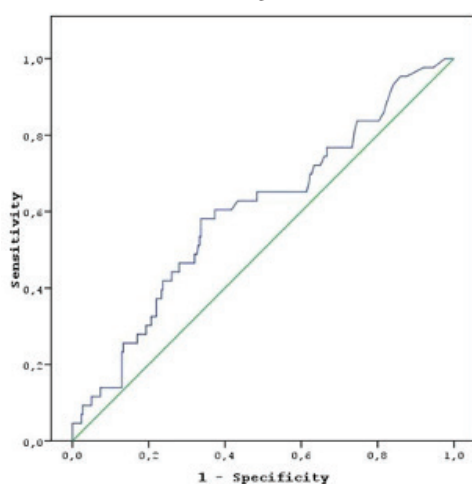


Figure 1: ROC analysis for c reactive protein

When we classified viral lower respiratory tract infections as with radiological findings and without radiological findings, we found a statistically significant difference between leukocyte mean values of the patients apart from CRP mean values (Table 3) ($p = 0.015$, $p = 0.019$, respectively).

Table 3. Comparison of variables by discriminating viral and bacterial groups according to presence of radiological findings

	Viral Lower Respiratory Tract Infection + Without Radiological finding		Viral Lower Respiratory Tract Infection + With Radiological finding		Bacterial Lower Respiratory Tract Infection		p
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
Age (Year)	9,5±10,6	5,5	8,3±9,0	5,75	10,0±9,5	7	0,384
CRP ¹	17,2±27,7	7	18,1±27,3	8,2	31,5±57,2	13,4	0,015
Leukocyte	12,9±5,3	12,2	11,5±4,8	10,1	14,0±6,9	12,5	0,019
Hematocrit	31,6±3,2	31,6	31,3±3,2	31,45	31,5±3,6	30,9	0,848
Platelet	374,8±128,9	359	383,9±137,8	366,5	385,5±150,2	395	0,715
Neutrophil	45,0±28,1	39,6	38,4±19,4	34,6	48,0±23,3	39,4	0,122
Lymphocyte	45,4±20,8	48,7	50,0±17,1	52,35	42,3±21,1	46,7	0,169
MPV ²	9,48±0,77	9,40	9,33±0,70	9,20	9,47±0,86	9,50	0,243
Neu/lymp ³	2,12±3,23	0,83	1,30±2,09	0,67	2,25±2,93	0,86	0,119

1: C reactive protein 2: Mean platelet volume 3: Neutrophil/ Lymphocyte
 (Number of mean, standard deviation, minimum, maximum, and median-One way Anova test)

When the whole group was taken into consideration, there was a significant difference only in CRP between the groups with viral and bacterial radiographic findings. Besides, there was a significant difference between CRP and leukocytes when viral group was classified according to the presence or absence of any finding. ($p < 0.05$). During subgroup analysis, we found out that leukocyte value was significantly higher in patients without radiological findings than in patients with radiological findings ($p = 0.031$). Moreover, we revealed that leukocyte values of the bacterial lower respiratory tract infection group were significantly higher than those of the viral LRTI with radiological findings ($p = 0.029$). There was a statistically significant difference in CRP when we compared bacterial lower respiratory tract infection group to the viral lower respiratory tract infection group with or without radiological findings. Lastly, we detected statistically significant difference between viral lower respiratory tract infections with radiological findings and bacterial lower respiratory

tract infections. ($P < 0.05$) (Table 4).

Table 4. Statistical comparison of variables between subgroups

	Viral without radiological finding vs. Viral with radiological finding	Viral without radiological finding vs. Bacterial	Viral with radiological finding vs. Bacterial
	p	p	p
Age	0,809	0,216	0,168
CRP ¹	0,516	0,037	0,048
Leukocyte	0,031	0,495	0,029
Hematocrit	0,683	0,675	0,918
Platelet	0,523	0,528	0,890
Neutrophil	0,136	0,346	0,064
Lymphocyte	0,170	0,381	0,055
MPV ²	0,118	0,933	0,159
Neu/lymp ³	0,132	0,349	0,054

1: C reactive protein 2: Mean platelet volume
 3: Neutrophil/ Lymphocyte
 (One way Anova test)

Among the children with viral lower respiratory tract infection, a positive statistically significant correlation between MPV level and lymphocyte level was observed whereas there was a negative statistically significant correlation between MPV level and CRP, Platelet, Neu, and Neu /lymp levels ($p < 0.05$). MPV level of the children with bacterial lower respiratory tract infection was found to have a positive statistically significant correlation and a negative statistically significant correlation with lymphocyte level and neutrophil level, respectively ($p < 0.05$) (Table 5).

		MPV ²	
		rho	p
Viral Lower Respiratory Tract Infection	CRP ¹	-0,170	0,003
	Leukocyte	-0,085	0,147
	Hematocrit	0,058	0,320
	Platelet	-0,166	0,004
	Neutrophil	-0,245	<0,001
	Lymphocyte	0,242	<0,001
	Neu/lymp ³	-0,245	<0,001
Bacterial Lower Respiratory Tract Infection	CRP ¹	-0,042	0,790
	Leukocyte	-0,201	0,197
	Hematocrit	-0,108	0,492
	Platelet	-0,186	0,232
	Neutrophil	-0,299	0,049
	Lymphocyte	0,303	0,047
	Neu/lymp ³	-0,294	0,056

1: C reactive protein 2: Mean platelet volume
3: Neutrophil/ Lymphocyte (Spearman Correlation Analysis)

Considering the whole patient group in terms of laboratory values, the highest value of the platelet count was 917,000 / mm³, and platelet count of 117 (34 %) patients exceeded 400,000. 35 of them (81% of the bacterial pneumonia) were bacterial while 82 of them (27 % of viral pneumonia) were viral pneumonia. The lowest platelet value was 93,000 mm³ among all patients. Platelet values of 8 (3.3 %) patients were found to be lower than 150,000. Of them, 6 and 2 had viral and bacterial pneumonia, respectively.

DISCUSSION

There was no statistically significant difference in age and gender between the patient groups with viral and bacterial pneumonia ($p > 0.05$). In the studies about LRTI in childhood, the dominance of male gender was determined to be as high as 1.25: 1 and 2: 1.5. Although we found a higher value ($M / F = 1.32$) in our study, we found no statistically significant difference ($p = 0.410$) (Table 1).

The World Health Organization determined cough and tachypnea as the main findings for pneumonia. It points out to a quite sensitive situation and bacterial pneumonia with a low specificity.¹¹ The patients in the group were primarily diagnosed based on the clinical findings. The discrimination between bacterial and viral pneumonia is still a challenging issue despite all of the clinical and laboratory procedures.¹²

In a review, it was reported that chest radiography was not very effective in making a discrimination between viral and bacterial pneumonia.¹³ The studies which use lung aspirates showed the presence of bacterial cause at a rate between 28 % and 82 % in lobar or bronchopneumonia.¹⁴ In a prospective study which investigated multiple pneumonia agents, it was stated that even interstitial pneumonia was led by viral (50 %) and bacterial (50 %) causes.¹⁵ Apart from small atelectasis, segmental or focal consolidations and alveolar infiltrations suggest bacterial pneumonia rather than bronchiolitis. Nevertheless, only radiological findings may be insufficient to determine the etiology. Therefore, evaluation of the diagnosis with clinical and other laboratory findings is recommended.¹⁶

In general, the infants with bacterial pneumonia can have higher fever and a worse general condition and their laboratory findings may occasionally indicate a serious bacterial infection. Focal crepitation in the lung and focal infiltrates on chest radiography may be helpful in the differential diagnosis, but a complete discrimination may not be made with clinical findings. It is emphasized that it will

be rational to make a treatment plan just like in bacterial pneumonia in such cases.¹⁷ In another literature, it is recommended in cases of suspected pneumonia that chest radiography is taken and treatment planning is made based on the clinical findings.¹⁸ Lobar and dense segmental infiltrations were evaluated in favor of bacterial pneumonia while segmental and peribronchial infiltrations with less intensity were classified in viral pneumonia.

In our study, there was a significant difference only in CRP between the groups with viral and bacterial radiographic findings ($P=0,015$, Table 3). In a study in literature, 77% of sensitivity was detected according to 37.1 mg / L cut-off value of CRP in discriminating between bacterial pneumonia and RSV pneumonia.¹⁷ Several studies indicate that CRP is a diagnostic determinant for community-acquired pneumonia (CAP).^{19,20} It is stated that CRP is a useful examination for discriminating especially between pneumonia and asthma attack and is a guide for the necessity of antibiotic treatment.²¹ In a study, CRP value was found significantly higher in the bacterial/mixed aetiology group than in the viral aetiology pneumonia group in children.²² In other study, CRP was found significantly higher in children with pneumonia caused viral-bacterial co-infections ($p = 0.007$).²³ CRP, interleukin-6,8, and procalcitonin levels, have the potential to predict severe CAP in pediatric populations.²⁴ Biomarkers of inflammation, such as white blood cell counts (WBCs), procalcitonin (PCT), and CRP, have been described in children as useful markers associated with severe pneumonia.²⁵ Such biomarkers may be useful in the management of patients with CAP.^{25,26} CRP, an acute-phase protein that is triggered in response to nonspecific inflammation and/or tissue damage.^{27,28} Production of CRP occurs mostly in the liver and is induced by IL-6 and TNF α .^{27,28}

CRP has great clinical utility, as shown by the meta-analysis results reported here. In pediatric CAP, many studies have shown that elevated CRP levels are associated with unfavorable outcomes, such as lobar consolidation, fever,

long hospital length of stay, pleural effusion, and even death.²⁷

In a contrary review, it was specified that CRP did not change the decision to write and use antibiotics in CAP in the outpatient clinic.²⁹ While there is unclear contradictory information about CRP, we found out in this study on children that the high level of CRP supports such diagnosis in pediatric patients with radiological findings which suggest bacterial pneumonia even if we could not find the cut-off value. In pneumonia guide of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) published in 2014, it was reported that CRP is a useful test for the diagnosis of pneumonia.

Platelet distribution width (PDW) act as an acute phase reactant in inflammatory diseases.⁹

Thrombocytosis is a very frequently-seen finding during the course of pediatric infections. It was shown that platelets respond during infections, similar to leukocytes.³⁰ Both of them are activated with a microbial event. While leukocytes phagocytize bacteria, platelets get microorganisms into phagosome-like vacuoles. Thus, the clearance of pathogens is accelerated.³¹ It is reported that thrombocytosis is usually seen in infections of enclosed areas such as bone, joint and pleural cavity.³² Although it is accepted that it is more likely to occur in bacterial infections that have more severe clinical picture, high platelet counts were detected in bronchiolitis and pneumonia group with viral etiology in recent years.³³ In our cases, thrombocytosis was observed in 81% of bacterial pneumonia and in 27% of viral pneumonia. Most of these patients were in the viral lower respiratory tract infection group. This is consistent with the presence of thrombocytosis rather than thrombocytopenia in cases of bacterial and pulmonary parenchymal and pleural involvement. In the bacterial group, we found that the means of platelet and MPV were higher than those of the viral pneumonia group. However, we could not find statistical significance ($P>0,05$).

In a study of Prina et al. that examined 2423 inpatients with community-acquired pneumonia, 2% of the patients had thrombocytopenia, 8 % of them had thrombocytosis while 90% of them had normal platelet count.³⁴ Mirsaeidi et al. was asserted that thrombocytopenia and thrombocytosis were significantly associated with mortality in community-acquired pneumonia.³¹ In other studies which included in pediatric patients, similar relationships between thrombocytosis and poor clinical outcome in patients with pneumonia were reported.^{15,19}

An increase in MPV is associated with an increased growth of megakaryocytes in response to thrombopoietic stress. [9,31]. Two mechanisms were proposed for the role of platelets in patients with pneumonia. One of them is the effects for stimulating the systemic inflammation. They induce secretion of various proinflammatory cytokines by stimulating chemotaxis.³⁵ It is believed that interleukin-6 (IL-6) which plays an important role in the inflammatory process of community-acquired pneumonia affects MPV. It was indicated that cytokines such as IL-3 and IL-6 induce the formation of larger and more reactive platelets by triggering megakaryocytes.³⁶ The thrombus formation induced by was shown as the second mechanism and it was stated that this mechanism leads to the relationship between having pneumonia and myocardial infarction in adults.³⁵

Karadağ et al., lower MPV levels were observed in patients with pneumonia compared to the healthy control group.⁹ Robbins et al. reported that the changes in platelet size show at least two patterns: early increase in MPV in severe infections such as septicemia, and late decrease in MPV in chronic bacterial infections.³⁶ Even though there was no statistical significance in our bacterial pneumonia group, a lower MPV was observed. In groups of viral and bacterial pneumonia, there was a significant correlation with MPV lymphocyte while it was negatively correlated with neutrophils. Thrombocytosis existed in 81% and 21% of the bacterial viral pneumonia, respectively. Of 8 patients

with thrombocytopenia, 6 were in the viral group and 2 were in the bacterial group. Platelet increase with CRP acts as an acute phase in bacterial pneumonia. In both of the viral and bacterial groups, MPV has a significant correlation with lymphocyte which is directly proportional, and is correlated with neutrophils which is inversely proportional as well, so MPV is higher in viral infections whereas it is lower in bacterial infections.

Increased MPV indicates the activation of platelet.³⁷ Nevertheless, it was reported that in case of inflammation, the only difference is seen in the internal structure of the platelet membrane and that microtubular depolymerization structure change in response to inflammation and alter the shape of the platelet.^{38,39} The greatest shortfall of our retrospective study was that the changes in laboratory parameters were not followed at different time intervals during the course of the disease.

In conclusion, even if we could not obtain a significant cut-off value in community-acquired lower respiratory tract infections, we can primarily consider the bacterial pneumonia and make a decision on the empirical antibiotic more easily when CRP value is high in parallel with the radiological findings.

This study was performed following approval from the Haseki Hospital ethical committee (The chair person: Dr Fuat Şar, No 584, Approval date: 21.11.2017).

No conflict interest

No any support

References

- He C, Kang L, Miao L, Li Q, et al. Pneumonia Mortality among Children under 5 in China from 1996 to 2013: An Analysis from National Surveillance System. *PLoS One* 2015;10:e0133620.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 408–416.
- Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013; 381: 1405–1416. doi:10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
- Hammit LL, Kazungu S, Morpeth SC, Gibson DG, Mvera B, Brent AJ, et al. A preliminary study of pneumonia etiology among hospitalized children in Kenya. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 2: S190–199.
- Hacmustafaoglu M, Çelebi S, Alabaz D, Hatipoğlu N, et al. ve ÇEHAD Akut Bronşiyolit Çalışma Grubu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Klinik Rehberleri, Akut Bronşiyolit; Tam, Değerlendirme ve Yönetim, 2017.
- Enarson PM, Gie RP, Mwansambo CC, Maganga ER, Lombard CJ, Enarson DA, et al. Reducing deaths from severe pneumonia in children in Malawi by improving delivery of pneumonia case management. *PLoS One* 2014; 9: e102955. doi:10.1371/journal.pone.0102955.
- Ayata A, Genç H, Sütçü R. The role of procalcitonin, neopterin and C-reactive protein for diagnosis and monitoring in infectious diseases of childhood. *Tip Araştırmaları Dergisi* 2004; 2: 11–17.
- Elzey BD, Sprague DL, Ratliff TL. The emerging role of platelets in adaptive immunity. *Cell Immunol* 2005;238:1–9.
- Karadağ-Oncel E, Ozsüreki Y, Kara A, Karahan S, et al. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr* 2013;39:16.
- Zar HJ, Andronikou S, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *Bmj* 2017; 358: j2739. doi:10.1136/bmj.j2739.
- World Health Organization. IMCI Handbook: Integrated Management of Childhood Illness. Geneva: World Health Organization; 2005. Google Scholar
- Grady KF, Torzillo PJ, Frawley K and Chang AB. The radiological diagnosis of pneumonia in children. *Pneumonia* 2014 5:5010038.
- Swingler GH. Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39(11):627–33. PMID:11110.
- World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators Group. Standardization of interpretation chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva: World Health Organization; 2001. WHO/V&B/01.35.
- Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(5):438–41.
- Ralston S, Hill V, Waters A. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 951–6.
- Higdon MM, Le T, O'Brien KL, Murdoch DR, et al. Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus-Associated Pneumonia Among Children Aged <5 Years in the PERCH Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(suppl_3):S378–S386.
- Gupta, D, Agarwal R, Aggarwal AN, Singh N, et al. Pneumonia Guidelines Working Group (2012). Guidelines for diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 29(Suppl 2), S27–62.
- García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, Sanchez F, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;21:702–5.
- Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med*. 2004;116:529–35.
- Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest*. 2011;139:1410–8.
- Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health*. 2017 Feb;37(1):29–34. doi: 10.1080/20469047.2015.1106080. Epub 2016 Jan 9.
- Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228056. Published 2020 Feb 14. doi:10.1371/journal.pone.0228056
- Fernandes CD, Arriaga MB, Costa MCM, et al. Host Inflammatory Biomarkers of Disease Severity in Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(12):ofz520. Published 2019 Dec 6. doi:10.1093/ofid/ofz520
- Florin TA, Ambroggio L. Biomarkers for community-acquired pneumonia in the emergency department. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16:451.
- Uwaezuoke SN, Ayuk AC. Prognostic scores and biomarkers for pediatric community-acquired pneumonia: how far have we come? *Pediatric Health Med Ther* 2017; 8:9–18.
- Wu J, Jin YU, Li H, et al. Evaluation and significance of C-reactive protein in the clinical diagnosis of severe pneumonia. *Exp Ther Med* 2015; 10:175–80.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805–12.
- Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: Systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract*. 2009;26:10–21.
- Wang JL, Huang LT, Wu KH, Lin HW, et al. Associations of reactive thrombocytosis with clinical characteristics in pediatric diseases. *Pediatr Neonatol* 2011;52:261–6.
- Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010;137:416–20.
- Wolach B, Morag H, Drucker M, Sadan N. Thrombocytosis after pneumonia with empyema and other bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:718–21.
- Zheng SY, Xiao QY, Xie XH, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *SciRep* 2016;6:22964.
- Prina E, Ferrer M, Ranzani OT, Polverino E, et al. Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013;143:767–75.
- Şahin M, Selçuk Duru N, Elekli M, Civilibal M. Pnömonili Çocuklarda Trombosit Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf* 2017; 11(3): 122–128.
- Robbins G, Barnard DL. Mean platelet volume changes in infection. *J Clin Pathol* 1983;36:1320.
- Eser I, Günay Ş, Hasan Z, Sak A, et al. Mean Platelet Volume as a Diagnostic Indicator in Pneumonia Disease. *Tip Araştırmaları Dergisi*; 2014; 12(1):12–14.
- Brandt E, Ludwig A, Petersen F, Flad HD. Platelet derived CXC chemokines: Old players in new games. *Immunol Rev*; 2000, 177:204–16.
- Mayssa M. Zaki. Parasite Platelet Interactions. *PUJ*; 2011, 4:127–136.

Cervical Cancer and Pap Smear Health Belief Level in Women Applying to Cancer Early Diagnosis Screening and Training Center

Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezlerine Başvuran Kadınlarda Servikal Kanser ve Pap Smear Sağlık İnanç Düzeyi

Aliye Bulut¹, Gülay Çelik², Çağla Yigitbaş³

¹ Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Gaziantep / Türkiye

² Bingöl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Bingöl/ Türkiye

³ Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Giresun/ Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Aliye Bulut

Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Gaziantep / Türkiye

T: +90 505 817 31 13 E-mail : aliyedemirok@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 02.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 13.08.2020

Orcid :

Aliye Bulut <https://orcid.org/0000-0002-4326-0000>

Gülay Çelik <https://orcid.org/0000-0003-1504-6792>

Çağla Yigitbaş <https://orcid.org/0000-0002-3789-1156>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):406-414) DOI: 10.31832/smj.730843

Abstract

Objective	This study was conducted to determine health belief levels of women who were living in a city center and applied to Cancer Early Diagnosis Screening and Training Center towards cervical cancer and pap smear tests and identify if the sociodemographic characteristics make a difference or not.
Materials and Methods	The population of the study consisted of women who applied to Cancer Early Diagnosis Screening and Training Center located in Bingöl city center for routine screening. The study was completed with 188 women. Personal Information Form and Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test were used to collect the data of the study.
Results	According to the study results, it was determined that the women had the highest mean score in pap smear barriers subscale and the lowest mean score in the cancer sensitivity subscale among subscales of Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test.
Conclusion	Most of the women participating in the study had not heard of HPV and pap smear test before, and never had a pap smear test. In addition, having heard of HPV before and knowing and having the pap smear test increased pap smear and cervical cancer benefit perception and decreased the barrier perception. In this context, the most important factor causing barrier perception towards pap smear test and cervical cancer is the lack of knowledge of women on this issue. Therefore, informing and providing counseling about pap smear test and cervical cancer by healthcare professionals is believed to be important.
Keywords	Cervical Cancer; pap smear; early diagnosis

Öz

Amaç	Bu araştırma, bir şehir merkezinde yaşayan ve Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) 'ne başvuran kadınların serviks kanseri ve pap smear testlerine yönelik sağlık inançlarının düzeyini belirlemek ve sosyodemografik özelliklerin fark oluşturup oluşturmadığını tespit etmek amacıyla yürütülmüştür.
Gereç ve Yöntemler	Araştırmanın evrenini, Bingöl il merkezinde bulunan KETEM'e rutin tarama için başvuran kadınlar oluşturmıştır. Araştırma 188 kadın ile tamamlanmıştır. Araştırma verilerinin toplanmasında; Kişisel Bilgi Formu ve Rahim Ağzı Kanseri ve Pap Smear Testi Sağlık İnanç Modeli Ölçeği kullanılmıştır.
Bulgular	Çalışma sonuçlarına göre kadınların Rahim Ağzı Kanseri ve Pap Smear Testi Sağlık İnanç Modeli Ölçeği alt boyutlarından, en yüksek puan ortalamasının pap smear engeller alt boyutunda olduğu, en düşük puan ortalamasının ise kanser duyarlılık boyutunda olduğu belirlenmiştir.
Sonuç	Çalışmaya katılan kadınların çoğunun daha önce HPV virüsünü ve pap smear testini duymadığı, hiç pap smear testi yaptırmadığı belirlenmiştir. Ayrıca HPV virüsünü daha önce duymuş olmanın ve pap smear testini bilme ve yaptırmaya karar vermenin pap smear ve serviks kanseri yarar algısını artırdığı, engel algısını ise azalttığı belirlenmiştir. Bu bağlamda pap smear testi ve serviks kanseri engel algısına neden olan en önemli faktör, kadınların bu konudaki bilgi eksikliğidir. Bu nedenle de sağlık personeli tarafından pap smear testi ve serviks kanseri bilgilendirme ve danışmanlığının yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.
Anahtar Kelimeler	Servikal kanser; pap smear; erken tanı

INTRODUCTION

The ever-increasing prevalence of cancer is a major public health problem for both the world and Turkey. If the increase in incidence rate of cancer continues, 27 million new cancers will be diagnosed each year around 2030 and the number of people living with cancer will increase to 75 million.¹⁻²

Cervical Cancer (CC) has an important place among female cancers. CC is a cancer type that can be diagnosed early among the genital cancers. Since predisposing factors and risk factors are well known, their treatment is also quite possible. It has been determined that 50% of cancers seen in reproductive system of women are caused by cervix. Although CC is seen more frequently in women in the age group of 40-55, it has started to be seen in younger women. This is believed to be associated with the developments in early diagnosis methods.³ While CC is ranked as ninth among cancers seen in women from all age groups in Turkey, it is the fourth most frequent cancer in women in the age group of 25-49 years.⁴

In the literature, it is stated that CC is a cancer type that is commonly seen in women, can be treated with early diagnosis at the rate of 95%, and has mortality rate up to 50% for late diagnosis. Thanks to the use of screening methods, dysplasia can be caught at an early age before turning into cancer and can be easily treated.⁵ The most effective method for early diagnosis of CC is to have a pap smear test.⁴ Pap smear test is a cheap and easy to apply method.

Screenings for cervical cancer in Turkey are carried out by Cancer Early Diagnosis, Screening and Training Centers (KETEM). Screening services for cervical cancer with pap smear test for women aged between 30-65 are provided for free by KETEMs. Although early screening services are provided for CC, women's participation in screening programs is reported to be insufficient. Many personal, social, cultural and institutional factors affect women's participation in CC screening programs.⁶⁻⁷ Determining the

factors affecting the participation of women to cancer early screening programs is important in developing strategic activities to be conducted in this respect.⁸

The incidence of cervical cancer is expected to nearly double the current rate by 2025 and the disease is estimated to cause the death of approximately 270.000 women worldwide each year. Approximately 87% of these deaths are reported to be seen in developing countries, especially in rural areas.⁹ According to the recommendation of the American Gynecological & Obstetrical Society, CC screening should be initiated for all women when sexual activity begins or from 18 years of age. It has been reported that if women undergo CC screening three times with one-year interval and the results are not associated with cancer, this range can be increased to 2-3 years with the medical advice.¹⁰⁻¹¹ It has been determined in the studies conducted with developing countries including Turkey that frequency of CC screening has not been at the desired level, yet.¹² In the studies conducted in Turkey, it has been reported that women have never undergone CC screening tests in different rates (32.4%, 44.1%, and 82.8%).¹³

This study was conducted to determine health belief levels of women who were living in a city center and applied to KETEM towards cervical cancer and pap smear tests and identify if the sociodemographic characteristics make a difference or not.

MATERIALS and METHODS

Type of the Study

The study was conducted in a descriptive and cross-sectional type with quantitative design.

Place and Time of the Study

The data of the study were collected between 20 December 2019 and 20 March 2020 in KETEM operating in the city center of Bingöl.

Population and Sample of the Study

The study group of the study consisted of 800 women who applied to KETEM located in Bingöl city center between 20 December 2019 and 20 March 2020 for routine screening. The sample of the study consisted of women who met the inclusion criteria and were voluntary to participate in the study between the dates of the study. 105 women who did not comply with the research criteria and 507 who did not agree to participate in the study were excluded from the study. The study was completed with 188 women.

Inclusion Criteria: Women who had no communication problem, can speak Turkish, were voluntary to participate in the study, had sexual intercourse before or were sexually active were included in the study.

Data Collection Tool

Personal Information Form and Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test were used to collect the data of the study.

Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test was developed by Champion for breast cancer and mammography and later adapted for cervical cancer and pap smear test.¹⁴⁻¹⁵ Its Turkish validity and reliability study was conducted by Güvenç, Akyüz and Açıkel in 2010. The scale consists of 35 items and five subscales. In the evaluation of the scale, five-point Likert type scaling method ranging from 1 to 5 ["I strongly disagree" (1), "I disagree" (2), "Undecided" (3), "I agree" (4), "I strongly agree" (5)] was used. The scale has five subscales as Pap Smear Benefit and Motivation Subscale (PSBMS), Pap Smear Barrier Subscale (PSBS), Cervical Cancer Importance/Severity Subscale (CCI/SS), Cervical Cancer Sensitivity Subscale (CCAS), and Cervical Cancer Health Subscale (CCHS). For Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test, the total score is not calculated and each subscale is rated separately. Higher scores signify that sensitivity and importance and motivation increase, benefits for benefit perception and barriers for barrier per-

ception are perceived high. Subscales except for PSBS is associated positively with pap smear screening behavior. High barrier perception score of an individual refers to high barriers about having pap smear test. The Cronbach's alpha coefficients in the original version of the scale were 0.86 for pap smear benefit and motivation; 0.82 for pap smear barriers, 0.78 for importance/severity; 0.78 for sensitivity; and 0.62 for health motivation.¹² The Cronbach's alpha coefficients were found as 0.92, 0.80, 0.87, 0.84, and 0.68, respectively for this study.

In the collection of the data, Personal Information Form was developed by the researchers upon the literature review.¹³⁻¹⁶ This form is composed of a total of 13 questions containing information about sociodemographic characteristics of the mothers (9 questions), HPV, pap smear test and cervical cancer (4 questions).

Ethical Considerations

In order to conduct the study, written permission was obtained from Bingöl University Scientific Research and Publication Ethics Committee Presidency with the decision numbered E. 12341 and dated 19 June 2019.

Data Assessment

The data obtained from the study were evaluated with Statistical Program for Social Sciences-22 (SPSS). In the data analysis, descriptive statistics were given as number, percentage, minimum and maximum values, mean and standard deviation. In the data assessment, Kruskal Wallis and Mann-Whitney-U tests were conducted after Kolmogorov Smirnov analysis and post-Hoc analysis along with Spearman Correlation analysis were also performed. The value of $p < 0.05$ was accepted as the significance level.

RESULTS

It was found that the mean age of the women participating in the study was 35.73 ± 8.24 (min-Max=18-55; median:35) and education levels were university and higher and primary school (25.5%; 23.9%, respectively). The age at first

marriage of the women was 20-24 and 84% of them gave birth between 1 and 4 (Table 1).

Table 1. Distribution of the women according to some descriptive characteristics (N=188)

Descriptive Characteristics		Number	%
Age (\pm SD=35.73 \pm 8.24) (Min-Max=18-55; Median:35)			
Education Level	Illiterate	22	11.7
	Literate	32	17
	Primary school	45	23.9
	High school	41	21.8
	University and higher	48	25.5
Partner's Education Level	Illiterate	6	3.2
	Literate	26	13.8
	Primary school	41	21.8
	High school	41	21.8
	University and higher	74	39.4
Place of residence	City center	154	81.9
	District	23	12.2
	Village	11	5.9
Working status	Employed	59	31.4
	Unemployed	129	68.6
Financial status	Low	61	32.4
	Moderate	105	55.9
	High	22	11.7
Age at first marriage	15-19	63	33.5
	20-24	74	39.4
	25-31	51	27.1
Parity	No birth	10	5.3
	1-4	159	84.7
	5-8	19	10.1

It was found that 69.7% of the women in this study did not know HPV, 45.2% had no knowledge about pap smear test and cervical cancer, 73.4% did not have any pap smear test, and 23.4% saw themselves risky in terms of cervical cancer (Table 2).

Table 2. Distribution of characteristics of the women regarding to pap smear test and cervical cancer (N=188)

Characteristics	Number	%	
HPV	I know	57	30.3
	I do not know	131	69.7
Pap smear test and cervical cancer information	Yes	103	54.8
	No	85	45.2
Status of having pap smear test	Yes	50	26.6
	No	138	73.4
Seeing yourself at risk for cervical cancer	Yes	44	23.4
	No	144	76.6

It was determined that among the subscales of Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test, the women received the highest mean score from pap smear barriers subscale and the lowest mean score from the cancer sensitivity subscale and the subscales had high reliability (Table 3).

Table 3. Mean Scores of the Women from Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test

Subscales	Number of items	Mean \pm SD	Median	Min-Max	Cronbach's alpha
Pap smear benefit and motivation	8	31.31 \pm 6.73	32	12-40	0.92
Pap smear barriers	14	36.46 \pm 9.20	37	14-56	0.80
Cancer importance/severity	7	23.57 \pm 6.28	25	7-35	0.87
Cancer sensitivity	3	7.54 \pm 2.64	8	3-15	0.84
Cancer health motivation	3	9.28 \pm 2.97	9	3-15	0.68

Table 4. Distribution of Participants' Subscale Scores in Health Belief Model for Cervical Cancer and Pap Smear Test According to their Sociodemographic Characteristics (N=188)										
Sociodemographic Characteristics	1 Mean Rank	Test value*	2 Mean Rank	Test value*	3 Mean Rank	Test value*	4 Mean Rank	Test value*	5 Mean Rank	Test value*
Age range										
Between 18-30 years	91.26	KW=1.021	107.08	KW=5.720	107.26a	KW=8.619	94.93	KW=0.009	101.83	KW=2.977
Between 31-43 years	93.20	p=0.600	91.96	p=0.057	82.02a	p=0.013	94.49	p=0.996	94.95	p=0.226
44 and over	101.79		81.73		101.83		93.90		83.11	
Education level										
Illiterate	79.25 ^a		97.52 ^a		97.80 ^a		106.00		64.20 ^a	
Literate	67.02 ^{bc}	KW=15.697	125.05 ^{bde}	KW=23.771	74.14 ^{bef}	KW=14.397	95.11	KW=7.002	69.64 ^{bc}	KW=30.466
Primary school	103.63 ^b	p=0.003	91.27 ^{df}	p=0.001	92.09 ^{efg}	p=0.006	89.56	p=0.136	85.88 ^{cd}	p=0.001
Secondary school	94.73 ^c		104.49 ^{ce}		119.77 ^{dgh}		108.41		105.54 ^{cd}	
University and higher	111.05 ^a		67.25 ^{bef}		87.24 ^{bcdh}		81.57		123.61 ^{abc}	
Where they lived most										
City	95.94 ^a		87.57 ^a		91.72		90.99		95.13	
District	86.00 ^a	KW=0.693	128.48	KW=13.992	111.57	KW=2.715	101.57	KW=5.493	93.63	KW=0.211
Village	92.18	p=0.707	120.45 ^a	p=0.001	97.77	p=0.257	128.27	p=0.064	87.50	p=0.900
Occupation										
Housewife	86.62 ^a	KW=8.877	105.86 ^{ab}	KW=19.135	97.23	KW=2.891	95.55	KW=4.034	83.88 ^{abc}	KW=15.902
Education staff	117.71	p=0.031	74.21 ^a	p=0.001	107.54	p=0.409	86.00	p=0.258	117.29 ^a	p=0.001
Healthcare personnel	110.93 ^a		62.00 ^b		84.07		86.31		118.90 ^b	
Civil servant and self-employed	109.06		78.97		83.03		77.17		116.11 ^c	
Marriage age										
18 and younger	91.95	U=3403.50	98.52	U=3327.00	83.09	U=2942.50	94.33	U=3527.00	68.63	U=2191.00
19 and older	95.47	p=0.690	92.96	p=0.531	98.86	p=0.075	94.57	p=0.978	104.39	p=0.001
Parity										
2 and less	100.35	U=3826.00	95.79	U=4278.00	92.18	U=4176.00	83.22	U=3288.50	105.18	U=3348.00
3 and more	87.99	p=0.119	93.07	p=0.732	97.08	p=0.537	107.05	p=0.002	82.62	p=0.004
Income level perception										
More income	68.07 ^{ab}	KW=21.492	106.80	KW=4.636	81.50	KW=5.251	95.91	KW=0.575	72.78 ^{ab}	KW=15.998
Equal income and expenses	106.63 ^a	p=0.001	88.83	p=0.098	101.36	p=0.072	95.38	p=0.750	102.32 ^a	p=0.001
More expenses	109.86 ^b		87.43		97.80		86.41		117.39 ^b	
Having heard of HPV										
Yes	115.89	U=2514.00	70.74	U=2379.00	96.76	U=3604.50	95.50	U=3676.50	112.83	U=2688.50
No	85.19	p=0.001	104.84	p=0.001	93.52	p=0.706	94.06	p=0.866	86.52	p=0.002
Knowing the Pap smear test										
Yes	104.37	U=3360.50	74.91	U=2359.50	89.19	U=3831.00	96.52	U=4169.00	106.81	U=3110.00
No	82.54	p=0.006	118.24	p=0.001	100.93	p=0.140	92.05	p=0.567	79.59	p=0.001
Having the test before										
Yes	120.21	U=2164.00	69.46	U=2198.00	91.06	U=3278.00	94.44	U=3447.00	97.77	U=3286.50
No	85.18	p=0.001	103.57	p=0.001	95.75	p=0.601	94.52	p=0.993	93.32	p=0.618
Seeing yourself at risk										
Yes	94.86	U=3152.00	87.47	U=2858.50	113.65	U=2325.50	121.18	U=1994.00	105.82	U=2670.00
No	94.39	p=0.959	96.65	p=0.327	88.65	p=0.008	86.35	p=0.001	91.04	p=0.112

1. Pap Smear Benefit and Motivation Subscale, 2: Pap Smear Barrier Subscale, 3: Cervical Cancer Importance/Severity Subscale, 4: Cervical Cancer Sensitivity Subscale, 5: Cervical Cancer Health Subscale. *: Mann Whitney U Test, KW: Kruskal Wallis test, a-h Groups causing the difference

As seen in Table 4, in terms of Subscale Scores of Health Belief Model for Cervical Cancer and Pap Smear Test, sociodemographic characteristics made a difference. Benefit and motivation scores were higher in those who had high education level, were working as a healthcare professional, perceived their incomes equal to their expenses, had heard of HPV, knew pap smear test, and had pap-smear test before ($p>0.05$). The mean ranks in terms of seeing barriers as high were higher in those who were not literate, spent most of their lives outside the city, were housewives, had not heard about HPV virus, and did not know pap smear test ($p>0.05$). The mean ranks for cervical cancer impor-

tance or severity subscale were higher in those who were in young age group, had high education levels and saw themselves at risk for cervical cancer ($p>0.05$). The mean ranks for cervical cancer sensitivity subscale were higher in those who had 3 or more deliveries and saw themselves at risk in terms of cervical cancer ($p>0.05$). The mean ranks for the cervical cancer health subscale were higher in those who had high education level, were working as educators or healthcare professionals, got married after the age of 19, had 2 or less number of births, saw their expenses equal to and higher than their income, had heard of HPV and knew about pap smear test ($p>0.05$).

Table 5. The Correlation Between the Participants' Subscale Scores of Health Belief Model for Cervical Cancer and Pap Smear Test with their age, marriage age, and parity* (N=530)

		1	2	3	4	5	Age	Marriage age	Parity
1	Rho	1							
	p	-							
2	Rho	-0.419**	1						
	p	0.001	-						
3	Rho	0.246**	0.216**	1					
	p	0.001	0.003	-					
4	Rho	-0.270	0.295**	0.206**	1				
	p	0.001	0.001	0.005	-				
5	Rho	0.227**	-0.070	0.121	0.018	1			
	p	0.002	0.338	0.099	0.807	-			
Age	Rho	0.011	-0.149*	-0.93	-0.008	-0.164*	1		
	p	0.878	0.041	0.206	0.913	0.024	-		
Marriage age	Rho	-0.017	-0.034	0.037	-0.005	0.337**	-0.164*	1	
	p	0.817	0.645	0.618	0.94	0.001	0.024	-	
Parity	Rho	-0.075	0.003	0.076	0.218**	-0.234**	0.635**	-0.482**	1
	p	0.308	0.966	0.299	0.003	0.001	0.001	0-001	-

1. Pap Smear Benefit and Motivation Subscale, 2: Pap Smear Barrier Subscale, 3: Cervical Cancer Importance/Severity Subscale, 4: Cervical Cancer Sensitivity Subscale, 5: Cervical Cancer Health Subscale * Spearman correlation analysis was performed.

As seen in Table 5, there was a negative correlation between barrier subscale and benefit and motivation subscale, a positive correlation between the importance/severity subscale and both benefit and motivation subscale and barrier subscale, a negative correlation between cervical cancer sensitivity subscale and both benefit and motivation subscale, a positive correlation between cervical cancer health subscale and pap smear benefit and motivation subscale, a positive correlation between the parity and cervical cancer sensitivity subscale and a negative correlation between the parity and cervical cancer health subscale ($p>0.05$).

DISCUSSION

It was determined that 69.7% of women participating in the study did not know HPV, 45.2% had no knowledge about pap smear test and cervical cancer, 73.4% did not have any pap smear test, and 23.4% saw themselves at risk in terms of cervical cancer (Table 2). Considering these results, it can be said that the women had low knowledge levels about HPV, pap smear test and cervical cancer. It was reported in a study that 19.4% of the women had the pap smear test.¹⁷ In the study conducted by¹⁸, 82.6% of the women were found to know cervical cancer, while Duran reported in his study that majority of the women did not know how to protect themselves against cervical cancer.¹⁹ In another study conducted with 508 women to investigate their knowledge levels about cervical cancer, it was seen that 62.6% of the women had low knowledge levels about cervical cancer.²⁰ Similar to the literature, in the present study, it was observed that women had low knowledge levels about cervical cancer and pap smear test and the rate of having pap smear test was not at the desired level.

It was determined that the women participating in the study had the highest score from pap smear barrier subscale and the lowest score from cancer sensitivity subscale among subscales of Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test (Table 3).

It was observed that the women participating in the pres-

ent study had higher scores from benefit subscale and lower scores from barrier subscale decreased as they got older (Table 4). With increasing age, the fear of getting sick and death may increase, which may have increased the benefit and motivation of cervical cancer and may have reduced the barriers.

In the present study, it was determined that housewives had lower pap smear benefit and motivation perceptions and higher barrier perceptions than those who were healthcare professional and education staff (Table 4). In the literature, it was found while cervical cancer and health motivation and sensitivity scores of employed women were higher than unemployed women, their perceived barrier scores were higher than unemployed women.²¹ Similarly, in the present study, high benefit perceptions of employed women may be caused by their economic freedoms and high education levels.

Income level is a factor affecting the participation of individuals in early screening programs of cervical cancer.⁶⁻⁷ When the women were examined in terms of their income status, it was determined that those with high income status had higher scores from pap-smear benefit subscale and the difference was statistically significant ($p<0.001$); whereas, their barrier perceptions were lower (Table 4). Poor income can have a negative effect on having a pap smear test and accessing information about cancer. In the present study, it was found that poor income status of women (32.4%) affected their benefit and barrier perceptions; likewise in the literature, it has been stated to affect knowledge level about cervical cancer and pap smear test conducted for early diagnosis and there is a positive correlation between them.²²

It was determined that those who had heard of HPV before had higher pap smear benefit perceptions and lower barrier perceptions compared to those who had not ($p<0.001$, Table 4). In addition, it was also found that those who knew pap smear test and had test before had higher cancer ben-

efit motivation perceptions and lower barrier perceptions compared to those who did not know and have the test previously. In a study, cancer benefit motivation, barrier perception and sensitivity perceptions of women who had heard of pap smear test were found to be significant; on the other hand, benefit and sensitivity perceptions were higher in women who had heard of pap smear test than women who had not.²¹ In the study conducted by Acar²³, it was also found that the women who had heard of pap smear test before higher benefit and motivation mean scores from Health Belief Model Scale and lower barrier perception mean scores than women who had not heard of smear test before. It can be asserted that knowing adequate knowledge about HPV and pap smear test will increase cervical cancer benefit perception, decrease barrier perception and women's status of having pap smear test can increase with the training about pap smear test.

It was determined that those who found themselves at risk in terms of cervical cancer had higher mean scores from Cervical Cancer Importance/Severity subscale than those who did not find themselves at risk and the difference between them was significant ($p=0.008$, Table 4). It can be asserted that giving importance to and taking cancer increased as the risk of getting cancer increased. It was also determined that those who found themselves at risk in terms of cancer had higher cervical cancer sensitivity subscale mean scores than those who did not and the difference between them was significant ($p=0.001$, Table 4).

CONCLUSION

According to the study results, it was determined that the women had the highest mean score in pap smear barriers subscale and the lowest mean score in the cancer sensitivity subscale among subscales of Health Belief Model Scale for Cervical Cancer and Pap Smear Test. Most of the women participating in the study had not heard of HPV and pap smear test before, and never had a pap smear test. In addition, having heard of HPV before and knowing and having the pap smear test increased pap smear and cervical cancer

benefit perception and decreased the barrier perception. In this context, the most important factor causing barrier perception towards pap smear test and cervical cancer is the lack of knowledge of women on this issue. Therefore, informing and providing counseling about pap smear test and cervical cancer by healthcare professionals is believed to be important.

Ethical Considerations

In order to conduct the study, written permission was obtained from Bingöl University Scientific Research and Publication Ethics Committee Presidency with the decision numbered E. 12341 and dated 19 June 2019.

References

1. Kaya M. "Cervical Cancer" with a public health approach. Ed: Akın A. Hacettepe University Women's Problems Research and Application Center. HÜKSAM Publications, Ankara. 2009; 36 (1):45-51.
2. Cancer Control in Turkey (Ed. Tuncer A.M.). T.C. Ministry of Health Cancer Control Department. Ministry Publication Number: 777. Ankara. 2009;11.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer Statistics 2010. *A Cancer Journal for Clinicians*. Sep-Oct; 2010; 60(5):277-300.
4. Kaiser Permanente Care Management Institute. Cervical cancer screening guideline.2006, www.guideline.gov. Accessed on:01.05.2019.
5. Gökaslan H, Uyar E. Screening Cervical Cancer With Pap Smear. *Turkish Journal of Family Practice*. 2004; 8(3):105-110.
6. Ersin F, Bahar Z. Barriers and facilitating factors perceived in Turkish women's behaviors towards early cervical cancer detection: a qualitative approach. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(9): 4977-4982.
7. Gümüş AB, Çam O. Relationships Between Early Diagnosis Attitudes in Cervical Cancer of Women and Levels of Self-esteem, Body Perception and Hopelessness. *Nobel Medicus* 2011; 7(3): 46-52.
8. Özkan S, Keskinçilic B, Gültekin M, Karaca AS, Öztürk C, Boztaş G ve ark. ed. T.C. Ministry of Health Public Health Institution. http://www.icpportal.org/sites/default/files/plans/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf. Accessed on:01.07.2019.
9. Cervical Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. The GLOBOCAN 2012 database. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/>. Accessed on:01.05.2019.
10. Waxman AG. Guidelines for cervical cancer screening: history and scientific rationale. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(1):77-97. 11.
11. Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice: current approaches to cervical-cancer screening. *N Engl J Med*. 2001; 344(21):1603-1607.
12. Güvenç G, Akyüz A, Açıkel CH. Health belief model scale for cervical cancer and pap smear test: psychometric testing. *J Adv Nurs* 2011; 67(2):428-37.
13. Hacıhasanoğlu Aşlar R, Köse S, Yıldırım A. Women's Knowledge, Beliefs and Behaviors About Cervical Cancer and Pap Smear Test. *Turkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2015;7(2):102-11.
14. Champion VL. Instrument refinement for breast cancer screening behaviours. *Nurs Res* 1993;42(3):139-43.
15. Champion VL. Revised susceptibility, benefits and barriers scale for mammography screening. *Res Nurs Health* 1999;22(4):341-8.
16. Awosan KJ, Hassan M, Ibrahim BM. Knowledge of Cervical Cancer and Uptake of Pap Smear Test and Human Papillomavirus Vaccination among Gynecologic Clinic Attendees in Sokoto, Nigeria. *International Journal of Scientific Study* 2018; 6(5):52-58.
17. Ak M, Canbal M, Turan S, Gürbüz N. Attitude concerning the pap smear test of women who admitted to the family medicine outpatient clinic. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(2):1-4.
18. Ozan H, Çetinkaya Demir B, Atik Y, Gümüş E, Özerkan K. Determination of knowledge level of patients regarding HPV and HPV vaccine in outpatient clinic of obstetrics and gynecology department. *Journal of Uludağ University Faculty of Medicine*. 2011;37(3):145-8.
19. Duran ET. Examination with the health belief model of women's attitudes to cervical cancer and early diagnosis in Turkey: a qualitative study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(5):1179-84.
20. Segni MT, Demissie HF, Tadesse DM, Amdemichael R, Mamo YT, Worku A. Level of Knowledge and Associated Factor toward Cervical Cancer among Women Age (21-64) Years Visiting Health Facilities in Gulele Sub-city Addis Ababa Ethiopia. *Journal of the Pancreas (Online)* 2017 Jan 25; 18(1):44-48.
21. Yamkerem E, Karakuş Selçuk A, Esmeyar N. Women's attitude and beliefs about cervical cancer and pap smear test by using the health belief model. *International Journal of Cancer and Clinical Research*, 2018; 5(2):1-9.
22. İflazoğlu, F. Status of Low Income and Non-Low Income Women for Taking Pap Smear In Accordance with Health Promotion Model and Examination of Affecting Factors. *Journal Of Public Health Nursing*. 2019; 1(3):132-146.
23. Acar GB. Health Beliefs and Affecting Factors on the Screening of Cervical Cancer for Women in the Reproductive Period. Health Sciences Institute, Department of Nursing, Master Thesis, Ankara: T.C. Yıldırım Beyazıt University, 2014.

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine Ortodontik Şikayet ile Başvuran Hastalarda Tedavi İhtiyacı Farkındalığı

Awareness of Treatment Needs among the Patients Applying to Sakarya University's
Faculty of Dentistry with Orthodontic Complaints

Refika Topal

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Refika Topal

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı
Mithatpaşa Mahallesi Adnan Menderes Caddesi No:122/B Adapazarı/ Sakarya, Türkiye

T: +90 506 853 59 92 E-mail : refikatopal@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.06.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 24.08.2020

Orcid :

Refika Topal <https://orcid.org/0000-0002-1961-127X>

(Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2020, 10(3):415-421) DOI: 10.31832/smj.756459

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, ortodonti kliniğine başvuran hastalarda ortodontik tedavi ihtiyacı farkındalığını tespit etmektir.
Gereç ve Yöntem	Çalışma, Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalına başvuran (05.03.2020-17.06.2020), ortodontik tedavi görmemiş 160 hastaya anket uygulanarak, Ortodontik Tedavi İhtiyaç İndeksi (IOTN)'nin Estetik Komponent(AC)'i ve Görsel Analog Skala (VAS) kullanılarak, hastaların ortodontik tedavi ihtiyacı farkındalığı tespit edilmiştir.
Bulgular	IOTN-AC İndeks değerinin ve VAS'ın ortalama değerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.05).
Sonuç	Kadınların erkeklerden daha fazla ortodontik tedavi ihtiyacı duydukları, genç erişkin bireylerin de ortodontik tedavi ihtiyacı farkındalığının daha fazla olduğu görülmektedir.
Anahtar Kelimeler	Ortodontik Tedavi; Ortodontik İndeks; Estetik Komponent

Abstract

Objective	The present study aims to determine the awareness of the need for orthodontic treatment among the patients, who apply to the orthodontic clinic.
Materials and methods	In the present study, the questionnaire was applied to 160 patients who had no orthodontic treatment and applied to Department of Orthodontics of Faculty of Dentistry, Sakarya University (03.05.2020-06.17.2020). By using Aesthetic Component (AC) of the Index of Orthodontic Treatment Need (IOTN) and Visual Analogue Scale (VAS), the awareness of treatment need among the patients was determined.
Results	It was determined that the mean scores of women in Aesthetic Component (AC) of the Index of Orthodontic Treatment Need (IOTN) and Visual Analogue Scale (VAS) were higher than those of men and the difference was statistically significant (p<0.05).
Conclusion	It was determined that women need orthodontic treatment more than men do and young adults have higher awareness of orthodontic treatment needs.
Keywords	Orthodontic Treatment; Orthodontic Index; Aesthetic Component

GİRİŞ

Dentofasiyal estetik, sosyal etkileşim ve psikolojik refahta önemli rol oynamaktadır. Çünkü insanların kendilerini nasıl algıladıklarını ve toplum tarafından nasıl algılandığını etkilemektedir.¹ Bireylerde dişsel görünüm ile oluşan kaygıların genellikle ortodontik tedavi olmak istemenin önemli bir nedeni olduğu belirtilmektedir.²

Ortodonti hastalarında ortodontik tedavi ihtiyacı algılarının önemi göz ardı edilemez. Çünkü tedavi gören ve estetik beklenti içerisinde olan ve tedavi sonucunda memnuniyet kazanması gerekenler hastalardır.³ Bu açıdan hastanın algısını anlamak önemlidir. Bireylerin estetik beklentileri ortodontik tedavi seçeneğini ve ortodontik tedavi sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bu durumu iyi kavramak, hastanın tedavi için motivasyon seviyesini etkileyebilmektedir. Bireyler kendi ortodontik tedavi ihtiyacı farkındalığı ile tedaviye başlamayıp başkaları tarafından tedaviye ikna edilirse, tedavi süresi boyunca kooperasyon az olabilir ya da hiç olmayabilir.⁴ Ortodontik tedavi ihtiyacının etkin bir şekilde değerlendirilebilmesi için, maloklüzyonlarda estetik bozukluğun göz önünde bulundurulması gereklidir.⁵ Bireyin kendi ortodontik tedavi ihtiyacının farkındalığı, tedavi önceliğini belirlemede anahtar rol oynamaktadır.⁶

Dental estetik algısı oldukça karmaşıktır. Dental estetiğin tanınması ve değerlendirilmesinde farklılıklar olduğu belirtilmektedir.⁵ Çeşitli sosyal, psikolojik ve kişisel faktörler dental görünümde kendini algılama ve ortodontik tedaviye başlama kararını etkilemektedir.⁷ Bunlar cinsiyet, yaş, yaş grubu normları, eğitim düzeyi, sosyal sınıf, kişilik özellikleri, kültür, referans standartları ve değer sistemlerini içermektedir. Ortodontik tedavi ihtiyacı algısı öznelidir. Bireylerin maloklüzyonlarının şiddet derecesini abartma veya hafife alma şeklinde görülebilmektedir. Bu nedenle tedavi talebi, aynı maloklüzyon şiddetine sahip bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir.⁸

Hastanın ortodontik tedaviye ihtiyaç algısı profesyonel ortodontik tedavi planının önemli bir parçasını oluştur-

maktadır.⁹ Birçok çocukta dişlerinin şekli, yüzlerinin görüntüsü estetik algılamalarında önemli rol oynadığı ve psikososyal sağlığa katkıda bulunduğu belirtilmektedir.^{10,11} Bu durum çocuklar ile gençler arasında benlik saygısı ile doğrudan ilişkilendirilmektedir.^{12,13} Daha önceki çalışmalarda çocuklarda ve erişkinlerde dental estetik algısının ortodontik tedavi ihtiyacı ile ilişkisi değerlendirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶

Maloklüzyonlar diş estetiği algısını etkileyebilse bile, ortodontik tedavi sırasında iş birliği ve motivasyon elde etmek için çocuğun hem diş estetiği hem de ortodontik tedavi ihtiyacı algısını dikkate almak önemlidir.^{8,17}

Bu çalışmada amaç çocuklar, gençler ve erişkin bireylerde Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale-VAS) kullanılarak ve Ortodontik Tedavi İhtiyacı Endeksi'nin (Index of Orthodontic Treatment Need-IOTN) Estetik Komponent'i (Aesthetic Component- AC) kullanılarak ortodontik tedavi gereksinimi algısını ve dental estetik algısını incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kesitsel tanımlayıcı tipte planlanan çalışma Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Ortodonti Anabilim Dalı'na başvuran 13-30 yaşları arasında daha önce ortodontik tedavi görmemiş ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 160 (85 kız (%53,1), 75 erkek (%46,9)) hastaya anket uygulanarak yürütüldü (05.03.2020-17.06.2020). Hastalara çalışmaya gönüllü katıldıklarını teyit etmek üzere onam formu imzalatıldı ve 160 hastanın tamamı ankete katıldı. Çalışma Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 04.03.2020 tarihli 71522473/050.01.04/91 sayılı onayı ile yapıldı. Çalışma esnasında Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyularak gerekli hasta onamları alındı.

Anket formu; hastaların cinsiyeti, yaşı, ortodonti kliniğine kimin tarafından yönlendirildiği, dişlerinde ve çenelerindeki şikayetlerinin neler olduğunu araştıran sorulardan oluşturuldu. Daha sonra IOTN' nin AC ölçeğini içeren 10 renkli diş fotoğrafını içeren anket kullanıldı.^{14,18}

10 fotoğrafta 1. derecedeki resim en iyi dişsel estetiği, 10. Derecedeki resim en kötü dişsel estetiği göstermektedir.¹⁹ Bu estetik ölçekte bireylerin kendi dişlerine en benzer buldukları diş görünüşünü aynaya bakmadan ve herhangi bir kişi tarafından müdahalede bulunulmadan işaretlemeleri istenildi. Son olarak her bireye kendi dişsel görünümleri hakkındaki algılarını değerlendirmeleri için VAS kullanıldı. VAS daha önce estetik algı ve algılanan tedavi ihtiyacını değerlendirmek için kullanılmış bir ölçektir.^{16,20-22} VAS herhangi bir yaş grubunda veya herhangi bir sosyokültürel planda olan bireylerle kullanım için uyarlanabilen, bireylerin kendilerini algılama hakkındaki veri elde etmenin ekonomik ve basit bir yöntemi olarak kabul edilmektedir.^{20,21} VAS 100 mm'lik olarak her iki ucunda sözcük tanımlayıcıları bulunan yatay bir çizgidir. 0 mm sonunda "mümkün olan en kötü diş estetiği" ve 100 mm 'de "mümkün olan en ideal diş estetiği" ifadesi ile sabitlendi.²² Bireylerin uygun olduğu yerde ölçeceği kesecek şekilde dikey bir çizgi çizerek dişsel görünümünü değerlendirmeleri istendi.

Verilerin analizi için SPSS Statistics 17.0 paket programında one-way ANOVA, Bonferroni testi, bağımsız örneklemeler için Student's t-testi kullanılmıştır. Araştırmadaki verilerin anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmada, 85 kadın (%53,1) ve 75 erkek (%46,9) olmak üzere toplam 160 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş gruplarına göre sınıflandırılmaları 13-18 yaş 49 kişi (%30,6), 19-24 yaş 58 kişi (%36,2), 25-30 yaş 53 kişi (%33,1) şeklindedir. Çalışma gurubunun yaş ortalaması $18,05 \pm 0,25$ olarak saptanmıştır. Hasta anket formundaki çoktan seçmeli soruların cevaplarının dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. 72 bireyin ortodonti kliniğine kendi istekleri ile geldiği, 70 bireyin ise diş hekimi tarafından ortodonti kliniğine yönlendirilmesi ile geldiği görülmektedir. Bireylerde en fazla şikayetin dişlerindeki "yamukluk" ve çapraşıklıktan kaynaklandığı görülmektedir. İkinci sıradaki şikayet sebebinin bireylerin dişlerindeki aralıklardan kaynaklandığı görülmektedir. En az şikayetinse gömük

dişlerin varlığının olduğu tespit edilmiştir.

	YÖNLENDİRİLME ŞEKLİ											
	Kendi İsteğiyle				Diş Hekimi Aracılığıyla				Diğer			
HASTANIN ŞİKAYETİ	13-18 yaş	19-24 yaş	25-30 yaş	toplam	13-18 yaş	19-24 yaş	25-30 yaş	toplam	13-18 yaş	19-24 yaş	25-30 yaş	toplam
Dişlerim "Yamuk"-Çarpık	9	15	12	36	5	6	8	19	2	2	3	7
Aralıklı Diş	6	9	7	22	4	6	7	17	1	1	1	3
Çenelerim "yamuk" olması	2	5	2	9	9	4	5	18	1	1	1	3
Gömük Diş	1	2	2	5	8	5	3	16	1	2	2	5
toplam	18	31	23	72	26	21	23	70	5	6	7	18

Kadın hastaların erkek hastalara göre AC İndeks ortalama değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Aynı zamanda da VAS ortalama değerlerinin de kadınlarda erkeklerden istatistiksel olarak daha yüksek bulunduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ANOVA sonuçlarına göre AC İndeks ortalama değerlerinde üç grup arasında da istatistiksel farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). VAS ortalama değerleri yaş grupları arasında kıyaslandığında en yüksek ortalamanın 19-24 yaş grubunda olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 2).

		IOTN-AC			VAS		
		Min	Mean±SD (CI 95)	MAX	Min	Mean±SD (CI 95)	MAX
Cinsiyet	Kadın (n=85)	1,98	2,19±0,01	2,41	72,3	75,2±1,1	78,2
	Erkek (n=75)	1,79	1,82±0,03	1,85	69,5	71,2±1,5	72,9
	Student's t-testi	p= 0,001			p= 0,048		
		IOTN-AC			VAS		
		Min	Mean±SD (CI 95)	MAX	Min	Mean±SD (CI 95)	MAX
Yaş	13-18 yaş (a) (n=49)	1,95	2,15±0,11	2,35	73,5	74,8±1,1	76,1
	19-24 yaş (b) (n=58)	1,58	1,60±0,23	1,62	74,9	77,6±1,5	80,2
	25-30 yaş (c) (n=53)	1,86	1,95 ±0,15	2,04	70,8	71,5±1,3	72,2
	ANOVA	p= 0,025			p= 0,009		
	Bonferroni	a,c > b p= 0,036			a,b > c p= 0,027		
Student's t-test, ANOVA, Bonferroni testi p<0,05, n= birey sayısı IOTN-AC: Ortodontik Tedavi İhtiyaç İndeksi(IOTN)'nin Estetik Komponent(AC) VAS: Görsel Analog Skala							

TARTIŞMA

Bu çalışmada bireylerin ortodontik tedavi ihtiyacı farkındalıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ortodontik tedaviye karar verilirken hastaların öznel tercihleri çok önemlidir.^{7,13}

Böylelikle tedavi planlamasını yaparken bireylerin farkındalıklarından yola çıkarak tedavi planı belirlemede fayda sağlanmaktadır. Çalışmada IOTN'nin AC ölçeğini içeren indeksi ve her bireye kendi dişsel görünümleri hakkındaki algılarını değerlendirmeleri için VAS kullanılmıştır. Ortodontik tedavi ihtiyacı indekslerinin amacı, hastanın kendi algılamasını ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini göz ardı ederek maloklüzyonun oklüzal ve estetik yönlerini değerlendirmektir.^{23,24}

Çalışmada bireyler AC İndeks'inde kendi dişlerine en çok benzettikleri fotoğrafı seçmişlerdir. Bireyler ortodontik tedavi ihtiyacı farkındalığında anterior dişlerindeki maloklüzyonları göz önüne almışlardır. Bireylerin mevcut anomalileri ile ortodontik tedaviye ihtiyacı duydukları tespit edilmiştir. Anterior bölgedeki çapraşıklık şikayetinin

hastaların en fazla ortodontik tedaviyi tercih etme nedenlerinden olduğu daha önce yapılmış olan çalışmalar tarafından da belirtilmektedir.^{4,25,26}

VAS kullanımını kolay ve pratik uygulanabilen bir skaladır. Çalışmada AC İndeks ile birlikte bireylerde uygulanmıştır. VAS, daha önce yapılan çalışmalarda bireylerin mevcut diş estetik algısını değerlendirmek için kullanılmıştır.^{20,27}

Çalışmada bireylerin genellikle dişlerindeki çapraşıklık ve "yamukluk" şikayeti ile ortodonti kliniğine başvurdukları görülmektedir. Maksiller anterior dişler arasında diastema, çapraşıklık, eksik diş varlığı bireylerin diş estetiğini algılamalarında en olumsuz faktörler olduğu belirtilmiştir.²² Aynı zamanda çalışmada, anterior dişlerde aralık bulunması da bireyleri ortodontik tedavi arayışına sevk ettiği görülmektedir. Anterior open bite, deep bite vakaları tedavi edilerek fasiyal görünümde düzeltme sağlanıp bireylerde estetik algının olumlu yönde etkilendiği belirtilmektedir.²⁷

VAS, ağrı, yorgunluk veya hastalık gibi öznel deneyimlerin ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir test tekniğidir.²⁰ Bu test estetik algıyı değerlendirmek için son zamanlarda diğer tıp bilimlerinden ödünç alınmıştır.^{21,27,28} VAS, ekonomik ve basit bir yöntem olup bireyin kendini algılaması hakkında veri elde etmekte kullanılmaktadır. Herhangi bir yaş grubuna veya sosyoekonomik düzey açısından farklı bireylere kolayca uygulanabilmektedir.²⁰

Tedavi ihtiyacı farkındalığında VAS değerlerinin yaş gruplarında farklılık gözlenmiştir. Güzel görünmeyen dişler, bireylerde benlik saygısı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Kendileri ile ilgili olumsuz yargılar oluşturabilmektedir. Bunun sonucunda bireylerde özgüven eksikliği ile birlikte mesleki başarıda olumsuz yönde etkilenebilmektedir.^{1,26} Bu nedenle ortodontik tedavi için değerlendirme yapılırken hastayı endişelendiren bütün dişsel kaygılar ve estetik bozulmalar göz önünde bulundurulmalıdır.²² Yaş arttıkça dişsel estetik algıda bireylerde farkındalığın arttığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir.²⁹ Bu du-

rumun tersi artan yaş ile birlikte bireylerde tedavi ihtiyacı farkındalığının azaldığı da belirtilmektedir.³⁰

Çalışmada 19-24 yaş gurubunun AC İndeks ve VAS puanlamasında en fazla ortamala değerleri aldığı görülmektedir. Bu durum bu yaş grubundaki bireylerde ortodontik tedavi ihtiyacının daha fazla farkında olduklarını ve estetik kaygının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar, çoğu bireyde temelde estetik açıdan iyileşme için ortodontik tedaviye başvurduklarını göstermektedir.^{8,31} Özellikle gençlerin çekici bir diş görünümüne büyük önem verdikleri ve dental estetik problemlerde farkındalıklarının yüksek olduğu görülmektedir.³²⁻³⁵

Ergenlik dönemi, dış görünüm ve yüz çekiciliğinin önem verilmeye başladığı dönemdir. Bu durum beden imgesinin farkındalığının artmasına neden olmaktadır.³⁶ Bu nedenle, dişsel maloklüzyonların bireyler tarafından kendiliğinden farkedilmesi, bu popülasyondaki bireylerde tedavi planlamasında önemlidir.³¹ Çalışmamızda 13-18 yaş grubundaki bireylerin AC İndeks değeri ortalamasının 2,15 ve VAS'ının ortalama değerinin 74,8 olduğu ve tedavi ihtiyaçlarının farkında oldukları tespit edilmiştir. Aikins ve Ark'ı, 12-18 yaş arasındaki bireylerde ortodontik tedavi ihtiyacı farkındalığını AC skalası ile değerlendirdikleri çalışmalarında %17,5 oranında bireylerin ortodontik tedavi ihtiyacı olduğunu belirttiklerini tespit etmişlerdir.³¹ Kolawole ve Ark'ı, 11-14 yaş grubundaki bireylerde %8 oranında tedavi ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir.³⁷ Ngom ve Ark'ı, 12-13 yaş grubundaki bireylerde %13,9 oranında tedavi ihtiyacı farkındalığının olduğunu belirtmişlerdir.³⁸ Etnik köken, farklı yüz görünümleri bireyler tarafından beğenilen oklüzyon ve dişsel estetik algılarında farklılıklar oluşturmaktadır. Dolayısıyla tedavi ihtiyacı farkındalığında ve tedavi beklentileri arasında farklılıklar gözlemlendiği belirtilmektedir.³¹

Çalışmada kadınların erkeklere oranla AC İndeks değerinin ve VAS'ın ortalama değerlerinin daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Bu da tedavi gereksiniminin daha fazla farkında olduklarını düşündürmektedir. Yapılan ça-

lışmalarda bireylerde farklı yaş grupları arasında ve cinsiyetler arasında ortodontik tedavi ihtiyaç farkındalığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmektedir.^{15,31} Aikins ve Ark'ı, yaş ve cinsiyetler arası ortodontik tedavi ihtiyaç farkındalığının anlamlı bulunmamasını bireylerin maloklüzyon varlığına dair farkındalık eksikliğinden kaynakladığını belirtmektedir.³¹ Abu Alhajia ve Ark'ı, 13 ve 17 yaşlarındaki kız bireylerin, 13 ve 17 yaşındaki erkeklerde göre daha fazla ortodontik tedavi ihtiyacı farkında olduklarını belirtmektedir.³⁹

Diğer çalışmalar da ise kızların erkeklere göre AC İndeks değerlerinde daha fazla ortodontik tedavi ihtiyacı olduğu belirtilirken, erkeklerin kızlara göre daha fazla ortodontik tedavi ihtiyacının olduğunu belirtilen çalışmalar da bulunmaktadır.⁴⁰⁻⁴² Öte yandan AC İndeksi'nin kullanıldığı ve cinsiyetler arası tedavi ihtiyacında farkındalıklarında farklılığın olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.⁴³⁻⁴⁵

Çalışmada bireylerin ortodonti kliniğine en çok kendi isteğiyle başvuruda bulunduğu görülmektedir. Kendi isteği ile başvuranların en çok 19-24 yaş grubundaki bireyler olduğu görülmektedir. İkinci sırada bireylerin ortodonti kliniğine diş hekimi yönlendirmesiyle geldiği görülmektedir. Erdinç ve Erol, ortodonti kliniğine başvuran hastaların en fazla kendi isteğiyle geldiklerini ve ikinci olarak da diş hekimi yönlendirmesiyle geldiklerini belirtmişlerdir.⁴⁶ Kendi isteğiyle ortodonti kliniğine gelen bireylerin çoğunluğunun lise eğitimi görmekte olan bireylerden oluştuğunu belirtmektedirler.

Çalışmada bireylerin en fazla ön dişlerindeki "yamukluk" ve çapraşıklık şikayeti ile ortodonti kliniğine başvurdıkları görülmektedir. Klages ve Ark'ı, bireylerin arasında cinsiyet ayrımı yapmadan en fazla ön dişlerindeki görüntüsünden memnuniyetsizliğini belirtilmektedir.⁴⁷ Çalışmada bireylerin ortodontik şikayet sebebinde ikinci sırada anterior dişlerde aralık bulunmasıdır. Anterior bölgedeki dişlerde ortodontik düzensizliğin en çok şikayet edilen unsur olduğunu belirten çalışmalar ile benzer sonuçlar mevcuttur.^{26,48}

Önümüzdeki zamanda daha fazla katılımcı sağlanarak, ortodontik tedavi ihtiyacını belirleyici sorunların daha geniş kapsamlı hazırlanıp, bireylerde ortodontik tedavi ihtiyacı farkındalığının tespiti sağlanabilir. Böylece bireyler kliniğe geldiklerinde ortodontik tedavide öncelik tercihini ve tedavi planlamasında bireylerin düşünceleri göz önüne alınarak hastaların tedavi kooperasyonunda olumlu yönde etki edeceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Ortodontik tedavi ihtiyacının bireysel farkındalığında kadınların erkeklerden daha fazla ortodontik tedavi ihtiyacı duydukları, genç erişkin bireylerin de ortodontik tedavi ihtiyaç farkındalığının daha fazla olduğu görülmektedir. Bütün bunların ışığında bireylerin kendi estetik algılarının farkındalığı ve tedavi planlamasında fikirlerine öncelik verilmesi hekimlerin ve hastaların tedavide iş birliği içerisinde yol almalarının hasta memnuniyetini arttıracığı ve tedavi başarısını olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir.

Çalışma Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 04.03.2020 tarihli 71522473/050.01.04/91 sayılı onayı ile yapıldı.

Kaynaklar

1. Marques LS, Ramos-Jorge ML, Paiva SM, Pordeus IA. Malocclusion: esthetic impact and quality of life among Brazilian school children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129(3): 424-427.
2. Reichmuth M, Greene KA, Orsini MG, Cisneros GJ, King GJ, Kiyak HA. Occlusal perceptions of children seeking orthodontic treatment: impact of ethnicity and socioeconomic status. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;128(5):575- 582.
3. She-Te Yeh M, Koocheck AR, Vlaskalic V, Boyd R, Richmond S. The relationship of 2 professional occlusal indexes with patient's perception of aesthetics, function, speech and orthodontic treatment need. *Am J Dentofacial Orthop* 2000; 118(4): 421-428.
4. Gosney MB. An Investigation into some of the factors influencing the desire for orthodontic treatment. *Br J Orthod* 1986; 13(2): 87-94.
5. Borzabadi-Farahani A, Borzabadi-Farahani A, Eslamipour F. Orthodontic treatment needs in an urban Iranian children, an epidemiological study of 11-14 year old children. *Eur J Paediatr Dent* 2009; 10(2): 69- 74.
6. Miguel JA, Sales HX, Quintao CC, Oliveira BH, Feu D. Factors associated with orthodontic treatment seeking by 12-15 year old children at a state university funded clinic. *J Orthod* 2010; 37(2):100-106.
7. Marques LS, Pordeus IA, Ramos- Jorge ML, Filogonio CA, Filogonio CB, Pereira LJ, et al. Factors associated with desire for orthodontic treatment among Brazilian adolescents and their parents. *BMC oral Health* 2009;9: 34-40.
8. Shaw WC. Factors influencing the desire for orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1981; 3(3): 151-162.
9. Stenvik A, Espeland L, Mathisen A. A longitudinal study on subjective and objective orthodontic treatment need. *Eur J Orthod* 1997;19 (1):85-92.
10. Izabela G. The value of the aesthetic component of the Index of Orthodontic Treatment Need in the assessment of subjective orthodontic treatment need. *Eur J Orthod* 2003;25(1):57-63.
11. Birkeland K, Bøe OE, Wisth P. Relationship between occlusion and satisfaction with dental appearance in orthodontically treated and untreated groups. *Eur J Orthod* 2000;22(5):508-518.
12. Phillips C, Edwards Beal KN. Self-concept and the perception of facial appearance in children and adolescents seeking orthodontic treatment. *Angle Orthod* 2009;79 (1): 12-16.
13. Mandall NA, Wright J, Conboy FM, et al. The relationship between normative orthodontic treatments need and measures of consumer perception. *Community Dent Health* 2001; 18:3-6.
14. Brook PH, Shaw WC. The development of an index of orthodontic treatment priority. *Eur J Orthod* 1989; 11(3): 309-20.
15. Mandall NA, MacCord JF, Blinkhorn AS, Worthington HV, O'Brien KD. Perceived aesthetic impact of malocclusion and oral self perception in 14-15 year olds Asian and Caucasian children in greater Manchester. *Eur J Orthod* 2000; 22(2):175-183.
16. Kolawole KA, Ayeni OO, Osiatuma VI. Evaluation of self-perceived dental aesthetics and orthodontic treatment need among young adults. *Arch Oral Res* 2012; 8(2): 111-119.
17. Daniel A, Seacat J, Inglehart M. Orthodontic treatment motivation and cooperation. A cross-sectional analysis of adolescent patients' and parents' responses. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;136 (6):780-787.
18. Evans R, Shaw W. Preliminary evaluation of an illustrated scale for rating dental attractiveness. *Eur J Orthod* 1987;9 (1):314-318.
19. Salih NF, Lindsten R, Bagesund M. Perception of orthodontic treatment need among Swedish children, adolescents and young adults. *Acta Odontologica Scandinavica* 2017; 75(6):407-412.
20. Bernabe E, Kresevic VD, Cabrejos SC, Flores-Mir F, Flores-Mir C. Dental Aesthetic self perception in young adults with and without previous orthodontic treatment. *Angle Orthod* 2006; 76(3): 412-416.
21. Hamdan AM. The relationship between patient, parent and clinician perceived need and normative orthodontic treatment need. *Eur J Orthod* 2004; 26(3): 265-271.
22. Bernabe E, Flores-Mir C. Influence of Anterior Occlusal Characteristic on Self-perceived Dental Appearance in Young Adults. *Angle Orthod* 2007; 77(5): 831-836.
23. Onyiaso CO, Aderinokun GA. The relationship between Dental Aesthetic Index (DAI) and perceptions of aesthetics, function and speech amongst secondary school children in Ibadan, Nigeria. *Int J Paediatr Dent* 2003; 13: 336-341.
24. de Oliveira CM, Sheiham A, Tsakos G, O'Brien KD. Oral health related quality of life and the IOTN index as predictors of children's perceived needs and acceptance for orthodontic treatment. *Br Dent J* 2008; 204:1-5.
25. Tuominen ML, Tuominen RJ. Factors associated with subjective need for orthodontic treatment among Finnish university applicants. *Acta Odontol Scand* 1994;52(2):106-110.
26. Espeland LV, Stenvik A. Perception of personal dental appearance in young adults: relationship between occlusion, awareness, and satisfaction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991;100(3):234-241
27. Flores-Mir C, Silva E, Barriga MI, Lagrave' re MO, MajorPW. Lay person's perception of smile aesthetics in dental and facial views. *J Orthod* 2004;31 (3):204-209.
28. Howells DJ, Shaw WC. The validity and reliability of ratings of dental and facial attractiveness for epidemiologic use. *Am J Orthod* 1985; 88 (5): 402-408.
29. Cooper S, Mandall NA, DiBiase D, Shaw WC. The reliability of the Index of Orthodontic Treatment Need over time *J Orthod* 2000; 27(1): 47-53.
30. Tuominen ML, Nyström M, Tuominen RJ. Subjective and objective orthodontic treatment need among orthodontically treated and untreated Finnish adolescents. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995; 23(5): 286-290.
31. Aikins EA, Costa OO, Onyiaso CO, Isiekwe MC. Self-Perception of Malocclusion Among Nigerian Adolescents Using The Aesthetic Component of The IOTN. *The Open Dentistry Journal* 2012; 6: 61-66.
32. Flores-Mir C, Major PW, Salazar FR. Self-perceived orthodontic treatment need evaluated through 3 scales in a university population. *J Orthod* 2004; 31:329-334.
33. Helm S, Petersen PE, Kreiborg S, Solow B. Effect of separate malocclusion traits on concern for dental appearance. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1986; 14 (4): 217-220.
34. Baldwin DC. Appearance and aesthetics in oral health. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1980; 8(5): 244-256.
35. Tulloch JFC, Shaw WC, Smith A. A comparison of attitudes towards orthodontic treatment in British and American communities. *Am J Orthod* 1984; 85(3): 253-259.
36. Mugonzibwa EA, Kuijpers-Jagtman AM, Van't Hof MA, Kikwilo EN. Perceptions of dental attractiveness and orthodontic treatment need among Tanzanian children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 125(4): 426- 434.
37. Kolawole KA, Otuoyemi OD, Jeboda SO, Umweni AA. Awareness of malocclusion and desire for orthodontic treatment in 11-14 Year Old Nigerian schoolchildren and their parents. *Aust Orthod J* 2008;24: 21-25.
38. Ngom PI, Diagne F, Dieye F, Diop-Ba K, Thiam F. Orthodontic treatment need and demand in Senegalese school children aged 12- 13 years. *Angle Orthod* 2007; (77)2: 323-330.
39. Abu Alhajah ESJ, Al-Nimri KS, Al-Khateeb SN. Self-perception of malocclusion among Jordanian schoolchildren. *Eur J Orthod* 2005; 27 (3): 292-295.
40. Nguyen SM, Nguyen MK, Saag M, Jagomagi T. The need for orthodontic treatment among Vietnamese School Children and young adults. *Int J Dent* 2014: 1-5.
41. Fariba S, Sirous R. Use of the index of orthodontic treatment need in a school population of Zahedan. *Life Sci J* 2013; 10(2): 240-244.
42. Khanal L, Giri J, Gaire H. Epidemiology of Malocclusion and Assessment of Orthodontic Treatment Needs Among BDS Students of BPKIHS, Dharan, Nepal. *Webmed Central Dentistry* 2012; 3(7): 1-18.
43. Uuncu N, Ertugay E. The use of the index of orthodontic treatment need (IOTN) in a school population and referred population. *J Orthod* 2001;28(1):45-52.
44. Alatrach AB, Saleh FK, Osman E. The prevalence of malocclusion and orthodontic treatment need in a sample of Syrian children. *ESJ* 2014; 10(30): 230-247.
45. Puertes-Fernández N, Montiel-Company JM, Almerich-Silla JM, Manzanera D. Orthodontic treatment need in a 12-year-old population in the Western Sahara. *Eur J Orthod* 2011; 33(4): 377-380.
46. Erdiñç EA, Erol A. Ortodontik Tedaviye Başvuran 13-20 Yaş Grubu Hastaların Ortodontik Düzensizliklerini Algılayışlarının ve Tedavi ile İlgili Beklentilerinin Değerlendirilmesi. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2009; 30:21-27.
47. Klages U, Claus N, Wehrbein H, Zentner A. Development of a questionnaire for assessment of the psychosocial impact of dental aesthetics in young adults. *Eur J Orthod* 2006; 28(2): 103-111.
48. Ingervall B, Hedegard B. Awareness of malocclusion and desire of orthodontic treatment in 18-year old Swedish men. *Acta Odontol Scand* 1974; 32:93-101.

Can The Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Determined in The Whole Blood Count, Be Used as A Mortality Marker in Patients with Pulmonary Thromboembolism ?

Tam Kan Sayımında Belirlenen Nötrofil/Lenfosit Oranı Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Mortalite Belirteci Olarak Kullanılabilir Mi?

Fahrettin Turna¹, Asim Enhoş²

¹ Sakarya University, Education and Resarch Hospital, Department of Cardiology, Sakarya, Turkey

² Bezmialem Foundation University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Asim Enhoş

Bezmialem Foundation University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Adnan Menderes Avenue, Vatan Street, 34093, Fatih/Istanbul TURKEY

T: +90 530 600 74 18 E-mail : asimenhos@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.06.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 28.08.2020

Orcid :

Fahrettin Turna <https://orcid.org/0000-0003-3483-9456>

Asim Enhoş <https://orcid.org/0000-0002-7479-7783>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):422-429) DOI: 10.31832/smj.747828

Abstract

Objective	Acute pulmonary thromboembolism (APTE) is one of the life-threatening cardiovascular diseases. Following the diagnosis, it has a broad range of severity and a wide spectrum. Its mortality and morbidity vary depending on its clinical scope and the site of involvement. Neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) has previously been studied in many cardiovascular disease processes as an indicator of inflammation and marker of mortality. The aim of our study is to determine the correlation between NLR and the 30-day mortality in APTE.
Materials and Methods	160 APTE patients who applied to the emergency department of Bağcılar Education and Research Hospital between January 2011 and June 2013 were determined retrospectively and hemogram parameters at the time of application were recorded. It was ensured in the selection of patients that all patients had a final diagnosis supported by computed tomography. APTE patients; It was divided into two groups in terms of those who died (n:28) and survived (n:120) within 30 days. Low, medium and high risk APTE patients in both groups were compared in terms of NLR. The utility of NLR as a marker of mortality was investigated in patients with pulmonary embolism
Results	NLR was significantly higher in the deceased group (11.40 ± 4.24 vs 18.33 ± 9.06 , $p < 0.001$). It had 57 % sensitivity and 89 % specificity for prediction of mortality (Area Under Curve: 0.736, 95% CI: 0.619–0.853, $p < 0.001$) in patients with pulmonary embolism. In the multivariate logistic regression analysis; NLR was found to be significant independent predictor of the 30-day mortality (Odds: 1.132 (1.031-1.243, CI 95%), $p=0.009$).
Conclusion	NLR plays a strong role in determining 30-day mortality in APTE patients.
Key Words	Leukocyte Count; Pulmonary embolism; Mortality

Abstract

Amaç	Akut pulmoner tromboemboli (APTE) hayatı tehdit eden kardiyovasküler hastalıklardan biridir. Teşhisi takiben, geniş bir ciddiyet aralığı ve spektrumu vardır. Mortalitesi ve morbiditesi klinik kapsamına ve tutulum yerine bağlı olarak değişir. Nötrofil / lenfosit oranı (NLR) daha önce birçok kardiyovasküler hastalık sürecinde inflamasyon ve mortalite belirteci olarak incelenmiştir. Çalışmamızın amacı, APTE'de NLR ile 30 günlük mortalite arasındaki korelasyonu belirlemektir.
Gereç ve Yöntemler	Ocak 2011 - Haziran 2013 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran hastalardan 160 APTE hastası retrospektif olarak saptandı ve başvuru sırasında hemogram parametreleri kaydedildi. Hasta seçiminde tüm hastaların bilgisayarlı tomografi ile desteklenen kesin tanı alması sağlandı. APTE hastaları; 30 gün içinde ölen (n: 28) ve hayatta kalan (n: 120) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki düşük, orta ve yüksek riskli APTE hastaları NLR açısından karşılaştırıldı. Pulmoner emboli hastalarında NLR'nin mortalite belirteci olarak kullanımı araştırıldı.
Bulgular	Ölen grupta NLR anlamlı olarak daha yüksekti (11.40 ± 4.24 e karşı 18.33 ± 9.06 , $p < 0.001$). Pulmoner emboli hastalarında NLR; mortalite tahmini için % 57 duyarlılığa ve % 89 özgüllüğe (Eğri altındaki alan: 0.736, % 95 CI: 0.619-0.853, $p < 0.001$) sahipti. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; NLR'nin 30 günlük mortalitenin anlamlı bağımsız prediktörü olduğu bulunmuştur (Odds Oranı: 1.132 (1.031-1.243, GA% 95), $p = 0.009$).
Sonuç	NLR, APTE hastalarında 30 günlük mortalitenin belirlenmesinde güçlü bir rol oynamaktadır.
Anahtar Kelimeler	Lökosit Sayısı; Pulmoner emboli; Mortalite

INTRODUCTION

Acute pulmonary thromboembolism (APTE) is a relatively common cardiovascular emergency resulting from the occlusion of the pulmonary artery bed with thrombus coming from systemic veins at varying rates. Venous thromboembolic disease is the third most common cardiovascular disease after acute coronary syndromes and stroke.¹ About a third of the patients die within the first 3 years, and about half of the patients experience long-term dyspnea and limited functional capacity.²

A correlation between APTE and myocardial infarction and cardiovascular conditions such as stroke was recently reported.^{3,4} The reported high risk of PTE in obese individuals, smokers and patients affected by systemic hypertension or metabolic syndrome has refreshed the interest shown in the correlation between arterial thromboembolism and venous thromboembolism (VTE).

APTE is a cardiovascular disease with a current mortality rate of 7-15%. The difficulties in its diagnosis and treatment options varying according to the risk classifications increase the prognostic importance of the disease. Hemodynamic imbalance and right ventricular dysfunction are the most common prognostic markers.

As we know from the Virchow's triad; inflammation, endothelial injury and hypercoagulability play a role in the formation of thrombus.⁵ The elevation in inflammation indicators supports the increased probability for thrombus formation. The correlation of increased white blood cell (WBC) count with mortality, recurrence, and comorbid conditions has been proved.⁶ It was emphasized in recent years that peripheral neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) may be a better indicator of inflammation compared to the WBC count.⁷ In cases where inflammation, such as acute coronary syndrome, acute inflammatory diseases and cancer, play a significant role in the pathogenesis of the disease, the NLR has been found to be determinant in the prognosis and severity of these diseases. Acute pulmonary

embolism is the cornerstone of thrombotic diseases, and its common pathophysiology with atherothrombotic diseases has been reported. Starting from here, we investigated the value of NLR in predicting the 30-day mortality in patients diagnosed with APTE using also other prognostic markers in this study.

MATERIALS AND METHODS

Patient population

160 patients who applied to the Bagcilar Education and Research Hospital emergency department between January 2011 and June 2013 and were diagnosed with pulmonary embolism using pulmonary computed tomographic angiography have been taken from the registry system with the diagnosis code I26. After applying the exclusion criteria, 148 patients were analyzed. 28 patients died (9 in high, 17 in medium, 2 in low risk groups) and 120 patients survived (16 in high, 64 in medium, 40 in low risk groups) in 30 days.

Exclusion Criteria

Patients with haematological disorders (WBC < 3*10³/L or > 20*10³), infectious, inflammatory, autoimmune and neoplastic disease history, and conditions that may affect results such as immune suppressive therapy were not included in the study. Blood results and clinical data obtained at the time of first admission to the hospital were analysed.

Study protocol

Our study was designed as a cross-sectional, descriptive study. Patients diagnosed with the ICD-10 code I26 were screened from the hospital's electronic database. Following the pre-screening, the data of the patients with a final pulmonary embolism diagnosis according to the computed tomographic pulmonary angiography were reached from the system. Required laboratory data were obtained from the hospital's database. Clinical data at the time of arrival at the hospital, demographic information, comorbid conditions and vital findings were reached from the patient admission files. By contacting the patients or their

first-degree relatives through the telephone system, information was obtained regarding one-month mortality and morbidity. Study was approved by the Bezmialem Vakif University non-Interventional research ethics committee with the number 3840 on 06.03.2020 and the study was conducted in accordance with ethical principles described by the Declaration of Helsinki.

Radiological imaging

Philips Brilliance 64-detector computed tomography device was used for computed tomographic pulmonary angiography. Intravenous contrast agent injection with multi section tomography (Philips BRILLIANCE 64-detector) was carried out using an automatic injector. Examinations were performed to include lungs from apex to diaphragm. All patients were given 80-100 ml of the agent (350-400/100 mg/ml non-ionic contrast agent) with a size 18 or 20 branule from the forearm vein at an injection rate of 4-5 ml/second for a total of 16-20 seconds. After starting to inject the contrast agent, the device begins screening when it catches the contrast agent density with the real time sections taken from the pulmonary artery level. Pitch value was determined at 0.75-0.825, section thickness was determined at 1 mm and the obtained images were set to be recombined at 0.6 mm intervals. The sections were analysed in parenchyma and mediastinum windows, and the main, lobar, segmental and subsegmental arteries and parenchyma areas were examined in the images. The diagnosis established by the radiologist was accepted in the evaluation of computed tomographic pulmonary angiography.

Biochemical and hematological measurements

Prior to the computed tomographic pulmonary angiography, complete blood count, biochemical evaluation, and cardiac markers and d-dimer measurement tests were performed on patients. Samples were taken from the antecubital vein into vacuum tubes (2 ml) containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) for the automatic complete blood count, into serum separation tubes (10 ml) with gel clot activator for the biochemistry and cardiac markers,

and into coagulation tubes (2 ml) containing 3.2% citrate for the d-dimer, and samples were studied within 1 hour. Complete blood counts were performed using Siemens Diagnostics Advia 2120 hemogram device. Siemens Diagnostics Advia-1800 biochemistry analyser was used for the biochemistry parameters. Siemens Diagnostics Advia Centaur XP immunoassay analyser was used for the analysis of Troponin I. The Vidas enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used for the d-dimer evaluation.

Statistical analysis

Mean±standard deviation and median were used for continuous variables, while percentage was used for categorical variables. Normal distribution was tested using a single sample Kolmogorov-Smirnov test and skewness-kurtosis test. Test of the differences between two independent groups (Unpaired t test) was used to test the difference between the continuous variables with normal distribution between patient and control groups. Mann-Whitney U test was applied for variables not suitable for the normal distribution. Pearson Chi square, Fisher exact probability test and Continuity correction (Yate Correction) test were used to test the categorical variables.

Variables which were $p < 0.05$ in univariate analyses (age, history of cerebrovascular disease, hypotension, NLR, monocyte count, Red cell distribution width (RDW), urea level, Aspartate aminotransferase (AST), red blood cell (RBC) count, syncope at the time of application) were included in the multivariate analysis. Multivariate logistic regression analysis (using the Backward stepwise method) was used to determine the independent predictors of mortality in pulmonary embolism in the course of the one-month follow-up. ROC analysis was used to determine the cut-off value. P value < 0.05 was considered significant for all tests. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used.

RESULTS

The demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients are shown in tables 1, 2 and 3. The patients were divided into two groups - those who died (28 patients) and those who survived (120 patients) in the period of 30-day. There was a significant difference between the groups in terms of age, history of cerebrovascular disease, having applied to the clinic with syncope, WBC (white blood cell count), neutrophil count, lymphocyte count, monocyte count, RBC, RDW, urea level, troponin level and NLR (8,[23] vs 4,[26] p <0.001).

Symptoms	n(%)
Shortness of breath ,n(%)	133 (89.86%)
Pain in chest ,n (%)	87 (58.78%)
Hemoptysis, n(%)	4 (2.70%)
Syncope / presyncope, n(%)	30 (20.27%)

	Died n: 28	Survived n: 120	P
Age, year (mean± SD)	74.27 ± 12.35	61.12± 15.67	<0.001
Gender (female),n(%)	17 (60.71%)	64 (53.33%)	0.535
Gender (male),n(%)	11 (39.29%)	56 (46.66%)	0.628
DM,n(%)	11 (39.29%)	33 (27.50%)	0.249
Hypertension,n(%)	10 (35.7%)	58 (48.33%)	0.291
CAD,n(%)	2 (7.14%)	14 (11.66 %)	0.525
CRF,n(%)	2 (7.14%)	7 (5.83%)	1.000
CVD,n(%)	5 (17.85%)	6 (5.00%)	0.046
HF ,n(%)	4 (14.23%)	12 (10.00%)	0.741
COPD ,n(%)	2 (7.14%)	17 (14.16%)	0.529
Smoking,n(%)	5 (17.85%)	30 (25.00%)	0.464
Immobilization,n(%)	13 (46.42%)	26 (30.00%)	0.123
DVT,n(%)	19 (67.85%)	52 (43.33%)	0.077
Use of alcohol,n(%)	0 (0%)	3 (2.50%)	1.000
BMI,(mean ± SD)	27.39±5.12	28.17±5.46	0.414

Mean ± standard deviation was used for continuous variables and percentage was used for categorical variables.
DM: Diabetemellitus, CAD: Coronary artery disease, CRF: Chronic renal failure, CVD: Cerebrovascular disease, HF: Heart failure, DVT: Deep vein thrombosis, BMI: Body mass index,COPD: Cronic Obstructive Pulmonary Disease, SD: Standart Deviation

	Died	Survived	P
WBC (x103/L), (mean±SD)	14.23 ± 7.12	10.57 ± 3.25	0.004
RBC (x103/L),(mean±SD)	4.68 ±0.51	4.07±0.6	0.042
Hemoglobin (gr/dl), (mean±SD)	11.35±1.58	12.21±2.14	0.083
Platelet count (x103/L)	264,[1007]	243,[483]	0.459
Neutrophils (%)	81,[88]	72,[62]	< 0.001
Lymphocytes (%)	9,[41]	17,[48]	< 0.001
NLR	8,[23]	4,[26]	< 0.001
Monocytes (%)	5.4,[26]	6.3,[13]	0.023
RDW	15,[9]	14,[13]	0.017
MPV, (mean±SD)	9.13±1.32	8.92±1.41	0.378
Glucose (mg/dl)	151,[287]	119,[311]	0.273
Urea (mg/dl)	45,[154]	37,[128]	0.008
Creatinine (mg/dl), (mean±SD)	0.91±0.28	0.90±0.41	0.693
AST (U/L)	32,[306]	25,[586]	0.042
ALT (U/L)	24,[243]	22,[482]	0.975
Sodium (mmol/L), (mean±SD)	137.97±9.12	140.32±3.86	0.158
Potassium(m-mol/L),(mean±SD)	4.32±0.71	4.43±0.59	0.627
D - dimer (ng/mL)	4113,[9158]	4606,[9468]	0.990
Troponin I ng/mL	0.14,[4.98]	0.02,[6]	0.007
Saturation O2(%),(mean±SD)	88.8±9.1	91.2±7.9	0.132
PO2 (mmHG)	61,[126]	68,[386]	0.201
PCO2 (mmHG)	30,[28]	32,[29]	0.569

Mean ± standard deviation, median, range (in parentheses) were used for continuous variables.
WBC: White bloodcell, RBC: Red blood cells, NLR: Neutrophil count / lymphocyte ratio, RDW: Red cell distribution width; MPV: Mean platelet volume, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, SD: Standart Deviation

There was no significant difference between the groups in terms of the right ventricular loading measured by computed tomographic pulmonary angiography (table 4).

	Died	Survived	P
LV (mm)	46.35±7.08	47.01±5.87	0.460
RV (mm)	43.14±5.75	42.91±7.11	0.613
RV/LV	0.95±0.21	0.94±0.17	0.231

Mean ± standard deviation was used for continuous variables.
LV: Left ventricular, RV: Right ventricular

In the multivariate Cox regression analysis; age (Odds: 1.056 (1.011-1.1003, GA 95%), $p=0.014$), syncope at the time of application (Odds: 3.232 (1.051-9.943, GA 95%), $p=0.04$) and NLR were the independent predictors of the 30-day mortality rate (Odds: 1.132 (1.031-1.243, GA 95%), $p=0.009$) (Table 5).

	Odds Ratio	Confidence Interval (%95)	P
Age	1.056	1.011-1.103	0.014
NLR	1.132	1.031-1.243	0.009
Syncope	3.232	1.051-9.943	0.041

NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio

A receiver operating characteristic(ROC) curve was generated for sensitivity and specificity, and the respective areas under the curve (AUCs) were used to investigate the predictive value of NLR for prediction of 30-day mortality for APTE. NLR cutoff of 7.87 predicts 30-day mortality for APTE with a sensitivity of 57 % and a specificity of 89 % . (AUC: 0.736, 95% CI: 0.619–0.853, $p < 0.001$) (figure 1)

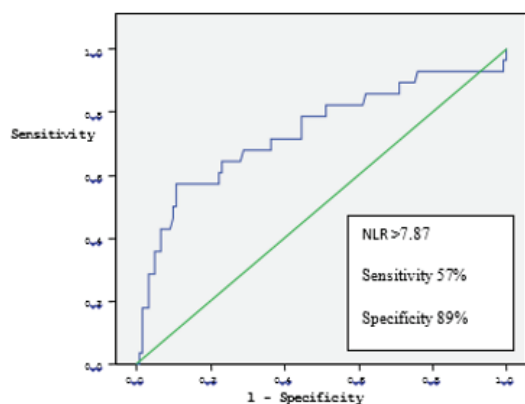


Figure 1: ROC analysis (AUC: 0.736, $p < 0.001$, 95% CI [0.619-0.853]) Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) cut off of 7.87 predicts 30-day mortality for acute pulmonary thromboembolism (APTE).

ROC receiver operating characteristic, AUC area under the curve

When the correlation of the groups with the NLR was analysed according to the risk classification specified in the European Cardiology Association guide;⁸

- i) No significant differences were found between the patients who died and survived in terms of NLR in the patient group with syncope and right ventricular dilation and/or troponin (+). (high risk group)
- ii) A significant difference was found between the patients who died and survived in terms of NLR in the patient group with right ventricular dilation and/or troponin (+) without syncope. (moderate risk group)
- iii) A significant difference was found between the patients who died vs. survived in terms of NLR in the patient group without syncope or right ventricular dilation and without troponin (-). (low risk group) (table 6).

Risk markers	Died	Survived	P
Syncope and right ventricular dilation and/or troponin (+)	9 (32%) NLR: 5.7;[22]	16 (13%) NLR: 4.7;[10]	0.014
Right ventricular dilation and/or troponin (+)	17 (60%) NLR: 8.7;[20]	64 (53%) NLR: 3.9;[21]	< 0.001
No syncope or right ventricular dilation and without troponin (-)	2 (7%) NLR: 9.5 ± 2.1	40 (33%) NLR: 4.6;[26]	0.037

Mean ± standard deviation, median, range (in parentheses) were used for continuous variables, and percentage was used for categorical variables.
NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio

DISCUSSION

NLR detected in the complete blood count at the time of admission in patients with a final diagnosis of APTE was investigated in our study. In the deceased group, NLR was significantly higher. NLR was able to predict short-term mortality independently from troponin and right ventricular loading. In addition, the NLR cutoff of 7.87 predicts 30-day mortality for APTE with a sensitivity of 57 % and a specificity of 89 %. In previous studies, NLR was reported as a good marker in predicting 1-month mortality in acute pulmonary embolism.⁹⁻¹² Even though similar results were

obtained in our study, our results had different aspects compared to these studies. Our study included pulmonary embolism markers and troponin and right ventricular loading findings which are used in the risk classification, and arrived at the conclusion that the NLR can be used as a mortality marker in the moderate and low risk groups instead of the high risk group through pulmonary embolism risk classification. Additionally, in one of the previous studies, the blood gas analysis mentioned in their limitations was also included in our study and no statistically significant differences were found.

Today thromboembolic and atherothrombotic diseases are among the leading causes of death in the world and in our country.¹³

In the recent years, the role of biomarkers reflecting inflammation and inflammatory conditions in atherothrombotic diseases and their association with adverse events has been investigated in many studies. The role of inflammation is investigated not only in terms of the progression of thromboembolism, and acute and chronic forms of the disease, but also in terms of the prognosis and survival rates of the disease. Markers related to inflammation are handled in a rather wide spectrum. Some biomarkers such as white blood cells, acute phase reactants, adhesion molecules, and cytokines have been used to investigate the inflammatory response in our body and to what extent it is stimulated. The most commonly investigated marker in this respect is C-reactive protein (CRP), which is synthesized in the liver and is an acute phase reactant. The WBC and its subtypes, which are the most basic cells of inflammation, are held responsible for undesirable conditions in cardiovascular diseases and are used as a marker of the inflammatory condition.¹⁴ It was previously shown that an increase in neutrophil levels in acute atherothrombotic conditions is associated with the prevalence and short term prognosis of myocardial damage.¹⁵ In addition to the neutrophil increase in acute coronary syndrome, lymphopenia, which is seen due to acute stress, is a condition that

reflects acute changes in the immune system. The increase in apoptosis with lymphocyte migration and its drainage to the lymphatic system is effective in the lymphopenia mechanism.¹⁶ It was also shown in previous studies that lymphopenia is associated with the stress-related cortisol release and is one of the early results following acute coronary syndrome.¹⁷

In the recent years, an index that reflects both neutrophils increasing according to the acute state of inflammation and lymphopenia that takes place following acute physiological stress has been used. This index, obtained by the ratio of neutrophils and lymphocytes, has been used in conjunction with other inflammatory markers in studies and has been found to be a good indicator of the inflammatory condition.¹⁸

It has been shown that the NLR is associated with the progress of atherosclerosis in coronary arteries, and is an independent predictor of unsuccessful reperfusion with CRP following undesired in-hospital conditions and primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction.¹⁹

It has been reported that NLR leads to a 23% increase in the risk of undesirable cardiovascular conditions in the long term in a 4-year follow-up of patients with ST elevation myocardial infarction.²⁰

Venous stasis, endothelial damage, genetic and acquired prothrombotic factors and inflammation play a role in the formation, progress, organization or recanalization of thrombus. Among these, the importance of inflammation has especially gained currency in the recent years. In this study, we identified that NLR can predict 30-day mortality independently from acute right ventricular loading and troponin values, which are markers of right ventricular damage.

Limitations of Study

Our main limitations are that our study is not a prospective study, it is single-centred, the effect of the treatment on the process could not be clearly analysed, and the number of patients is limited. Since the study is retrospective, it prevents us from regarding the correlation between NLR and mortality as a cause and effect relationship.

CONCLUSION

NLR has a prognostic significance in complete blood cell count for 30-day mortality in patients diagnosed with APTE. Especially as distinct from the previous series, the fact that the predictive value is significant in the moderate and low risk group patients rather than the high risk group patients in the subgroup analysis adds a different value to our study. In this context, the role of NLR, which is widely used in our daily practice and determined by leukocyte count and leukocyte subgroup analysis, which is a very simple, feasible and cheap test, should be confirmed by prospective, larger, randomized studies.

Study was approved by the Bezmialem Vakif University non-Interventional research ethics committee with the number 3840 on 06.03.2020.

Kaynaklar

1. Yamada N, Nakamura M, Ito M. Current status and trends of right ventricular disjunction of acute pulmonary thromboembolism. *Circ J*. 2011;75(12):2731-8.
2. Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, et al. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS. a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(4):600-609.
3. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(1):77-83.
4. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1773-9.
5. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):180-90.
6. Monreal M, Trujillo-Santos J. Lessons from VTE registries: the RIETE experience. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Mar;22(1):25-33.
7. Zahorec R. Ratio neutrophil to lymphocyte counts- rapid and simple parameter of systemic inflammation and stres in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(1):5-14
8. Adam Torbicki, Chairperson (Poland), Arnaud Perrier (Switzerland), Stavros Konstantinides (Germany), Giancarlo Agnelli (Italy), Nazzeno Galie` (Italy), Piotr Pruszczyk (Poland), et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European Heart Journal* (2008) 29, 2276-2315
9. Kayrak M, Erdoğan HI, Solak Y, Akilli H, Gül EE, Yildirim O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart Lung Circ*. 2014 Jan;23(1):56-62.
10. Farah R, Nseir W, Kagansky D, Khamisy-Farah R, et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism. *J Clin Lab Anal*. 2020 Jan;34(1):e23010.
11. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J, et al. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jun 4;16:123.
12. Soyulu K, Gedikli Ö, Ekşi A, Avcıoğlu Y, Soyulu AI, Yüksel S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio fort he assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2016 Feb 1;12(1):95-100.
13. Gotto AM Jr. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 1;99(5):718-25
14. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996 Oct 15;78(8):945-8.
15. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographicoutcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004 Mar 1;93(5):532-6.
16. Omar M, Tanrıverdi O, Cokmert S, Oktay E, Yersal O, Pilancı KN, et al. Role of increased mean platelet volume (MPV) and decreased MPV/platelet count ratio as poor prognostic factors in lung cancer. *Clin Respir J*. 2018 Mar;12(3):922-929.
17. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, V J Suman, R V Pierre, P J Santrach, et al. Incremental value of the leukocyte differentialand the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1995 Mar 1;122(5):335-41.
18. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010 Jan 15;105(2):186-91.
19. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. 2012 Apr;63(3):213-7.
20. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 1;110(5):621-7

Is There Any Association Between the Monocyte / Lymphocyte Ratio and the Presence and Severity of the Disease in Patients with Psoriasis?

Psöriyazis Hastalarında Monosit / Lenfosit Oranı ile Hastalığın Varlığı ve Şiddeti Arasında Bir İlişki Var Mıdır?

Nur Cihan Cosansu, Bahar Sevimli Dikicier, Mahizar Yıldız, Berna Solak

Sakarya University, Education and Research Hospital, Department of Dermatology

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nur Cihan Cosansu

Department of Dermatology, Sakarya University, Education and Research Hospital Sakarya/Turkey, 54100

T: +90 507 287 47 50 E-mail : mimaroglu5@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 29.08.2020

Orcid :

Nur Cihan Cosansu <https://orcid.org/0000-0001-6156-6380>

Berna Solak <https://orcid.org/0000-0002-1683-2421>

Bahar Sevimli Dikicier <https://orcid.org/0000-0002-1912-3946>

Mahizar Yıldız <https://orcid.org/0000-0001-6981-457X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):430-436) DOI: 10.31832/smj.719980

Abstract

Objective	Patients with psoriasis have increased systemic inflammation and monocytes levels compared with the general population. However, the role of monocytes in modulating inflammation in these patients is not clearly known. Psoriasis patients, where inflammation plays a role, are also at risk for cardiovascular diseases. The monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) may reflect a systemic inflammatory status. The aim of this study was to investigate the usefulness of MLR in patients with psoriasis.
Materials and Methods	A total of 180 consecutive patients who had been routinely referred to psoriasis outpatient clinic, and 40 healthy individuals were included in our case-control study between January 2015, and January 2017. Demographic features, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores, and laboratory data were collected from electronic database system.
Results	Patients with psoriasis had higher leukocyte, neutrophil, monocyte counts and MLR compared with control group ($p=0.003$, $p<0.001$, $p=0.032$, $p<0.001$, respectively). The PASI scores positively correlated with MLR ($r=.244$, $p=0.001$). The monocyte counts ($p=0.004$) and MLR ($p<0.001$) were significantly higher in the moderate-severe psoriasis group than in the mild psoriasis group. After adjusted for confounding factors, only MLR and body weight were found independently associated with moderate-severe psoriasis in multivariate regression analysis ($p=0.005$; $p=0.037$, respectively). The ROC analysis showed that MLR predicted moderate-severe psoriasis with a sensitivity of 84% and with a specificity of 56%, using a cut-off value of 0.192. The AUC (area under curve) was found 0.71 ($p<0.001$).
Conclusion	The MLR, an inexpensive and easily measurable variable, is significantly associated with the presence and severity of psoriasis. More comprehensive studies are needed to validate and elaborate this relationship.
Key Words	Inflammation ; monocyte ; lymphocyte ; psoriasis.

Abstract

Amaç	Psöriyazis'li hastalar, genel popülasyona kıyasla artmış sistemik inflamasyon ve monosit seviyelerine sahiptir. Bununla birlikte, bu hastalarda monositlerin inflamasyonu modüle etmedeki rolü açıkça bilinmemektedir. Enflamasyonun rol oynadığı psöriyazis hastaları kardiyovasküler hastalıklar içinde risk altındadır. Monosit-lenfosit oranı (MLO) sistemik bir enflamatuvar durumu yansıtabilir. Bu çalışmanın amacı psöriyazis hastalarında MLO'nun yararlılığını araştırmaktır.
Gereç ve Yöntemler	Vaka-kontrol çalışmamıza Ocak 2015 ile Ocak 2017 arasında psöriyazis polikliniğine rutin olarak yönlendirilen toplam 180 ardışık hasta ve 40 sağlıklı birey dahil edildi. Demografik özellikler, Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) skorları ve laboratuvar verileri elektronik veri tabanı sisteminden toplandı.
Bulgular	Psöriyazis hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek lökosit, nötrofil, monosit sayısı ve MLO vardı (sırasıyla $p = 0.003$, $p < 0.001$, $p = 0.032$, $p < 0.001$). PASI skorları MLO ile pozitif korelasyon gösterdi ($r = .244$, $p = 0.001$). Monosit sayıları ($p = 0.004$) ve MLO ($p < 0.001$) orta-şiddetli psöriyazis grubunda hafif psöriyazis grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Karıştırıcı faktörler ayarlandıktan sonra, çok değişkenli regresyon analizinde sadece MLO ve vücut ağırlığının orta-şiddetli psöriyazis hastalığı ile bağımsız ilişkili olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.005$; $p = 0.037$). ROC analizi, MLO'nun 0,192'lik bir cut-off değeri kullanılarak %84 sensitivite ve %56 spesifite ile orta-şiddetli psöriyazisi öngördüğünü gösterdi. EAA (egrinin altındaki alan) 0.71 ($p < 0.001$) bulundu.
Sonuç	Ucuz ve kolayca ölçülebilen bir değişken olan MLO, psöriyazis varlığı ve ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkilidir. Bu ilişkiyi doğrulamak ve detaylandırmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler	inflamasyon; monosit ; lenfosit ; psöriyazis

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease which affects 1–2% of the global population.¹ It is important to determine the severity of the disease for appropriate, safe and effective treatment in psoriasis patients. However, evaluation of the severity of psoriasis is complex and, unfortunately there is no single tool that can evaluate every aspect.² One of the most commonly used scales in identifying psoriasis severity is the Psoriasis Area Severity Index (PASI).³ PASI score is based on the intensity of redness, thickness, and scaling of the representative lesions, and it ranges from 0 to 72. According to the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, moderate-to-severe disease is defined as a PASI score >10.⁴ However, PASI is limited due to the high degree of variation between clinicians, a lack of objective evaluation criteria, and insufficient evaluation of chronic microvascular inflammatory conditions underlying the disease. Disease activity has been evaluated in patients with psoriasis by measuring cytokines, adhesion molecules, and parameters used in routine blood tests such as C-reactive protein (CRP).⁵⁻⁷ In patients with systemic and chronic psoriasis, new parameters are necessary for evaluating systemic inflammation.

The role of monocytes in psoriasis is not completely clear. Recent studies suggested the role of CD14+ and CD16+ monocytes in the pathogenesis of psoriasis. Monocytes is increased in patients with psoriasis, suggesting their important role in the disease.⁸ Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) can be derived from white blood cell count, and is a low-cost, effective, and readily available new marker. MLR has recently been used as new indicator of systemic inflammation, morbidity, and mortality.⁹⁻¹¹ Inflammation influences the development and progression of coronary atherosclerosis.¹² Psoriasis patients, where inflammation plays a role, are at risk for cardiovascular diseases.¹³

To the best of our knowledge, the relation among psoriasis and the MLR has not been studied. The aim of this study

was to compare MLR between patients with psoriasis and healthy volunteers, and examines the relationship between PASI and MLR for the assessment of disease severity.

MATERIALS and METHODS

Study design, settings and ethics

This was a case-control, single-center study. The current study included 180 consecutive patients (103 females, 77 males) who were diagnosed with plaque-type psoriasis and followed by dermatology outpatient clinic in Sakarya University Education and Research Hospital, Sakarya, Turkey between January 1, 2015, and January 1, 2017. Forty healthy individuals (23 females, 17 males) without any systemic and/or any dermatological disease was also included consecutively in the study as control group. Patients, who did not receive systemic treatment for psoriasis during the previous 3 months were included in the study. The patients who had an another inflammatory, autoimmune or active infectious diseases, malignancy or pregnancy were excluded from the study. Clinical features, demographic features, and comorbidities were also recorded from patient charts. Complete blood count parameters (CBC) and CRP levels were recorded retrospectively. MLR (was calculated as the monocyte count divided by the lymphocyte count) was obtained from the CBC results. According to observations from clinical practice, physicians on the expert panel strongly agreed that psoriasis should be classified into two categories: mild and moderate-to-severe.¹⁴ In the current study, patients with PASI > 10 were taken as moderate to severe, and ≤ 10 were taken as mild psoriasis. The study was approved by Sakarya University Education and Research Hospital Ethics Committee (02/10/2019, E.12307).

Statistical analysis

For the statistical analysis, the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) was used. Continuous data were expressed as mean \pm standard deviation, and the categorical data were expressed as percentages. The normal distribution of the data was assessed by the Kolmogorov–Smirnov

test. Comparisons between groups were performed using a chi-square or Fisher's exact tests for qualitative variables, as appropriate. An independent t-test was used for normally distributed continuous variables, and the Mann-Whitney U test was conducted for non-normally distributed continuous variables, as appropriate. A receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted in the psoriasis group to analyse the predictive capacity of MLR to determine optimal cut-off points for moderate-severe disease activity. The variables with a $p < .10$ in the univariate analysis were included in the multivariate logistic regression analysis to evaluate MLR's relation with moderate-severe disease activity measured by PACI. Statistical significance was described as $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 180 patients diagnosed with chronic plaque-type psoriasis (77 males, 103 females; mean age: 41.7 ± 14.0 years old) and 40 healthy control subjects (17 males, 23 females; mean age: 43.8 ± 12.7 years old) were included in this study. Demographic features and comorbid conditions of patients with psoriasis and healthy controls are shown in Table 1.

Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics of patients with psoriasis and healthy controls.

Variables	Psoriasis (n=180)	Healthy Controls (n=40)	p-value
Age, years	41.7 ± 14.0	43.8 ± 12.7	0.379
Gender (Male), n (%)	77 (42.8)	17 (42.5)	0.975
PASI	7.7 ± 6.8	-	-
Diabetes mellitus, n (%)	10 (5.7)	-	-
Hypertension, n (%)	28 (15.9)	-	-
Body Height	166.5 ± 8.6	166.7 ± 9.9	0.875
Body Weight	76.3 ± 15.1	71.2 ± 13.8	0.059
Glucose, mg/dL	103.6 ± 35.2	92.4 ± 16.4	0.055
Triglycerides, mg/dL	143.9 ± 76.9	142.0 ± 119.8	0.924
LDL, mg/dL	128.1 ± 36.2	121.7 ± 42.7	0.341
HDL, mg/dL	45.4 ± 12.1	48.7 ± 10.4	0.122
CRP, mg/L	7.8 ± 2.9	4.2 ± 1.6	0.451
eGFR, mL/min/1.73 m ²	106.5 ± 25.4	101.5 ± 14.0	0.093

Data presented as mean ± standard deviation or number (%). PASI, Psoriasis Area Severity Index; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

There was no difference between the patient and the control group in terms of age and gender. Moreover, there was no statistically significant difference in terms of other demographic features and blood parameters between the patient and control group. The mean disease duration was 154.5 ± 114.9 months among the psoriasis patients.

Comparison of complete blood count data, leukocyte subgroup values, and MLR results are presented in Table 2. There was a statistically significant difference in terms of leukocyte, neutrophil, and monocyte between the psoriasis and control group ($p = 0.003$, $p < 0.001$, $p = 0.032$, respectively). The MLR was significantly higher in patients with psoriasis than in controls ($p < 0.001$). The difference between the MLR values of the groups originated from the difference between the monocyte counts of the groups. There was no significant difference in lymphocyte counts between groups.

Table 2. Complete blood count parameters of patients with psoriasis and healthy controls.

Variables	Psoriasis (n=180)	Healthy Controls (n=40)	p-value
WBC, (10 ⁹ /l)	7.92 ± 2.23	7.05 ± 1.48	0.003
Neutrophils, (10 ⁹ /l)	4.80 ± 1.76	3.83 ± 0.98	<0.001
Lymphocytes, (10 ⁹ /l)	2.36 ± 0.76	2.49 ± 0.65	0.314
Hemoglobin, (g/dl)	13.75 ± 1.69	13.97 ± 1.69	0.442
Platelet, (10 ⁹ /l)	272.32 ± 66.66	275.38 ± 68.15	0.795
Eosinophil, (10 ⁹ /l)	0.18 ± 0.16	0.19 ± 0.15	0.732
Monocyte, (10 ⁹ /l)	0.53 ± 0.18	0.47 ± 0.14	0.032
MLR	0.25 ± 0.14	0.19 ± 0.05	<0.001

Data presented as mean ± standard deviation. WBC, white blood cell count; MLR, monocyte-to lymphocyte ratio.

The severity of disease was determined using the PASI values in patients with psoriasis. The mean PASI was 7.7 ± 6.8 . When the association between PACI score and CBC parameters was investigated in Pearson correlation analysis, a significant correlation was found only between PACI scores and monocyte and lymphocyte counts ($r = .245$, $p = 0.001$; $r = -.152$, $p = 0.042$, respectively). Moreover, the PASI score showed a significant correlation with MLR ($r = .244$, $p = 0.001$) (Table 3). When the patient group

with psoriasis was divided into two subgroups according to PACI scores as mild disease or moderate-severe disease and compared in terms of CBC parameters, and MLR; there was no significant difference between groups according to these parameters ($p > 0.05$), except monocyte counts (0.50 ± 0.18 vs 0.60 ± 0.17 ; $p = 0.004$) and MLR (0.23 ± 0.13 vs 0.31 ± 0.15 ; $p < 0.001$) (Table 4).

		PASI
WBC	r	.048
	p	0.528
Neutrophils	r	.107
	p	0.155
Lymphocytes	r	-.152*
	p	0.042
Hemoglobin	r	.042
	p	0.577
Platelet	r	-.066
	p	0.377
Eosinophil	r	-.078
	p	0.297
Monocyte	r	.245**
	p	0.001
MLR	r	.244**
	p	0.001

PASI, Psoriasis Area Severity Index; MLR, monocyte-to lymphocyte ratio; WBC, white blood cell count.

Variables	Mild Psoriasis (n=135)	Moderate-severe Psoriasis (n=45)	p-value
WBC, ($10^9/l$)	7.88 ± 2.32	8.03 ± 1.96	0.488
Neutrophils, ($10^9/l$)	4.71 ± 1.81	5.07 ± 1.59	0.101
Lymphocytes, ($10^9/l$)	2.43 ± 0.78	2.15 ± 0.69	0.053
Hemoglobin, (g/dl)	13.65 ± 1.68	14.02 ± 1.70	0.215
Platelet, ($10^9/l$)	275.30 ± 68.03	263.47 ± 62.30	0.199
Eosinophil, ($10^9/l$)	0.19 ± 0.18	0.16 ± 0.11	0.577
Monocyte, ($10^9/l$)	0.50 ± 0.18	0.60 ± 0.17	0.004
MLR	0.23 ± 0.13	0.31 ± 0.15	<0.001

Data presented as mean \pm standard deviation. WBC, white blood cell count; MLR, monocyte-to lymphocyte ratio.

MLR, body weight, CRP and neutrophil count were found to be in relation with moderate-severe psoriasis in univariate logistic regression analysis ($p: 0.047$, $p: 0.043$, $p: 0.019$, $p: 0.021$, respectively). However, when adjusted for confounding factors, only MLR and body weight were found independently associated with moderate-severe psoriasis in multivariate regression analysis (B: 141.53; 95% CI: 4.60 to 4346.98, $p: 0.005$; B: 1.03; 95% CI: 1.00 to 1.06, $p: 0.037$, respectively). The ROC analysis showed that MLR predicted moderate-severe psoriasis with a sensitivity of 84% and with a specificity of 56%, using a cut-off value of 0,192. The AUC (area under the curve) for the MLR was found 0.71 (95% CI, 0.62-0.79; $p < 0.001$) (Figure 1).

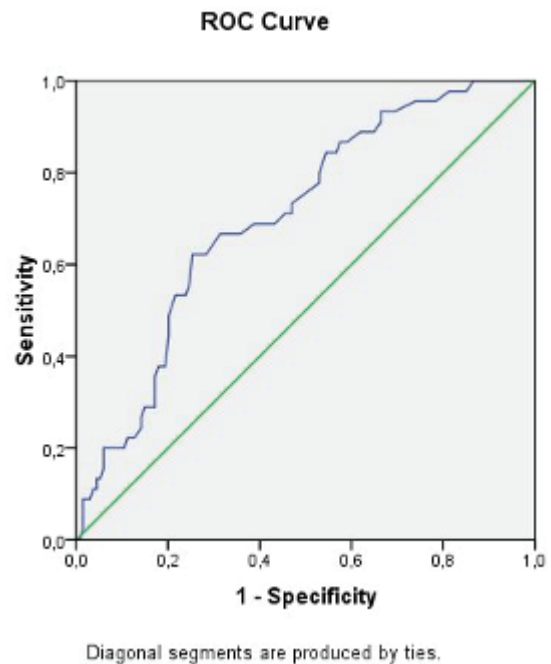


Figure 1. ROC curve of, monocyte-to lymphocyte ratio (MLR) for the prediction of moderate-severe psoriasis.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this was the first study to analyze the relationship between psoriasis and MLR. The present study demonstrate that leukocyte, neutrophil, monocyte counts and MLR increase in patients with psoriasis than the control group. In addition, PASI score showed

a significant correlation with MLR. Moreover, monocyte and MLR levels were significantly higher in patients with moderate-severe psoriasis compared with the mild psoriasis group. The results also revealed that MLR and body weight are a significant indicators for moderate-severe psoriasis.

Psoriasis is a common, inflammatory immune-mediated skin disease, and mainly presenting with plaques.¹⁵ The underlying pathomechanisms involve complex interaction between the innate and adaptive immune system. Psoriasis leads to sustained inflammation and epidermal hyperplasia, ultimately resulting in the formation and persistence of lesions.¹⁶ The macrophages were upregulated in dermal and epidermal layers of lesional skin in patients with psoriasis.¹⁷

Monocytes are the cornerstones of the immune system and critical drivers of inflammatory reactions.¹⁸ A recent study revealed that a high percentage of circulating monocytes is present in patients with psoriasis, and the frequency of those cells correlated with disease severity.¹⁹ Moreover, there is a relationship between psoriasis and cardiovascular diseases, in which monocytes play an important role in angiogenesis and atherosclerosis.^{20,21} In the present study, monocyte counts was found to be higher in patients with psoriasis than the control group. In addition, monocyte counts was significantly higher in patients with moderate-severe psoriasis compared with the mild psoriasis group.

MLR or LMR (lymphocyte to monocyte ratio), which can be easily calculated from the peripheral blood, has been demonstrated as new expression of the systemic inflammatory indicator that can help in the diagnosis and evaluation of disease severity in many diseases, such as Behçet's disease and cancer.²²⁻²⁴ Jiang et al found lower LMR levels in patients with Behçet's disease (BD) than in healthy controls, and found negatively correlation between the severity score and LMR levels. Moreover, LMR was found indepen-

dent factor for BD by multivariate logistic analysis.²⁴ High monocytes and low lymphocytes were also confirmed to be independent risk indicators of cardiovascular diseases.²⁵ Therefore, the MLR could be used as a marker of coronary atherosclerosis. The main pathophysiological links between MLR and psoriasis can be endothelial dysfunction and inflammation. Inflammation in patients with psoriasis leads to monocyte secretion and aggregation.¹⁹ Increased MLR is associated with systemic inflammation, and it is defined as a novel inflammation-based marker in cardiovascular diseases. Fan et al's study suggested that the MLR could be used to identify the vulnerable plaques in stable angina.²⁶ Moreover, Murat et al showed an inverse association between the LMR and bare-metal stent restenosis in patients with stable coronary artery disease.¹¹ In addition, the LMR has been found to be associated with in-hospital and long-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with ST-elevation myocardial infarction.²⁷ In our study, concordant with previous studies on cardiovascular disease, increased MLR was found to be related with the presence and severity of psoriasis, in whose pathophysiology inflammation plays a significant role.

Limitations

The present study had several potential limitations. Firstly, the data were obtained from only a single center; therefore, patient selection bias was not completely avoided. Secondly, this study was designed as a retrospective study. Thirdly, we did not explore the influence of treatment on these serum inflammatory parameters due to insufficient data.

CONCLUSIONS

To the best of our knowledge, this is the first report on the relationship between MLR and psoriasis. Based on the results of the present study, it can be suggested that assessment of MLR in psoriasis may provide additional information about inflammation. Also, the present study has demonstrated that there was association between MLR and disease activity in psoriasis. Moreover, MLR is an inexpensive and easily measurable laboratory variable that could

be used as a novel risk marker of cardiovascular disease in patients with psoriasis. Further controlled studies comprising a greater number of patients are needed to evaluate this relationship in more detail, and to validate the clinical value of MLR in psoriasis.

The study was approved by Sakarya University Education and Research Hospital Ethics Committee (02/10/2019, E.12307).

Kaynaklar

- Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314–320.
- Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, et al. Evidencebased recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:2–9.
- Schmitt J, Wozel G. The Psoriasis Area and Severity Index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210:194–9.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saieg P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1–70.
- Uysal S, Yilmaz FM, Karatoprak K, Artüz F, Cumbul NU. The levels of serum pentraxin3, CRP, fetuin-A, and insulin in patients with psoriasis. *Eur Rev for Med Pharmacol Sci* 2014; 18:3453–8.
- Dowlatsahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013; 169:266–82.
- Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:700–11.
- Fujisawa T, Murase K, Kanoh H, Takemura M, Ohnishi H, Seishima M, et al. Adsorptive depletion of CD14(+), CD16(+) proinflammatory monocyte phenotype in patients with generalized pustular psoriasis: clinical efficacy and effects on cytokines. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 436–444.
- Han, LH, Jia, YB, Song, QX. Prognostic significance of preoperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2245–2250.
- Ferro, M, Musi, G, Serino. A. Neutrophil, platelets, and eosinophil to lymphocyte ratios predict gleason score upgrading in low-risk prostate cancer patients. *Urol Int* 2019; 102: 43–50.
- Murat, SN, Yarlioglu, M, Celik, IE. The relationship between lymphocyte-to-monocyte ratio and bare-metal stent in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 235–240.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685–95.
- Jindal S, Jindal N. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. *Cureus* 2018 Feb; 10(2): e2195.
- Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 Suppl 2:1–18.
- Boehmcke, W.H.; Schon, M.P. Psoriasis. *Lancet* 2015, 386, 983–994.
- K.E. Nograles, B. Davidovici, J.G. Krueger. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29(1): 3–9.
- Wang Y, Edelmayer R, Wetter J, Salte K, Gauwin D, Leys L, et al. Monocytes/Macrophages play a pathogenic role in IL-23 mediated psoriasis-like skin inflammation. *Sci Rep* 2019 Mar 29;9(1):5310.
- A.M. Zawada, K.S. Rogacev, B. Rotter, P. Winter, R.R. Marell, D. Fliser, et al., SuperSAGE evidence for CD14++CD16+ monocytes as a third monocyte subset, *Blood* 118 (2011) e50–e61.
- J.B. Golden, S.G. Groft, M.V. Squeri, S.M. Debanne, N.L. Ward, T.S. McCormick, et al. Chronic psoriatic skin inflammation leads to increased monocyte adhesion and aggregation, *J. Immunol* 195 (2015) 2006–2018.
- M. Augustin, J. Vietri, H. Tian, I. Gilleteau. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol* 2017; 31 (8): 1316–1323.
- K.S. Rogacev, S. Seiler, A.M. Zawada, B. Reichart, E. Herath, D. Roth, et al. CD14++CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease, *Eur. Heart J* 2011; 32: 84–92.
- J. Xiang, Zhou L, Li X, Bao W, Chen T, Xi X, et al. Preoperative monocyte-to-lymphocyte ratio in peripheral blood predicts stages, metastasis, and histological grades in patients with ovarian cancer, *Transl Oncol* 10 (1) (2017) 33–39.
- S. Song, C. Li, S. Li, H. Gao, X. Lan, Y. Xue, et al. Derived neutrophils to lymphocyte ratio and monocyte to lymphocyte ratio may be better biomarkers for predicting overall survival of patients with advanced gastric cancer, *Onco Targets Ther* 10 (2017) 3145–3154.
- Y. Jiang, Zang M, Li S. Serum PLR and LMR in Behçet's disease: can they show the disease activity? *Medicine (Baltimore)* 2017 May; 96(21): e6981.
- Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1638–43.
- Fan Z, Ji H, Li Y, Jian X, Li L, Liu T. Relationship between monocyte-to-lymphocyte ratio and coronary plaque vulnerability in patients with stable angina. *Biomark Med* 2017; 11: 979–990.
- Kiris T, Çelik A, Varış E, Akan E, Akyıldız ZI, Karaca M, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2017; 68: 707-715.

Prediyabet Hastalarında D Vitamini ve Parathormona Göre İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Insulin Resistance According to Vitamin D and Parathormon in Prediabetic Patients

Ömer Yüzügülen, Halil İbrahim Erdoğan

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

Yazışma Adresi / Correspondence:

Halil İbrahim Erdoğan

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

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

Geliş Tarihi / Received : 03.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 27.08.2020

Orcid :

Ömer Yüzügülen <https://orcid.org/0000000177554931>

Halil İbrahim Erdoğan <https://orcid.org/0000000233127674>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):437-444) DOI: 10.31832/smj.683489

Bu makale "ÖMER YÜZÜGÜLEN" tarafından yazılan uzmanlık tezinin özetidir

Öz

Amaç	Prediyabet, bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ile Diyabet Mellitus (DM) riskinin arttığı durumdur. Çalışmalar DM'un D vitamini ve Paratiroid Hormon (PTH) düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada prediyabetik hastalarda D vitamini ve PTH düzeyi ile insülin duyarlılığının değerlendirilmesi amaçlandı.
Gereç ve Yöntem	Bu kesitsel araştırma 1 Haziran 2017 ve 30 Kasım 2017 arasında prediyabet olan 17-87 yaş arası 100 kişi ile yapıldı. Vitamin D, parathormon düzeyleri, homeostasis model assesment (HOMA) ve biyokimyasal parametrelere ait veriler elde edilerek istatistiksel analiz yapıldı. Ölçümle belirlenen verilerin analizinde student-T, sayımla belirlenen verilerin analizinde ki-kare, korelasyon testi için Spearman Korelasyon Analizi uygulanarak prediyabetlilerde vitamin D ve PTH düzeylerinin glikoz düzeyi ve HOMA üzerindeki etkisi analiz edildi (anlamlılık düzeyi için P<0.05 alındı).
Bulgular	Hastaların %27'si erkek, %73'ü kadın, yaş ortalaması 50,50±14,90' idi. Kadınlarda PTH, erkeklerde vitamin D ve Hb değerleri daha yüksek idi. Kadın ve erkeklerde optimal vitamin D düzeyi (≥ 30ng/ml) oranı çok düşük olup sırası ile %3,7 ve %5,5 idi. Vitamin D eksikliği olanların %45,8'inde insülin direnci var iken, vitamin D optimal olanlarda insülin %20'da insülin direnci vardı. Vitamin D düzeyleri ile VKI ve HOMA-IR açısından anlamlı fark yoktu (P=0.861). BAG olanlarda BGT olanlara göre glikoz, insülin ve HOMA-IR anlamlı yüksek iken (P<0.05), BGT olanlarda yaş anlamlı şekilde daha yüksekti (P<0.05).
Sonuç	Sonuç olarak prediyabetiklerin takip ve tedavisinin sürdürülmesinde vitamin D düzeyleri dikkate alınmalı gerektiğinde optimal düzeyler sağlanmalıdır.
Anahtar Kelimeler	Prediyabet, insülin direnci, vitamin D, parathormon

Abstract

Objective	Impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) increase the risk of Diabetes Mellitus (DM). Studies show that DM is related to Vitamin D and Parathyroid Hormone (PTH) levels. In this study, it was aimed to evaluate the relation between the insulin sensitivity with Vitamin D and PTH level for the prediabetic.
Materials and methods	This cross sectional study is conducted with 100 people who are at the age of 17-87 between June, 1 2017 and November, 30 2017. Data of Vitamin D, parathormone levels, homeostasis model assesment (HOMA) and biochemical parameters were obtained and statistical analysis was performed. For the data which are indicated by measurement student-T, for the data which are indicated by counting chi-square test and for the correlation test Spearman Correalation was used to analyse the effect of level of Vitamin D and PTH on the level of glucose and HOMA.(statistically significant P<0.05 was used)
Results	Patients' 27% are men and the 73% are women. Mean age is 50,5±14,9. For women, PTH level and for men Vitamin D and Hb levels were higher. Level of optimal Vitamin D is very low which are 3,7% ve 5,5% respectively. 45,8% of the ones who have Vitamin D deficiency have insulin resistance while 20% of the ones who have optimum level of Vitamin D have insulin resistance. There is no statistically significance difference between the level of Vitamin D with VKI and HOMA-IR (P=0.861). Compared to the ones who have IGT (P<0.05), patients who have IFG had statistically significantly higher glucose, insulin and HOMA-IR and for the ones who have IGT, age was statistically significantly higher (P<0.05).
Conclusion	As a result, level of vitamin D should be considered for the monitoring and treatment of the prediabetic and optimum levels should be obtained when needed.
Keywords	Prediabetes, insulin resistance, Vitamin D, Parathormon

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) insülin salgılanmasında ve aktivitesindeki bozukluktan kaynaklanan bir hastalıktır. DM'de karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar vardır ve altta yatan temel mekanizma insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersiz oluşudur. DM mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyon (iskemik kalp hastalığı, inme, periferik damar hastalığı) riskinin yüksekliği ile seyreden kronik bir hastalıktır.¹ Prediyabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransında (BGT) aşırı DM riski artar.² Bir çalışmada BAG %25,7, BGT %13,8, prediyabet %30 düzeyinde saptanmıştır.³ Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) verilerine göre 2011 yılı prediyabet sıklığı %14,2 olarak bildirilmiştir.⁴ Türkiye'de geniş çaplı bir çalışmada 35 yaş üzeri DM %11,3, prediyabet %13,9 bulundu.⁵ İnsülin direnci ise insülinin hedef dokulardaki etkilerinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkan bozukluktur.⁶

D vitamini ile hiperglisemi, artmış HbA1c, insülin direnci ve diyabet ile ilişkileri gösterilmiştir. Bir çalışmada vitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif, beta hücre fonksiyonları arasında negatif ilişki saptanmış, başka bir çalışmada DM ve vitamin D eksikliği olan kadınlarda D vitamini yerine konulması ile insülin duyarlılığının arttığı saptanmıştır.^{7,8}

Vitamin D güneş ışınlarının etkisi ile deriden sentezlenebilmektedir.⁹ Hava kirliliği ve güneş koruyucu kremlerinin kullanılması, güneş ışınlarından yeterince faydalanmaya engel olmaktadır. Ayrıca koyu cilt rengine sahip olma, düşük sosyoekonomik düzey, D vitamini ve kalsiyumdan fakir gıdalarla beslenme D vitamini eksikliğinin nedenlerinden olup genel olarak tüm ülkelerde yetersizlik görülmektedir.¹⁰

Bir metaanalizde hastaların kullandıkları insülin ihtiyacının D vitamini suplementasyonu ile azaldığı saptanmıştır.¹¹

Parathormon (PTH) serum kalsiyum seviyesi için önemli hormon olup 1 α -hidroksilaz aktivitesini arttırmakta ve D vitamini üzerinden intestinal kalsiyum emilimini sağlamaktadır.^{12,13} Bu nedenden dolayı çalışmada prediyabetik hastalarda D vitamini, parathormon düzeyleri ile insülin direncinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmaya 01.06.2017-30.10.2017 tarihleri arasında prediyabet olan 100 hasta alınmıştır. Oral antidiyabetik, insülin, tirod hormon tedavisi alanlar, aktif karaciğer hastalığı olanlar, serum kreatinin erkekler için >1,5 mg/dl, kadınlar için >1,4 mg/dl olanlar ve malinite tanısı olan kişiler çalışmaya alınmadı. Hastaların vücut kitle indeksleri: 18,5-24,9 kg/m² arasında ise normal, 25-29,9 kg/m² arasında ise fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde ise obez olarak alındı.

Vitamin D düzeyi:

20 ng/ml'den düşük ise eksikliği,

21-29 ng/ml arasında ise yetersizliği,

30 ng/ml ve daha yüksek ise optimal düzey olarak belirlendi.¹⁴ Kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. 45 yaşından büyük olanlar, obez/kilolu, dislipidemi, insülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları olanlar, ailede DM öyküsü olanlar, önceki gebeliğinde DM tanısı alan veya 4kg ve üzeri ağırlıkta bebek doğurmuş kadınlara 75 gr 300 ml lik glikoz içeren hazır çözelti içirilip 2. saat kan glikozu ölçüldü. Tam kan sayımları EDTA içeren tüplere alınarak ABX Pentra cihazı ile bakıldı. Serum AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, Glikoz, HbA1C, Na, K, LDL, HDL, kolesterol, trigliserid düzeyleri, Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi, PTH düzeyleri Beckman Coulter Dx 120 analiz cihazı ile tayin edildi. Çalışmada insülin direnci için Homeostasis model assessment (HOMA) yöntemi hesaplandı. Bazal insülin ve bazal glikoz seviyelerinin kullanıldığı yöntemde insülin düzeyi ile plazma glikoz düzeyi (mg/dl) çarpımının 405'e bölün-

mesi ile insülin direnci hesaplandı. (Açlık plazma glikozu × Açlık plazma insülini) / 405.15

İstatiksel analiz SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.Chicago,USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde (%), ortalama, standart sapma, ortanca olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir.

Araştırmanın etik onayı Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01/03/2017 tarih ve 80576354-050-99/55(Karar No:06) sayılı yazısı ile alındı

BULGULAR

Çalışmaya katılanların %27'si erkek, yaş ortalamaları 50,5 (aralık 18-87). Tablo 1'da katılımcıların cinsiyete göre parametrelerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre; PTH (p=0,044) kadınlarda erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek idi. Buna karşın erkeklerde de vitamin D (p=0,001), ALT (p<0,001), üre (p=0,016), kreatinin (p<0,001), Hb (p<0,001), htc (p<0,001) değerleri anlamlı şekilde kadınlardan daha yüksek ölçülmüştür.

Çalışmada kadınların % 47,9'u, erkeklerin %63'ü obes idi. Kadınların %84,9'unda vitamin D eksikliği, %9,6'sında vitamin D yetersizliği iken ancak %5,5'inde vitamin D normal idi. Erkeklerde ise aynı oranlar sırası ile %77,8,

Tablo 1: Katılımcıların Cinsiyete Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Cins	Kadın		Erkek		P
	Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)	Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)	
Açlık glikozu	105,2±8,8	104 (82-125)	106,9±7,3	105 (93-125)	0,476
Glikoz (2.saat)	149,0±31,8	149 (88-199)	134,1±48,1	150 (40-178)	0,717
İnsülin	10,5±5,5	9,3 (1,4-26,4)	9,5±7,4	6,9 (2,2-30,0)	0,077
HOMA-IR	2,8±1,5	2,5 (0,3-7,7)	2,5±1,9	1,7 (0,6-7,7)	0,120
HbA1c	5,1±0,8	5,2(0,4-6,5)	5,3±0,7	5,2 (4,4-8,3)	0,354
PTH	67,1±44,1	60,4(22,1-362,6)	53,2±22,5	51,7 (22,5-117,4)	0,044
Vitamin D	14,9±7,8	13,8(5,1-53,4)	18,5±5,8	17,5 (9,1-37,9)	0,001
Kalsiyum	9,4±0,4	9,4 (8,6-10,3)	9,4±0,4	9,4 (8,6-10,3)	0,572
Fosfor	3,4±0,4	3,4 (1,9-4,2)	3,4±0,7	3,2 (2,1-5,0)	0,463
ALT	20,8±12,3	18 (6-94)	32,5±21,5	26 (13-120)	<0,001
AST	18,7±6,1	17 (6-48)	22,9±11,5	20 (11-61)	0,103
Üre	31,1±11,2	29 (12-72)	36,4±10,0	34 (19-56)	0,016
Kreatinin	0,7±0,1	0,7 (0,4-1,2)	0,9±0,1	0,9 (0,5-1,3)	<0,001
WBC	6,8±1,7	6,6 (3,7-13,8)	7,3±2,3	6,7 (4,1-14,1)	0,616
Hemoglobin	13,3±1,5	13,6 (7,9-17,3)	15,4±1,4	15,2 (12,7-19,0)	<0,001
Hemotokrit	40,1±3,9	40 (26,9-49,3)	45,9±4,6	45,5 (37,6-57,7)	<0,001
MCV	84,7±6,6	85 (66-101)	85,7±6,5	86 (63-94)	0,373
Platelet	276,1±70,8	274 (51-455)	241,±57,8	243 (122-340)	0,024
HDL	47,0±12,8	45 (21-86)	46,1±14,2	43 (30-86)	0,384
LDL	122,9±33,9	125,8 (32,4-191,2)	124,7±46,6	128,2 (14,4-233,6)	0,935
Trigliserid	138,5±74,5	118 (43-376)	127,1±52,0	120 (68-275)	0,852
Kolesterol	197,4±37,3	200 (112-267)	199,9±46,3	196 (115-309)	0,978

Ort.: ortalama, SS: standart sapma, PTH:Parathormon

%18,5, %3,7 idi (p=0,459). İnsülin direnci ise kadınlarda %45,2, erkeklerde ise %33,3 oranında görüldü (p=0,401) (Tablo2,3).

Tablo 2. Vitamin D düzeylerine göre bazı parametrelerin student - T testi sonuçları.

	Eksiklik (n=83)			Yetmezlik (n=12)			Normal (n=5)			
	Ort. ±SS	Ortanca	Min Maks	Ort. ±SS	Ortanca	Min Maks	Ort. ±SS	Ortanca	Min Maks	
Yaş	49,4 ±15,8	48	17-87	55,7 ±8,4	56	36-67	55,4±8,9	53	45-69	0,183
VKİ	29,7 ±5,7	29,3	18,7-47,3	30,2 ±5,4	28,7	22,6-37,6	29,3±3,7	29,0	25,0-35,2	0,946
Açlık glikozu	105,6 ±8,5	104	82-125	106,3 ±9,3	104	95-125	105,6±4,6	105	101-113	0,988
İnsülin	10,6 ±6,2	9,5	1,4-30,0	8,7 ±5,0	6,8	3,9-19,6	7,7±3,6	6,9	4,1-13,3	0,404
HO-MA-IR	2,8 ±1,7	2,5	0,3-7,7	2,3 ±1,4	1,9	1,0-5,0	2,0±0,9	1,7	1,1-3,4	0,440
HbA1c	5,1 ±0,8	5,2	0,4-8,3	5,3 ±0,4	5,3	4,7-5,9	5,2±0,4	5,4	4,7-5,5	0,567
PTH	66,0 ±42,1	58,8	22,5-362,6	47,8 ±13,0	51,8	22,1-64,4	55,8±39,1	43,6	29,3-124,4	0,063
Kalsiyum	9,4 ±0,4	9,4	8,6-10,3	9,6 ±0,4	9,6	8,9-10,3	9,3±0,3	9,3	9,1-9,8	0,228
Fosfor	3,4 ±0,5	3,4	1,9-5,01	3,4 ±0,4	3,5	2,5-3,9	3,6±0,3	3,6	3,1-3,9	0,692

VKİ:Vücut Kitle İndeksi,PTH:Parathormon

Tablo 3. Vitamin D Grupları İle VKİ Grupları ve İnsülin Direnci Varlığının Karşılaştırılması

	Vitamin D			P
	Eksiklik Sayı (%)	Yetersizlik Sayı (%)	Normal Sayı (%)	
VKİ grup				
Normal	18 (21,7)	2 (16,7)	1 (20,0)	0,861
Fazla kilolu	31 (37,3)	5 (41,7)	3 (60,0)	
Obez	34 (41,0)	5 (41,7)	1 (20,0)	
İnsülin Direnci				
Var	38 (45,8)	3 (25,0)	1 (20,0)	0,234
Yok	45 (54,2)	9 (75,0)	4 (80,0)	

VKİ:Vücut Kitle İndeksi, Ki-kare testi ile.

Vitamin D eksikliği olanların %21,7'si normal kilolu, %37,3'ü fazla kilolu ve %41 obez iken; %45,8'inde insülin direnci vardı. Yetersizliği olanların %16,7'si normal kilolu, %41,7'si fazla kilolu ve %41,7'si obez iken; %25'da insülin direnci, vitamin D normal olanların ise %20 normal kilolu, %60 fazla kilolu ve %20'si obez iken %20'de insülin direnci vardı. Vitamin D eksiklik derecesi arttıkça insülin direnci görülme sıklığı artmasına rağmen gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,234$). Vitamin D grupları arasında VKİ açısından da anlamlı fark yoktur ($p=0,861$) (Tablo 3)

Tablo 4. Vitamin D Gruplarına Göre HOMA-IR Düzeyleri

Vitamin D düzeyi	Sayı	HOMA-IR			
		Ort. \pm SS	Ortanca	Min.	Max
Eksiklik	83	2,8 \pm 1,7	2,5	0,3	7,7
Yetersizlik	12	2,3 \pm 1,4	1,9	1,0	5,0
Normal	5	2,0 \pm 0,9	1,7	1,1	3,4
Toplam	100	2,7 \pm 1,6	2,4	0,3	7,7

SS: standart sapma

Tablo 5'de hastaların bazı özelliklerine bakılırsa BAG sıklığı kadınlarda %84,9, erkeklerde %92,6'dır ($p=0,258$). VKİ grupları açısından bakıldığında BAG varlığı normal kilo için %95,2, fazla kilolularda %87,2 ve obez grupta %82,5'dir ($p=0,372$).

Tablo 5. Hastaların Bazı Özellikleri ile Bozulmuş Açlık Glikozu varlığı

	Bozulmuş Açlık Glikozu				p
	Var		Yok		
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					
Kadın	62	84,9	11	15,1	0,258
Erkek	25	92,6	2	7,4	
Yaş Grupları					
18-35 yaş	17	100,0	0	0,0	
36-49 yaş	25	86,2	4	13,8	-
50-64 yaş	29	82,9	6	17,1	
65 yaş ve üzeri	16	84,2	3	15,8	
VKİ grup					
Normal	20	95,2	1	4,8	0,372
Fazla kilolu	34	87,2	5	12,8	
Obez	33	82,5	7	17,5	
İnsülin Direnci					
Var	41	97,6	1	2,4	0,007
Yok	46	79,3	12	20,7	
Vitamin D Grubu					
Eksiklik	73	88,0	10	12,0	-
Yetersizlik	9	75,0	3	25,0	
Normal	5	100,0	0	0,0	
Toplam	87	87,0	13	13,0	-

Tablo 6'da BAG ve BGT pozitif olanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması verimiştir.

	Bozulmuş Açlık Glikozu	Bozulmuş Glikoz Toleransı	P
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş	49,6±15,5	56,8±11,4	0,048
VKİ	29,7±5,9	30,9±4,6	0,257
Açlık glikozu	107,7±6,8	99,8±10,9	<0,001
İnsülin	10,8±6,2	8,1±4,0	0,029
HOMA-IR	2,9±1,7	2,0±1,1	0,003
HbA1c	5,1±0,9	5,5±0,7	0,142
PTH	64,3±42,0	54,2±20,7	0,538
Vitamin D	16,0±7,7	15,5±5,9	0,857
Kalsiyum	9,4±0,4	9,4±0,4	0,200
Fosfor	3,4±0,5	3,4±0,5	0,693
HDL	46,9±13,2	46,5±12,9	0,767
LDL	126,5±37,1	122,2±36,0	0,071
Trigliserid	133,1±65,6	150,3±82,2	0,523
Kolesterol	200,9±38,3	198,7±44,0	0,122
ALT	23,7±15,2	27,6±25,8	0,940
AST	19,8±7,9	20,6±10,7	0,757

VKİ:Vücut Kitle İndeksi, PTH:Parathormon

Tablo 7'de insülin direnci, vitamin D ve PTH arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Vitamin D düzeyi ile PTH arasında orta derece negatif yönlü korelasyon bulunmuştur ($r = -0,361$; $p < 0,001$). HOMA-IR ve PTH arasında anlamlı bir korelasyon yok idi.

Tablo 7. İnsülin direnci, vitamin D ve PTH arasındaki korelasyon analizi sonuçları.				
		HOMA-IR	Vitamin D	PTH
HOMA-IR	r	1,000	-0,179	-0,010
	p	-	0,075	0,920
Vitamin D	r	-0,179	1,000	-0,361
	p	0,075	-	0,000
PTH	r	-0,010	-0,361	1,000
	p	0,920	0,000	-

r: Spearman korelasyon katsayısı, P: anlamlılık değeri, PTH:Parathormon

TARTIŞMA

Çalışmaya katılan 100 kişinin %27'si erkek, yaş ortalamaları 50,5'tir. Kadınların %30,1'i fazla kilolu, %47,9'u obez, erkeklerin %63'ü fazla kilolu, %18,5'i obezdir. PTH kadınlarda erkeklerle göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Buna karşın erkeklerde de vitamin D, ALT, üre, kreatinin, Hb değerleri anlamlı şekilde daha yüksek ölçülmüştür. İnsülin direnci kadınlarda %45,2, erkeklerde ise %33,3 oranında idi. 0 ve 2. saat kan glikozu, insülin, HOMA-IR, HbA1c açısından ise cinsiyetler arasında anlamlı fark yok idi.

Çalışmada her ne kadar ALT düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmış olsa da elde edilen değerler çalışmanın yapıldığı merkez laboratuvarın erkek ve kadınlar için belirlediği normal ALT düzeyleri aralıklarındadır. Hastaların %83'de vitamin D eksikliği, %12'de yetersizliği, %5'de normal düzeyde idi. Kadınların %84,9'unda vitamin D eksikliği, %9,6'sında vitamin D yetersizliği, %5,5'inde vitamin D normal idi. Erkeklerin ise %77,8'inde vitamin D eksikliği, %18,5'de vitamin D yetersizliği, %3,7'sinde vitamin D düzeyleri normal idi.

Yapılan bir çalışmada; 669 hastada D vitamini seviyeleri ne bakıldığında %75,5 eksiklik, %16,1 yetersizlik, %8,4 ise normal bulunmuştur. D vitamini normal olarak değerlendirilen hastaların %15'i ilkbahar, %35,1 sonbahar mevsiminde gelmiştir. Mevsimler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.¹⁶ Başka bir çalışmada, ortalama D vitamini düzeyi tüm hastalar için 22,8 ng/ml bulunmuş olup ocak ayında ortalama D vitamini düzeyi 15,1 ng/ml iken, haziran ayında 31,2 ng/ml saptanmıştır. Mevsimsel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.¹⁷

Hekimsoy ve arkadaşları tarafından kış mevsiminde ve kırsal bölgede yaşayan 20 yaş üstü 391 kişinin D vitamini düzeyi incelenmiş olup D vitamini düzeyi ancak hastaların %11'de >30 ng/ml'dir.¹⁸

Çalışmada Vitamin D eksikliği olanların %21,7'si normal kilolu, %37,3'ü fazla kilolu ve %41,0'i obez; yetmezlik

olanların %16,7'si normal kilolu, %41,7'si fazla kilolu ve %41,7'si obez, vitamin D normal olanların ise %20'i normal kilolu, %60,0'i fazla kilolu ve %20,0'i obezdir. Vitamin D grupları arasında VKİ açısından da anlamlı fark yoktur. Vitamin D eksikliği olanların %45,8'de, yetmezlik olanların %25,0'da, vitamin D normal olanların ise %20'inde insülin direnci vardır. Vitamin D eksiklik derecesi arttıkça insülin direnci görülme sıklığı artmasına rağmen vitamin D grupları arasındaki fark anlamlı değildir. Vitamin D eksikliği olanlarda ortalama HOMA-IR değeri 2,8, vitamin D yetersizliği olanlarda 2,3 ve vitamin D düzeyi normal olanlarda ise 2,0'dır. Vitamin D düzeyi düştükçe HOMA-IR değeri yükselmektedir. Ancak aradaki fark anlamlı değildir.

Bir çalışmada insülin direnci saptanan hastaların %6,8'inin serum D vitamini seviyesi normal iken insülin direnci saptanmayanlarda bu oran %9,3'dür. D vitamini yetersiz-eksik olarak değerlendirilenlerin (<30ng/ml) %38,1'inde insülin direnci mevcut iken, %61,8'inde insülin direnci olmadığı saptanmıştır. İnsülin direnci ile D vitamini arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.¹⁷ Sunulan çalışmada yetersiz-eksik vitamin D düzeyine sahip grupta HOMA-IR ile belirlenen insülin direnci %70,8 olup daha yüksek idi.

Bachali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetli hasta grubunun ortalama D vitamini düzeyi 20,1 ng/ml iken, sağlıklı grubun 23,9 ng/ml'dir. Ayrıca D vitamini düzeyi ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.¹⁹ Çin'de, Asya kökenli kişilerde yapılan bir çalışmada yetersiz D vitamini seviyesi ile metabolik sendromun doğru ilişkili olduğu, ancak D vitamini seviyesinin insülin direnci ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur.²⁰ Yine Çin'de 2011 yılında 27-68 yaş glikoz toleransı olmayan 897 kişinin D vitamini düzeyi incelenmiş, D vitamini ile insülin direnci arasında negatif ilişki olduğu, düşük D vitamini seviyesinin pek çok metabolik hastalık için risk faktörü olduğu saptanmıştır.²¹ Badawi ve arkadaşlarının Kanada'da 1928 hastanın D vitamini ile insülin direnci arasındaki ilişki değerlendirilmiş plazma D vitamini seviyesi ile insülin düzeyi ve insülin direnci arasında ters bir ilişki bulunmuştur.²² Lamendola ve

arkadaşları tarafından D vitamini düzeyi obezite ve insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.²³ Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HOMA-IR ve serum D vitamini seviyesi bakımından çalışmamıza benzer şekilde her iki grupta anlamlı fark bulunmuştur.²⁴

VKİ gurupları açısından bakıldığında BAG varlığı normal kilo için %95,2, fazla kilolularda %87,2 ve obez grupta %82,5'dir. İnsülin direnci olanlarda %97,6 sıklıkta BAG görülürken, olmayanlarda sıklık %79,3'tür. İnsülin direnci olanlarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha sık BAG görülmektedir. BAG olanlarda insülin ortalama değeri 10,8 iken, BAG olmayanlarda 6,9'dur. BAG olanlarda HOMA-IR ortalama değeri 2,9 iken, BAG olmayanlarda 1,6'dır. İnsülin direnci olanlarda %66,7 sıklıkta BGT görülürken, olmayanlarda oran %72'dir. Çalışmada BGT olanların insülini 8,1, HOMA-IR değeri 2,0, HbA1c değeri 5,5, PTH değeri 54,2, Vitamin D değeri 15,5 idi. BAG olanlarda BGT olanlara göre glikoz, insülin ve HOMA-IR anlamlı derecede yüksek iken, BGT olanlarda ise BAG olanlara göre yaş anlamlı şekilde daha yüksektir.

Sonuç olarak; obezite, metabolik sendrom gibi prediyabet varlığında da insülin direncinin yanısıra vitamin D eksikliği de ilişkili gözükmektedir. Vitamin D düzeyinin mevsime göre değişmesi ve çalışma yapılan bölgenin nisbeten daha az güneş alan bir yer olması çalışmadaki vitamin D düzeylerini yorumlarken dikkat edilmesi gereken bir durum arz etmektedir. İlâveten çalışma imkanlar ölçüsünde eşit sayılarda kadın ve erkek alınması şeklinde planlanmış olsa da belirlenen aralıkta oral antidiyabetik, insülin, tirod hormon tedavisi alanlar ve aktif karaciğer hastalığı olanlar gibi dışlama kriterleri de gözetildiğinde maalesef ulaşılan oran erkeklerde %27 olarak kalması çalışmanın kısıtlılığıdır.

Kaynaklar

1. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia, Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, 2006. http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf (Internet erişim tarihi: 29.11.2017)
2. Satman İ, Çakmakçı C. Tip 2 Diyabetin Önlenmesinde Yüksek Lifli ve Düşük Yağlı Beslenmenin Önemi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2009.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implication of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
4. James C, Bullard KM, Rolka DB, Geiss LS, Williams DE, Cowie CC et al. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. *Diabetes Care* 2011;34:387-91.
5. Hızlı H, Hafif Kilolu ve Obez Kadınlarda Prediyabet ve Dislipidemi Risk Göstergelerinin Araştırılması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme Programı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2014.
6. Ceyhan K, Altunkaş F. Prediyabet koroner arter hastalığı eşdeğeri olma yolunda. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40(5):458-65.
7. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25- dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D- deficient rat. *Endocrinology* 1987;120:1490-7.
8. Yakaryılmaz FD. Vitamin D Replasmanının İnsülin Direnci Üzerine Etkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Ankara, 2012.
9. Özkan B, Döneray H D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 54:99-119.
10. Övet N. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Fizik Tedavi-Rehabilitasyon Polikliniklerine Başvuran 18-49 Yaş arası Kadınlarda Giyim Tarzı ve D Vitamini Düzeylerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2014.
11. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):799-806.
12. Esen İ. Postmenopozal Kadınlarda Görülen Serum Parathormon Yüksekliğinin Nedenleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Bursa, 2012.
13. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35, 290-304.
14. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine.* 2007; 357;3: 266.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825>.
16. Babırhan DK. 2014 Yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerinde İnsülin Direnci Olan Hastalar İle Sağlıklı Bireylerin D Vitamini Düzeyinin Karşılaştırılması. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği Uzmanlık Tezi. Ankara, 2016.
17. Ögüş E, Süreç H, Kılınç AŞ, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, Karakaş AD ve ark. Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. *Ankara Med J* 2015;15:1
18. Hekimsöy Z, Dinç G, Kafesciler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10(1):782.
19. Bachali S, Dasu K, Ramalingam K, Naidu JN. Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance in Normal and Type 2 Diabetes Subjects *Ind J Clin Biochem* 2013; 28(1):74-8
20. Ling L, Zhijie Y, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care.* 2009;32:1278-83.
21. Ding L, Wang C, Ma H, Tian Y, Lu Y and Hindawi SP. Publishing Corporation *International Journal of Endocrinology, Volume 2014, Article ID 870235, 4 pages* <http://dx.doi.org/10.1155/2014/870235>.
22. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, Al-Thani M, Arora P, Haddad PS. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7 297-303.
23. Cynthia A Lamendola, Danit Ariel, David Feldman, and Gerald M Reaven *Am J Clin Nutr* 2012;95:1055-9.
24. dihydroxy Vitamin D levels and homeostatic model assessment insulin resistance values in obese subjects. *Nigerian journal of clinical practice* 2015 ;18(3) 377-80.

Total Antioxidant Levels in Patients with Spinal Herniation

Spinal Herniasyon Hastalarının Toplam Antioksidan Seviyeleri

Halil İbrahim Sun

Medicana Hospital Bahçelievler, Nöroşiruji Departmanı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Halil İbrahim Sun

Dr. Halil İbrahim Sun, Medicana Hospital Bahçelievler, Nöroşiruji Departmanı.
Address: Bahçelievler Merkez, Eski Londra Asf Cd No:2, 34180 Bahçelievler/İstanbul
T: +90 532 651 22 04 E-mail : nssun@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 03.06.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 13.08.2020

Orcid :

Halil İbrahim Sun <https://orcid.org/0000-0002-4571-191X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):445-449) DOI: 10.31832/smj.747736

Abstract

Objective	Inflammatory response has been acknowledged to be an important factor in the process of disc degeneration and may play an important role in generation of pain, among patients with spinal herniation. The aim of this study is to investigate the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and their ratio, oxidative stress index (OSI) in patients with spinal herniations, and the relationship between these dependent variables and location of herniation, gender and age.
Materials and Methods	19 female (48,72%) and 20 male (51,28%) patients are included in the study. TAS and TOS levels are measured by commercially available kits in laboratory (Rel Assay Diagnostics, Turkey). OSI levels are calculated by their ratio.
Results	Results show that mean TAS level is 1,518 ± 0,176, mean TOS level is 3,168 ± 0,956, and mean OSI level is 0,222 ± 0,078. No correlations are found between age with the TAS, TOS and OSI levels.
Conclusion	Post-operative patients with spinal herniation have normal oxidative statuses and the location of herniation and gender seems to have no statistically significant effect on the TAS, TOS and OSI levels.
Keywords	Spinal herniation; antioxidant; free radical; oxidative stress.

Öz

Amaç	İnflamatuvar yanıt disk bozulmalarında görülen önemli bir faktör olarak kabul görmüştür ve spinal herniasyon hastalarında acı hissini ortaya çıkmasında önemli bir rolü olabilir. Bu çalışmanın amacı, cerrahi tedavi görmüş spinal herniasyon hastalarındaki toplam antioksidan statüsü (TAS), toplam oksidan statüsü (TOS) ve oranlanmalarından ortaya çıkan oksidatif stress endeksinin (OSE) ölçülmesi ve bu değerlerin toplanan yaş, cinsiyet ve herniasyon bölgesi arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.
Gereç ve Yöntemler	19 kadın (48,72%) ve 20 erkek (51,28%) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. TAS ve TOS seviyeleri laboratuvarında bulunan kitlerle ölçülmüş ve OSE bu değerlerin oranlanmasıyla elde edilmiştir (Rel Assay Diagnostics, Türkiye).
Bulgular	Sonuçlar spinal herniasyonlu hastalarda ortalama TAS seviyesinin, 1,518 ± 0,176, ortalama TOS seviyesinin 3,168 ± 0,956, ve ortalama OSE değerinin 0,222 ± 0,078 olduğunu göstermektedir. Demografik ve herniasyon bölgesi değişkenlerinin TAS, TOS ve OSE değerleri üzerinde bir etkisi bulunamamıştır.
Sonuç	Cerrahi tedavi görmüş spinal herniasyon hastalarının normal oksidatif durumda oldukları ve diğer değişkenlerin bu bulgu üstünde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur.
Anahtar Kelimeler	Spinal herniasyon; antioksidan; serbest radikal; oksidatif stres.

INTRODUCTION

Spinal disc herniations are the displacement of disc material (nucleus pulposus or annulus fibrosus) beyond the intervertebral disc space.¹ They are common diseases that affect all people around the world without any exception for gender, age, religion, country etc. For example, lumbar disc herniation affects around 9% of all people worldwide.² Nonetheless, there are risk factors known to be associated with spinal disc herniations such as obesity, working conditions, smoking, genetics and family history.³⁻⁶ For example, Muramatsu and colleagues found the prevalence of lumbar disc herniation is high in civil servants in China (44.8%).¹

Spinal herniations are highly associated with the inflammatory response and the inflammation is associated with adverse symptoms related to the stimulation of nerve fibers which in turn causes back pain generation.² Although the role of inflammation is not yet fully known, many inflammatory mediators are identified in relation with disc herniation associated radiculopathy.⁷

The treatment for spinal disc herniation and other degenerative disc diseases may be categorized into surgical versus conservative approaches.² The decision for surgery depends on the severity of the herniation. For less severe cases non-surgical approaches can be considered, but many non-surgical treatments for disc herniations are considered to be ineffective or safe. As an alternative Xiao and colleagues suggested the use of curcumin, which has exceptional anti-inflammatory profile, could alleviate lumbar radiculopathy by attenuating neuroinflammation, oxidative stress and nociceptive factors. Furthermore, Yang and colleagues reported antioxidant drugs as nanofullerol prevent the degeneration of the disc tissue.⁸ The use of anti-inflammatory properties underlines the active role of inflammation in spinal disc herniation.⁹

Normal aerobic metabolism produces free radicals such as reactive oxygen species (ROS) and the reactive nitrogen

species are generated various endogenous systems, and by exposure to different physiochemical conditions or pathological states.¹⁰⁻¹¹

A balance between free radicals and antioxidants is a necessity for proper physiological functioning.¹² When free radicals overwhelm the body's ability to regulate them, a condition known as oxidative stress (OS) ensues.¹³ OS is not considered to be a disease itself, but may be the cause or by-product of some diseases such as radiculopathy. Thus, the biomarkers of OS are useful for understanding the disease status. The ROS to total antioxidant capacity (TAC) has been used as a measure of oxidative stress in various fields of medicine, and becoming increasingly popular.¹⁴⁻¹⁷

The aim of this study is to investigate the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and their ratio, oxidative stress index (OSI) in patients with spinal herniations, and the relationship between these dependent variables and location of herniation, gender and age.

MATERIALS and METHODS

This study is a descriptive research based on a cross-sectional design. The ethics committee's approval was granted by T.C. Biruni University's ethics committee with the decision number 2020/40-13, on 28th of May, 2020.

Participants

Between 15th of September, 2018 and 15th of April, 2020, 42 patients were operated for spinal herniation in Neurosurgery Clinic of Medicana Bahçelievler Hospital. All patients' surgeries are performed by the same author. 3 patients' data are not available due to failure of communication. Thirty-nine patients, 19 female (48,72%) and 20 male (51,28%), are included in the study. The ages of the patients ranged between 27 and 71. All patients' blood samples are taken in Biochemistry Laboratory of Medicana Bahçelievler Hospital. Blood samples are kept in 0 degrees Celsius, and all tests are examined in Rel Assay

Diagnostics Laboratory.

Total Antioxidant Status (TAS)

TAS levels were measured using commercially available kits (Rel Assay Diagnostics, Turkey). The novel automated method is based on the bleaching of characteristic color of a more stable ABTS (2,2' - Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) radical cation by antioxidants. The assay has excellent precision values, which are lower than 3%. The results were expressed as mmol Trolox equivalent / L.¹⁸

Total Oxidant Status (TOS)

TOS levels were measured using commercially available kits (Rel Assay Diagnostics, Turkey). In the new method, oxidants present in the sample oxidized the ferrous ion-o-dianisidine complex to ferric ion. The oxidation reaction was enhanced by glycerol molecules abundantly present in the reaction medium. The ferric ion produced a colored complex with xylenol orange in an acidic medium. The color intensity, which could be measured spectrophotometrically, was related to the total amount of oxidant molecules present in the sample. The assay was calibrated with hydrogen peroxide and the results were expressed in terms of micromolar hydrogen peroxide equivalent per liter ($\mu\text{ol H}_2\text{O}_2$ equivalent / L).¹⁹

Oxidative Stress Index (OSI)

The ratio of TOS to TAS was accepted as the Oxidative Stress Index (OSI). For calculation, the resulting unit of TAS was converted to $\mu\text{ol / L}$, and the OSI value was calculated according to the following Formula: OSI (arbitrary unit) = TOS ($\mu\text{ol H}_2\text{O}_2$ equivalent / L) / TAC ($\mu\text{ol Trolox}$ equivalent / L).

RESULTS

Results show that mean TAS level is 1.518 ± 0.176 , mean TOS level is 3.168 ± 0.956 , and mean OSI level is 0.222 ± 0.078 . The descriptive statistics for TAS, TOS and OSI are presented (Table 1).

Table 1. Descriptive Statistics for LoH, TAS, OSI

LoH	TAS-1 mmol/L	TAS-1 mmol/L	OSI
Lomber: 23	Min.: 1.033	Min.: 0.249	Min.: 0.059
Cervical: 16	1st Qu.: 1.253	1st Qu.: 2.443	1st Qu.: 0.151
	Median: 1.551	Median: 2.878	Median: 0.218
	Mean: 1.518	Mean: 3.168	Mean: 0.222
	3rd Qu.: 1.732	3rd Qu.: 3.923	3rd Qu.: 0.259
	Max.: 1.987	Max.: 8.815	Max.: 0.796

LoH: Location of Herniation, TAS: Total Antioxidant Status, TOS: Total Oxidant Status, OSI: Oxidative Stress Index, Min: Minimum, Max: Maximum, 1st Qu: 1st Quartile, 3rd Qu: 3rd Quartile.

The location of herniation differed as Lumbar and Cervical, 23 (58.97 %) and 16 (41.02 %), respectively. Below, the herniation of the patient number three is given (Figure 1).

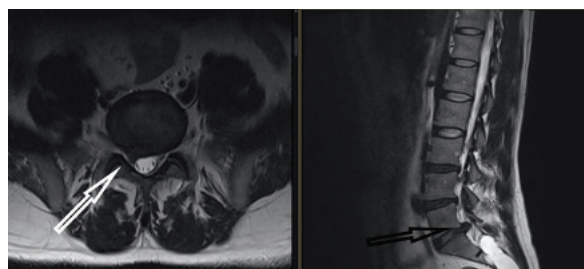


Figure 1. The herniation of the patient number three. Axial and Sagittal T2 sections of MRI. White and black arrows show right foraminal extruded herniated disc.

Pearson's product-moment correlation analyses are run in order to examine possible relation of age and the dependent variables. No correlation is found between age and OSI ($r(37) = -0,115$, $p = 0,48$). No correlation was found between age and TAS ($r(37) = 0,001$, $p = 0,992$). No correlation was found between age and TOS, ($r(37) = -0,116$, $p = 0,48$).

Two sample t-tests are performed to determine whether the Location of Herniation has any effect on the dependent variables. Patients with lumbar herniation ($M = 1,54$, $SD = 0,295$) and patients with cervical herniation ($M = 1,47$, $SD = 0,237$) had no difference in TAS levels ($t(37) = 0,764$, p

= 0,449). Patients with lumbar herniation (M = 3,28, SD = 1,543) and patients with cervical herniation (M = 2,99, SD = 1,402) had no difference in TOS levels (t (37) = 0,618, p = 0,540). Patients with lumbar herniation (M = 0,22, SD = 0,137) and patients with cervical herniation (M = 0,22, SD = 0,094) had no difference in OSI levels (t (37) = -0,087, p = 0,930).

Two sample t-tests are performed to determine whether the gender has any effect on the dependent variables. Female patients (M = 1,56, SD = 0,302) and male patients (M = 1,47, SD = 0,239) had no difference in TAS levels (t (37) = -0,954, p = 0,346). Female (M = 3,03, SD = 1,205) and male patients (M = 3,30, SD = 1,714) had no difference in TOS levels (t (37) = -0,582, p = 0,564). Female (M = 0,22, SD = 0,088) and male patients (M = 0,21, SD = 0,147) had no difference in OSI levels (t (37) = 0,254, p = 0,800).

DISCUSSION

Spinal disc herniations are the displacement of disc material (nucleus pulposus or annulus fibrosus) beyond the intervertebral disc space.¹ They are common diseases that affect many people, especially those who are working in physically demanding jobs. For example, lumbar disc herniation affects around 9% of all people worldwide.² Many risk factors are known to be at play.³⁻⁶ The pain caused by spinal disc herniation may decrease the quality of life for the patients experiencing it.

The relationship between the spinal disc herniations and the inflammatory response is well-established. The inflammatory response is important in the process of disc degeneration and may play an important role in pain generation. Not only the inflammatory mediators are identified, but also the substances and drugs with anti-inflammatory properties are suggested as treatments for spinal disc herniations.

In this study, we present the post-operative TAS, TOS, and consequently OSI scores for patients who underwent spi-

nal disc herniation surgery with gender, age and location of herniation variables. It is well-known that our body's aerobic metabolism produces free radicals such as reactive oxygen species (ROS) normally. However, diseases such as spinal disc herniations may increase the ROS production abnormally. This, in turn, increases the oxidative stress (OS) in the body. Inversely, after a surgical operation to treat the spinal disc herniations is performed, the OS should be in normal range. Our results are in accordance with this prediction. Our patients' post-operative OSI scores are ranging between 0,059 and 0,796 with a mean of 0,22. There are no signs of a heightened inflammatory response caused by the spinal disc herniations.

This study is valuable for the understanding of inflammatory responses caused by spinal disc herniations, and their post-operative results. However, this study is limited by the fact that we don't have the pre-operative measurements for TAS, TOS and OSI scores. Thus, the design of this study is primarily descriptive rather than causal. A controlled clinical trial with a control group would enable us to make comparisons and causal claims about whether the quantitative change was really caused by the surgical operation. In our future studies, we plan to take pre-operative blood samples for those variables and include a control group.

CONCLUSION

The current study examines the post-operative patients with spinal disc herniations' oxidative and antioxidative statuses. These patients have normal antioxidant statuses and the location of herniation and gender seem to have no effect on this finding. However, we recommend future studies to also measure pre-operative oxidative and antioxidative scores in order to claim that this effect is caused by the surgical operation itself.

The ethics committee's approval was granted by T.C. Biruni University's ethics committee with the decision number 2020/40-13, on 28th of May, 2020.

References

1. Kim YK, Kang D, Lee I, & Kim SY. Differences in the Incidence of Symptomatic Cervical and Lumbar Disc Herniation According to Age, Sex and National Health Insurance Eligibility: A Pilot Study on the Disease's Association with Work. *International journal of environmental research and public health* 2018;15(10):2094.
2. Cunha C, Silva A, Pereira P, Vaz R, Gonçalves R, Barbosa M. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):251.
3. Muramatsu K, Hachiya Y, Morita C. Postoperative magnetic resonance imaging of lumbar disc herniation: comparison of microendoscopic discectomy and Love's method. *Spine* 2001;26:1599-1605.
4. Liuke M, Solovieva S, Lamminen A et al. Disc degeneration of the lumbar spine in relation to overweight. *Int J Obes* 2005;29(8):903-908.
5. Dario AB, Ferreira ML, Refshauge KM, Lima TS, Ordoñana JR, Ferreira PH. The relationship between obesity, low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: A systematic review of twin studies *Spine J* 2015;15:1106-1117.
6. Takatalo J, Karppinen J, Taimela S et al. Association of Abdominal Obesity with Lumbar Disc Degeneration - A Magnetic Resonance Imaging Study. *PLoS ONE* 2013;8(2):e56244.
7. Goupille P, Jayson M, Valat J, Freemont A. The role of inflammation in disk herniation-associated radiculopathy. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28(1):60-71.
8. Yang X, Jin L, Yao L, Shen FH, Shimer AL, Li X. Antioxidative nanofullerol prevents intervertebral disk degeneration. *Int J Nanomedicine* 2014;15(9):2419-2430.
9. Xiao L, Ding M, Fernandez A, Zhao P, Jin L, Li X. Curcumin alleviates lumbar radiculopathy by reducing neuroinflammation, oxidative stress and nociceptive factors. *European Cells and Materials* 2017;33:279-293.
10. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* 2010;4(8):118.
11. Alberto Alexandre E, Andrea Alexandre E. Disc Herniation and Knee Arthritis as Chronic Oxidative Stress Diseases: The Therapeutic Role of Oxygen Ozone Therapy. *J Arthritis* 2015;04(03).
12. Ray P, Huang B, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012;24(5):981-990.
13. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82(2):291-295.
14. Katerji M, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:1-29.
15. Sharma R, Pasqualotto E, Nelson D, Thomas A, Agarwal A. The reactive oxygen species—total antioxidant capacity score is a new measure of oxidative stress to predict male infertility*. *Human Reproduction* 1999;14(11):2801-2807.
16. Zhou L, Feng JT, Zhang L, Kuang Y. Clinical significance of serum total oxidant/antioxidant status for the disease activity in active rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2017;10.8: 8895-8900.
17. Buico A, Cassino C, Ravera M, Betta P, Osella D. Oxidative stress and total antioxidant capacity in human plasma. *Redox Report* 2009;14(3):125-131.
18. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radicalcation. *Clin Biochem* 2004;37:277-85.
19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi Sonuçları

Neoadjuvant and Adjuvant Treatment Results in Non-Small Cell Lung Cancer

Hasret Cengiz¹, Ayşe Demirci², Ceyhun Varım³, Nil Molinas Mandel⁴, Hande Turna⁵

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya

⁴ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

⁵ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ceyhun Varım

Adnan Menderes Caddesi, Sağlık Sokak, No: 195-54000, Adapazarı/Sakarya
T: +90 264 255 21 06 E-mail: ceyhunvarim@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 17.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 01.09.2020

Orcid :

Hasret Cengiz <https://orcid.org/0000-0002-5216-3368>

Ayşe Demirci <https://orcid.org/0000-0002-6291-7573>

Ceyhun Varım <https://orcid.org/0000-0002-8369-0857>

Nil Molinas Mandel <https://orcid.org/0000-0002-8837-0756>

Hande Turna <https://orcid.org/0000-0003-0558-9371>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):450-458) DOI: 10.31832/smj.738807

Bu makale "Hasret CENGİZ" tarafından yazılan uzmanlık tezinin özetidir

Öz

Amaç	Kliniğimize Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı ile başvuran ve bu tanı ile neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastaların hastaliksiz ve genel sağkalm sonuçlarını değerlendirmek ve erken evre KHDAK'de hasta ve tümör karakteristiklerinin prognoza etkisini belirlemektir.
Gereç ve Yöntemler	Kliniğimize Ocak 2005-Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran KHDAK hastalarının dosyaları retrospektif olarak taranarak, hasta ve tümör karakteristikleri, hastaliksiz ve genel sağkalm verileri, hasta ve tümör özelliklerinin prognoza etkisi incelendi.
Bulgular	Neoadjuvan grup 47 hastadan, primer opere olan grup da 135 hastadan oluşuyordu. Cisplatin bazlı adjuvan kemoterapi evre III hastalarda hem hastaliksiz sağkalm (p=0,001) ve hem de genel sağkalm (p<0,001) açısından anlamlı yarar sağlandı. Neoadjuvan tedavi grubunda cevap oranı %25,5 idi ve %23,4 hasta opere olabildi. Neoadjuvan tedavi alan evre III grup hastalar aynı evredeki adjuvan grup ile karşılaştırıldığında sağkalm azalması bulunamazken; tedavi sonucunda nodal evresi gerileyip opere olabilmis hastalarda belirgin sağkalm artışı saptandı (43,9±5,8 aya 20,2±1,7 ay).
Sonuç	Adjuvan kemoterapi sağkalmı sadece evre III hastalarda anlamlı arttırmıştır. Neoadjuvan tedavi eğer mediastinal nodal evreyi geriletiriyorsa sağkalm avantajı sağlamıştır. Tümör çapı,vasküler invazyon ve göğüs duvarı invazyonu; hastaliksiz ve genel sağkalm açısından önemli tümör karakteristikleri olarak saptanmıştır.
Anahtar Kelimeler	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri; Adjuvan Tedavi; Neoadjuvan Tedavi

Abstract

Objective	: In this study we assess our center's neoadjuvant and adjuvant therapy results in terms of disease free and overall survival and determine the effects of patient and tumor characteristics as prognostic factors in patients with early stage Non Small Cell Lung Cancer NSCLC.
Materials and methods	Files of 182 patients in stage I-III NSCLC followed up at outpatient Medical Oncology Clinic of Cerrahpaşa Medical Faculty, between January 2005 and June 2010 were retrospectively analysed. Patient and tumor characteristics; disease free and overall survival, the prognostic effects of patient and tumor characteristics on survival were analysed.
Results	Neoadjuvant chemotherapy group consisted of 47 patients, however 135 patients had primary surgery and had either received adjuvant chemotherapy or followed-up without therapy. Adjuvant chemotherapy improved disease free survival (p=0.001) and overall survival significantly (p 0.001) in stage III NSCLC patients. In the neoadjuvant therapy group the response rate was found to be 25.5% and 23.4% of patients could be operated. No survival benefit was found between stage III NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy or not. The patients who could be operated after neoadjuvant chemotherapy were found to have a longer overall survival than the patients who couldn't. (43.9 ±5.8 months vs 20.2±1.7months).
Conclusion	Adjuvant chemotherapy improved survival only at stage III. The lack of benefit in stage II, can be due to relatively smaller benefit and inefficient number of patients to show this small benefit at this stage. Neoadjuvant chemotherapy was found beneficial only when it reduced the mediastinal nodal stage. Tumor diameter, vascular invasion and chest wall invasion were found to be the pathological characteristics that have a statistically significant impact in terms of disease free and overall survival.
Keywords	Non small cell lung cancer; Adjuvant Therapy; Neoadjuvant Therapy

GİRİŞ

Akciğer kanseri; akciğer parankimi ya da hava yollarından kaynaklanan maligniteler için kullanılır. Günümüzde kadın ve erkeklerde, kansere bağlı ölümlerin en başta gelen nedenlerinden biridir. 2018 yılında tüm dünyada 2,1 milyon yeni vaka ortaya çıkmış ve 1,7 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur.¹

Akciğer kanseri; temel olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak iki gruba ayrılır. Vakaların %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (KHDAK). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin de kendi içinde alt tipleri vardır. Bunlardan en sık görülenleri skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Erken evrelerde (evre I-II) cerrahi, lokal ileri evrede (evre III) kemoradyoterapi veya seçilmiş olgularda cerrahi, metastatik aşamada (evre IV) ise sistemik kemoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri, immünoterapi ve palyatif radyoterapi KHDAK'nin günümüzdeki genel tedavi prensiplerini oluşturur.¹

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda, rezeksiyondan sonra, erken evrelerde bile lokal ve sistemik nüksler görülebilmektedir. Erken evre kabul edilip rezeke edilen ve makroskopik hastalığı kalmayan hastaların çoğunda aslında mikroskopik canlı tümör hücreleri mevcuttur. Bu hücreler zamanla çoğalıp makroskopik nüksleri oluşturmaktadır. Hastalığın kontrolünü daha iyi sağlayabilmek için opere olabilmeye hastalara tamamlayıcı kemoterapi ve radyoterapi verilebilmektedir. Bu tedaviler cerrahi rezeksiyon öncesi verildiğinde neoadjuvan, sonrasında verildiğinde ise adjuvan tedaviler olarak ikiye ayrılmaktadır. Sistemik nüks riski lokal nüks riskinden daha fazladır. Bu durum adjuvan tedavi olarak sistemik kemoterapinin potansiyel olarak daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Adjuvan kemoterapi ile ilgili çalışmalar özellikle 1995 yılından sonra hızlanmış ve evre II ve III hastalarda sağkalıma katkısı birçok büyük çalışmada gösterilmiştir. Özellikle 2004 yılından sonra Evre II ve IIIA hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanması standart haline gelmiştir. Neoadjuvan kemoterapi Evre I ve II hastalarda öneril-

mezken; Evre IIIA olgularda neoadjuvan kemoterapi; evresi gerileyip cerrahi rezeksiyona gidebileceği düşünülen hastalara uygulanabilmektedir.¹

Bu çalışmanın amacı; 2005 yılı ve sonrasında neoadjuvan veya adjuvan tedavi uygulanan erken evre ve lokal ileri (evre I- III) KHDAK hastalarında retrospektif olarak genel sağkalım (GS) ve hastalısız sağkalım (HS) sürelerini, neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanan tedavilerin sağkalıma katkısını saptayabilmek, nüks eden olgulardaki nüks şekillerini ve tümörün patolojik özelliklerinin prognostik önemini belirleyebilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 01.01.2005-01.06.2010 tarihleri arasında başvuran hastalardan dosyasına ulaşılabilen Evre I-IIIB KHDAK tanısı almış 25'i kadın toplam 182 hasta alınmıştır. Olguların dosyaları retrospektif olarak taranarak hastaların demografik özellikleri, tümörün histopatolojik özellikleri ve evresi, hastalara uygulanan tedaviler ve yanıtları, nüks durumu ve sağkalım bilgileri kaydedildi. Dosyalardan ulaşılamayan bilgiler ise dosyada veya bilgi işlemde kayıtlı telefonlarından aranarak ulaşılabilen hasta ve hasta yakınları ile yapılan görüşmelerle tamamlandı. Araştırmamız prognostik kohort araştırmasıdır.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS 16.0 programı kullanıldı. Olguların HS ve GS analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile belirlendi. Değişkenler ile HS ve GS arasındaki ilişkiyi belirlemek için log-rank regresyon analizi, prognostik faktörler ile nüks şekli arasındaki ilişkiyi belirlemek için c2 testi kullanıldı. Oransal Risk Analizi Testinde (Cox Proportional Hazard) istatistiksel anlamlılık gösteren prognostik faktörler çok değişkenli analiz ile tekrar değerlendirildi. P değerinin <0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır. (09/05/2011 tarihli 183890 sayı numaralı)

BULGULAR

Demografik Özellikler: Çalışmaya alınan 182 hastanın ortalama takip süresi 24 ay idi. Olguların %13,7'si kadın (n:25), %86,3' ü erkekti (n:157). Ortalama yaşları 58,7 yıl ($\pm 8,38$) idi. 153 olgunun sigara içtiği (%84,1) saptandı. Sigara tüketimi miktar olarak ortalama 48,8 ($\pm 30,5$) paket/yıl olarak hesaplandı.

Histopatolojik tipler, evre ve diğer patolojik prognostik faktörler ile ilgili ayrıntılar tablo 1 de verilmektedir.

Tablo 1: Histopatolojik tipler, evre, patolojik özellikler ve rezeksiyon durumu		
Parametreler	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Histolojik tip		
Squamöz hücreli	85	46,7
Adenokarsinom	75	41,2
Bronkoalveoler	2	1,1
Büyük hücreli	5	2,7
Adenosquamöz	4	2,2
Diğer	11	6,0
Evre		
IA	4	2,2
IB	18	9,9
IIA	33	18,1
IIB	27	14,8
IIIA	85	46,7
IIIB	15	8,2
Vasküler invazyon		
Var	61	33,5
Yok	69	37,9
Bilinmiyor	52	28,6
Perinöral invazyon		
Var	45	24,7
Yok	85	46,7
Bilinmiyor	52	28,6
Lenfatik invazyon		
Var	101	55,5
Yok	29	15,9
Bilinmiyor	52	28,6
Plevra invazyonu		
Var	44	24,2

Yok	77	42,3
Bilinmiyor	61	33,5
Göğüs duvarı invazyonu		
Var	6	3,3
Yok	111	61,0
Bilinmiyor	65	35,7
Rezeksiyon durumu		
NAKT alan	47	25,8
NAKT sonrası opere	11	6,0
Primer opere	135	74,2
NAKT: neoadjuvan kemoterapi		

Opere Olabilmiş Olgularda Nüks Durumu

Opere olabilen 146 olgunun 80'inde (%54,8) nüks saptanmadı, 20 hastada (%13,7) lokal nüks, 38 hastada (%26) uzak metastaz ve 5 hastada (%3,4) hem lokal nüks hem de uzak metastaz saptandı, 3 olgunun (%2,1) ise nüks durumu bilinmiyordu.

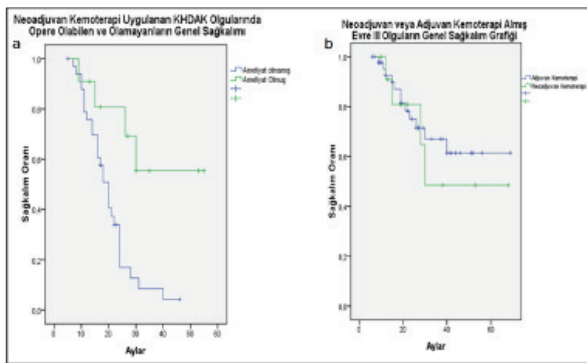
Uzak metastaz saptanan 43 hastanın 3'ünde (%7) karşı akciğerde, 2 olguda (%4,7) sürrenalde, 15 hastada (%34,9) beyinde, 9 hastada (%20,9) kemikte, 2 hastada (%4,7) karaciğerde, 3 hastada (%7) plevrada, 7 hastada (%16,3) diğer bölgelerde ve 2 hastada da (%4,7) da multipl metastaz saptandı.

Neoadjuvan Tedavi Grubu:

Toplam 182 olgunun 47'si (%25,8) neoadjuvan tedavi planlanan olgulardı. Bu olguların tümü evre III'tü. Hastaların %74,5'i evre IIIA iken (n:35); %25,5'i evre IIIB (n:12) olarak saptandı.

Neoadjuvan tedavi sonrası 21 hastada (%44,7) progresyon, 14 hastada (%29,8) stabil hastalık ve 12 hastada (%25,5) regresyon görüldü. Olguların 19'una (%40,4) neoadjuvan radyoterapi de uygulanmıştı. Cevap oranı %25,5 (n:12) idi. Bu olguların 11'i (%23,4) opere edilebildi. 36 hasta (%76,6) ise progresyon, stabil hastalık veya yetersiz regresyon nedeniyle opere olamadı. Opere olan 11 hastanın 8 tanesi adjuvan kemoterapi, 5 tanesi ise adjuvan radyoterapi almıştır.

Neoadjuvan tedavi uygulanan 47 olguda medyan GS 21,0 ± 2,4 ay (GA;16,3-25,7ay) olarak saptandı. Neoadjuvan tedavi sonrası opere edilebilen olgularda ortalama GS 43,99 ± 5,8 ay (GA;28,6-51,4 ay) olarak saptandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası ameliyat olamayanlarda GS ortalama 20,2 ± 1,7 ay (GA;16,8-23,4ay) olarak saptandı ve bu iki grup arasındaki GS farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005). Neoadjuvan olarak tedavi alan 47 olgunun hepsi evre III olduğu için bu grubun GS'si primer opere olan evre III olgularla karşılaştırıldı. Evre III olgularda neoadjuvan veya adjuvan tedavi alan grupların GS süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,63). (Şekil 1)



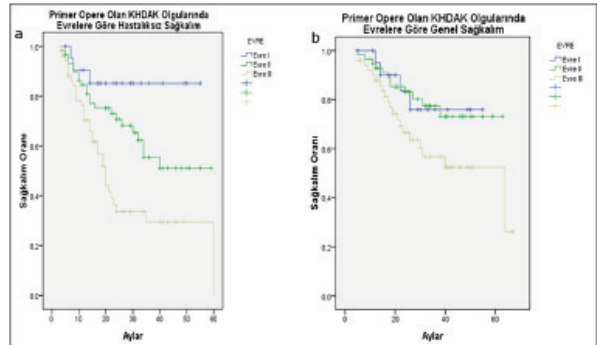
Şekil 1. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan KHDK olgularında opere olan ve olmayan olguların genel sağkalım sonuçları (a) ve evre-III olguların neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi alıp almaması durumunun genel sağkalım (b) sonuçları grafiklerle şematize edilmiştir.

Adjuvan Tedavi Grubu

Toplam 182 olgunun 135'i primer cerrahi yapılmış olgulardı. Bu hastaların %16,3'ü evre I, %44,4'ü evre II ve % 37'si evre III aşamasındaydı. Bu olguların 108'i (%80) cisplatin bazlı adjuvan tedavi almış, 27 olguya (%20) ise adjuvan kemoterapi uygulanmamıştı. Olguların 38'inde (%28,1) adjuvan RT'de uygulanmıştı.

Primer opere edilen hastalarda ortalama HS 37,7 ± 2,2 ay (GA;33,4-42,1) , GS ise 49,9 ± 2,3 ay (GA;45,4-54,4) ola-

rak saptanmıştır. Bu olguların evrelere göre HS ve GS grafikleri aşağıda izlenmektedir. Hastalısız sağkalım her üç evrede farklıydı (p=0,001), GS farkı evre I ve II de anlamlı değilken, evre III te farklıydı (p=0,008) (Şekil 2).

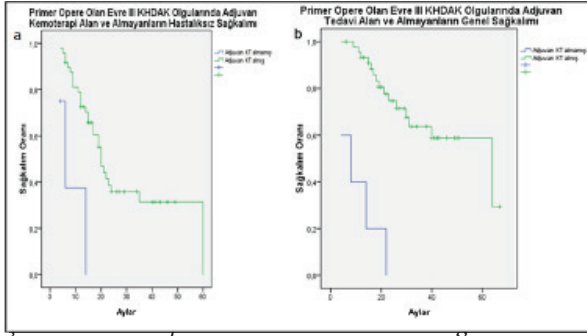


Şekil 2. Primer opere olan KHDK olgularında evrelere göre hastalısız sağkalım (a) ve genel sağkalım (b) grafiklerle şematize edilmiştir.

Olgular cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; HS (p=0,733) ve GS (p=0,368) sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastaların, hastalısız ve genel sağkalım süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (HS için p= 0,93; GS için p= 0,43).

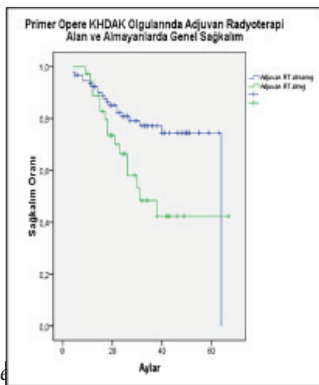
Primer opere olan olgularda adjuvan kemoterapinin etkisine evrelere göre bakıldığında evre I ve II olgularda adjuvan kemoterapi alan ve almayanlar arasında hem HS (Evre I p=0,61; Evre II p=0,22) hem de GS (Evre I p=0,42; Evre II p=0,85) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bazı evre III hastalarımıza da ECOG performans skoru düşük olduğu, multipl komorbiditeleri olduğu ya da kemoterapiyi kabul etmedikleri için adjuvan kemoterapi verilemedi. Evre III olgularda ise adjuvan kemoterapi uygulanan olgularda HS (p=0,001) ve GS süreleri (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi saptandı. Evre III olguların adjuvan tedavi alıp almamalarına göre HS ve GS grafikleri izlenmektedir (Şekil 3).



juvan kemoterapi alan ve almayan olguların hastaliksız sağkalım (a) ve genel sağkalımı (b) grafikte şematize edilmiştir.

Adjuvan Radyoterapi Grubu

Cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi alanların HS ve GS süreleri adjuvan radyoterapi almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (HS için $p=0,010$; GS için $p=0,015$). Ortalama HS radyoterapi alanlarda $29,0 \pm 3,9$ ay (%95GA:21,4-36,3) almayanlarda $40,5 \pm 2,5$ ay (%95GA:35,6-45,3), GS ise RT alanlarda $41,1 \pm 4,1$ ay (%95GA:32,3-49,9), almayanlarda $52,5 \pm 2,4$ ay (%95GA:47,9-52,7) olarak saptanmıştır. Adjuvan radyoterapi alan ve almayanların GS grafiği aşağıda izlenmektedir (Şekil 4).



Şekil 4. Primer Opere KHKDAK Olgularında Adjuvan Radyoterapi Alan ve Almayan Hastaların Genel Sağkalım Sonuçları Grafikte Şematize Edilmiştir.

Patolojik Özelliklerin Prognostik Etkileri

Tek değişkenli analizde HS için T faktörü ($p=0,008$), vasküler invazyon ($p=0,009$) ve göğüs duvarı invazyonu ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). GS için T faktörü ($p=0,035$), vasküler invazyon ($p=0,001$), perinöral invazyon ($p=0,049$) ve göğüs duvarı invazyonu ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Patolojik Özelliklerin HS ve GS için Tek Değişkenli Analizi

Parametreler	Ortalama HS (ay)±SD	Ortalama GS (ay)±SD	P değeri (HS/GS)
TNM 'e göre T Faktörü			
T1	32.5 ± 3.1	42.7 ± 2.8	
T2	40.6 ± 2.8	51.8 ± 2.7	0.008*(HS)
T3	33.9 ± 4.3	47.3 ± 4.6	0.035*(GS)
T4	22.9 ± 4.4	31.7 ± 4.8	
Adenokarsinom			
(+)	41.3 ± 3.6	45.3 ± 3.0	0.590 (HS)
(-)	36.4 ± 2.8	43.0 ± 2.7	0.437 (GS)
Skumöz histoloji			
(+)	39.7 ± 2.3	44.3 ± 3.0	0.357 (HS)
(-)	37.6 ± 3.1	43.9 ± 2.7	0.835 (GS)
Vasküler İnvazyon			
(+)	30.7 ± 3.2	34.4 ± 3.1	0.009 * (HS)
(-)	43.04 ± 2.9	56.9 ± 2.6	0.001*(GS)
Perinöral İnvazyon			
(+)	33.3 ± 3.8	45.3 ± 4.2	0.100 (HS)
(-)	39.6 ± 2.6	52.8 ± 2.6	0.049*(GS)
Lenfatik İnvazyon			
(+)	35.9 ± 2.5	49.3 ± 2.7	0.144 (HS)
(-)	41.0 ± 4.1	53.2 ± 3.9	0,385 (GS)
Plevral İnvazyon			
(+)	29.2 ± 2.9	43.3 ± 3.6	0.068(HS)
(-)	42.2 ± 2.8	55.1 ± 2.7	0.194(GS)
Göğüs Duvarı İnvazyonu			
(+)	11.6 ± 2.6	20.2 ± 4.3	<0.001*(HS)
(-)	40.9 ± 2.4	55.1 ± 2.4	<0.001*(GS)

Çok değişkenli analizde HS için; T faktörü ($p=0,015$),

vasküler invazyon ($p=0,008$) ve göğüs duvarı invazyonu ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Genel sağkalım için ise yine T faktörü ($p=0,020$), vasküler invazyon ($p=0,041$) ve göğüs duvarı invazyonu ($p=0,031$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Patolojik özelliklerin HS ve GS için çok değişkenli analizi			
Patolojik Faktör	Göreceli risk katsayısı	%95 güvenilirlik aralığı	P değeri
Tümör Çapı	1.864	1.126 – 3.087	0.015*
Vasküler invazyon	3.494	1.388 – 8.799	0.008*
Perinöral İnvazyon	2.025	0.871 – 4.708	0.101
Lenfatik İnvazyon	0.504	0.143 – 1.776	0.504
Göğüs Duvarı İnvazyonu	5.347	1.712 – 16.703	0.004*
Plevral İnvazyon	1.100	0.466 – 2.595	0.828
Patolojik özelliklerin GS için çok değişkenli analizi			
Tümör Çapı	1.548	1.070 – 2.239	0.020*
Vasküler invazyon	1.961	1.029 – 3.738	0.041*
Perinöral İnvazyon	1.256	0.670 – 2.355	0.477
Lenfatik İnvazyon	0.114	0.431 – 2.876	0.823
Göğüs Duvarı İnvazyonu	1.337	0.710 – 2.518	0.031*
Plevral İnvazyon	2.210	1.393 – 3.507	0.369

Patolojik özellikler ve nüks paterni arasındaki ilişki χ^2 testi ile değerlendirildiğinde ise vasküler invazyon yapmış tümörlerin uzak metastaz yapmaları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanırken ($p=0,017$), diğer patolojik özellikler ile nüks şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan tedavi konusunda 1995'ten beri çok sayıda önemli randomize kontrollü çalışma yayınlanmış ve bunlar neticesinde özellikle Evre II ve IIIA da adjuvan kemoterapi standart tedavi haline gelmiştir. Bizim merkezimizde de bu gelişmeler doğrultusunda standart olarak 2004 yılından sonra adjuvan kemoterapi vermeye başlanmıştır. Bu yüzden retrospektif dosya taraması şeklinde olan çalışmamızda 2005 yılı ve

sonrasındaki olguları taradık.

Çalışmamızda dosya bilgilerini aldığımız 182 olgunun 47'si neoadjuvan tedavi uygulanan, geri kalan 135'i ise primer opere olup adjuvan tedavi olarak veya almadan izlenen hastalardı. Bu olgular neoadjuvan grup ve adjuvan grup olarak iki ayrı kategoride değerlendirildi.

Olgularımızın %86'sı erkek; ortalama yaşı 59'du. Akciğer kanseri ile ilgili birçok çalışma ile yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Sigara içen hastalar, bizim çalışma grubumuzda %84'lük bir kısmı oluşturuyordu.

En sık görülen histolojik tip skuamoz hücreli karsinom iken (%46,7), ikinci sırada adenokarsinom (%41,2) geliyordu. Primer opere olan 135 hastanın %16,3'i evre I, %44,4'ü evre II ve % 37'si evre III idi. Hastalısız sağkalım açısından evre I, evre II ve evre III'teki hastaların sağkalım süreleri birbirinden anlamlı derecede farklı bulunmuşken ($p=0,001$), GS açısından ise sadece evre III; evre I ve II ye göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa bulunmuş; evre I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,081$). ANITA çalışmasında bizim çalışmamızdaki gibi evre III'ün GS'si evre I ve II ye göre daha düşük bulunmuştur.²

Adjuvan kemoterapi ile ilgili 2018 yılında Chen Y. Ve arkadaşları 920 çalışmayı taramış ve bunlar ile ilgili meta-analiz yayınlanmışlardır. Bu meta-analizde cisplatin bazlı adjuvan kemoterapi alan erken evre hastalarda 2 yıllık sağkalım avantajı %3 ve 5 yıllık sağkalım avantajı %5 civarında bulunmuştur ($p:0,08$).³

Arbour KC ve arkadaşları moleküler alt tiplere göre adjuvan kemoterapinin yararlı olacağını göstermişlerdir.⁴ ECOG, ALPI, BLT, JCOGJT9304 çalışmaları KHDAK 'de adjuvan kemoterapinin yararını gösteremeyen çalışmalarlardır.⁵⁻⁷ Adjuvan kemoterapinin yararını gösteren IALT, JBR 10, ANITA çalışmalarında ve LACE-Vinorelbin meta-analizlerinde ise bu yarar evre II ve III olgularda görül-

mektedir.^{2,8-11} CALGB 9633 çalışmasında evre IB olgularda saptanan adjuvan tedavi yararı 5 yıllık takip sonuçlarında kaybolmuştur.¹² Japonya'da yapılan adjuvan UFT çalışmalarında Evre IB aşamasında gösterilen yarar batı toplumlarında çok kabul görmemektedir. Bu nedenle Evre IB hastalıkta günümüzde adjuvan kemoterapinin yararı tartışmalıdır. Evre IB olgularda hasta özelliklerine ve tümör çapı, evresi ve vasküler invazyon olup olmaması gibi tümör özelliklerine bakılarak adjuvan tedavi uygulamasına karar verilmektedir.¹³⁻¹⁴

Bizim çalışmamızda da primer cerrahi yapılabildiği adjuvan kemoterapi alan ve almayan grup karşılaştırıldığında tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde adjuvan tedavinin yararı gösterilememiştir (HS için $p=0,93$; GS için $p=0,43$). Evreler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise Evre I ve II'de yarar gösterilemezken; evre III hastalarda hem HS ($p=0,001$) hem de GS sürelerinde ($p<0,001$) adjuvan kemoterapi lehine istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Adjuvan tedavinin etkinliği cinsiyete ve histolojik tipe göre fark göstermemektedir.

Çalışmamızda evre II olgularda yarar gösterilememesinin sebebi bu evrede adjuvan tedavi yararının göreceli olarak daha az olması ve bizim retrospektif analizimizdeki hasta sayısının bu farkı gösterecek güçte olmaması olabilir.

Adjuvan radyoterapi lokal nüksü azaltmakla birlikte sağ kalım avantajı gösterdiğine dair pozitif sonuçlanan çalışma olmadığı için günümüzde standart bir tedavi değildir.¹⁴⁻¹⁶ Bizim çalışmamızda da adjuvan radyoterapi alanların genel ($p=0,015$) ve hastaliksız sağ kalım süreleri ($p=0,01$) almayanlara göre daha kısa bulunmuştur. Bunun nedeni adjuvan radyoterapi alması gereken hastaların daha ileri evre ve muhtemelen cerrahi sınır ve N2 pozitifliği olan hastalar olması ve radyoterapi, kemoterapi gibi iki farklı modalite kullanıldığında tedavi toksisitesinin artması nedeniyle artan mortalite olabilir.

Çalışmamızdaki neoadjuvan kemoterapiye cevap oranla-

rı ve opere olabilen hasta yüzdesi diğer birçok çalışmaya göre düşüktür. Neoadjuvan tedavi alan 47 hastanın hepsi evre III olgular olup, genel sağ kalım açısından primer opere olan evre III hastalarla karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı sağ kalım farkı saptanmaması fakat mediastinal evresi gerileyip opere olabilen 11 hastanın sağ kalım sürelerinin opere olamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunması diğer bir çok neoadjuvan çalışma verisi ile uyumludur.¹⁷⁻¹⁸

Tümör çapı CALGB9633 çalışmasının subgrup analizinde analizinde hem HS hem de GS açısından anlamlı bulunmuş. Daha sonra vasküler invazyon ve tümör çapı birlikte birçok çalışmada hem HS hem de GS artışı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹⁻²¹ Göğüs duvarı invazyonu genellikle evre 3 hastalarda çalışılmış ve Chiappetta M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invazyon derinliğinin sağ kalıma etkisi bulunmuştur.²² Bu çalışmada da tümörün patolojik prognostik özellikleri değerlendirildiğinde, hem HS hem de GS açısından önemli olan prognostik faktörler T faktörü, göğüs duvarı invazyonu ve vasküler invazyondur. Ayrıca vasküler invazyonun da uzak metastaz ile anlamlı ilişkisinin bulunması çalışma sonuçlarımız açısından önemlidir. Çalışmamız retrospektif ve vaka sayısı kısıtlı tek merkezli bir çalışmadır. Neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin yararının evrelere göre gösterilebilmesi için pek çok randomize kontrollü çalışma yapılmış ve yapılagelmektedir. Bu çalışma bizim tek merkez verilerimizi göstermesi ve evrensel verilere uygunluğu konfirme etmemiz açısından önemlidir.

SONUÇ

Çalışmamızda adjuvan kemoterapinin evre I ve II hastalarda HS ve GS açısından anlamlı yararı bulunmamıştır. Evre III olgularda ise adjuvan kemoterapi ile HS ve GS sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış sağlandığı saptanmıştır.

Neoadjuvan tedavi verilen hastaları aynı evredeki primer cerrahi yapılan olgular ile karşılaştırdığımızda anlamlı

sağkalım süresi farkı bulunmamıştır; fakat neoadjuvan tedaviye cevap verip opere olabilen yaklaşık dörtte bir vaka opere olamayan diğer vakalara göre anlamlı sağkalım artışı gözlenmiştir.

Tümörlerin vasküler invazyon yapmış olması, tümör boyutunun büyük olması ve göğüs duvarı invazyonu olması prognozu kötü yönde etkileyen patolojik özellikler olarak saptanmıştır. Vasküler invazyonun tümörlerin uzak metastaz riskini arttıran bir faktör olduğu bulunmuştur.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi modaliteleri günden güne ilerlemekte olup farklı noktalara ışık tutacak daha büyük çalışmalar sürmektedir.

Etik Kurul Onayı

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (09/05/2011 tarihli 183890 sayı numaralı)

Kaynaklar

1. Midhun DE, Lilenbaum RC, Schild SE, Vora SR et al. Overview to Initial Treatment and Prognosis of Lung Cancer /online available at <http://www.Up to Date com>. (the data uplo-aded on October 2019)
2. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales Larriba JL et al. Adjuvant Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Observation in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;7:719-27.
3. Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncology* 2018 Jan 16;16(1):8. doi: 10.1186/s12957-018-1313-x.
4. Arbour KC, Riely, GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA* 2019 Aug 27;322(8):764-774. doi: 10.1001/jama.2019.11058.
5. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis PM. Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer*. 2017 May;18(3):259-273.e8. doi: 10.1016/j.clc.2016.07.002
6. Timothy F Mott. Lung Cancer: Management. *FP Essent* 2018 Jan;464:27-30.
7. Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y, Koike T, Nishizawa N, Nagai K et al. A Randomised Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone for Completely Resected pN2 Non-small Cell Lung Cancer. (*JCOG9304*). *Lung Cancer* 2004;43:167-73.
8. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux, Higgins JP. (2015). Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, Mar 2015 2:CD011430. doi: 10.1002/14651858.CD011430.
9. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M et al. Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) Evaluating Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. *J Clin Onc* 2010;28:35-42.
10. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer *N Eng J Med* 2005;352:2589-97.
11. Drag-Zalesińska M., Sączko J., CHOROMAŃSKA A., Szewczyk A., Rembalkowska N., Kulbacka J., Rzechonek A. Cisplatin and vinorelbine-mediated electrochemotherapeutic approach against multidrug resistant small cell lung cancer (H69AR) in vitro. *Anticancer research*, 2019 Jul;39(7):3711-3718. doi: 10.21873/anticancer.13519.
12. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH et al. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared with Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;28:5043-51.
13. Wakeam E., Acuna SA., Leighl NB., Giuliani ME., Finlayson SRG., Varghese, TK., Darling GE. Surgery versus chemotherapy and radiotherapy for early and locally advanced small cell lung cancer: a propensity-matched analysis of survival. *Lung Cancer*. 2017 Jul;109:78-88. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.021.
14. National Comprehensive Cancer network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at http://www.nccn.org/professionals/physican_gls/f_guideline.asp (accessed May 12, 2009).
15. Burdett S., Ryzdzewska L., Tierney J., Fisher D., Parmar MK., Arriagada R., Le Pechoux C. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews* 2016 Oct 11;10(10):CD002142. doi: 10.1002/14651858.CD002142.pub4.
16. Brandt WS., Yan W., Leeman, JE., Tan KS., Park BJ., Adusumilli PS., Rimmer A. (2018). Postoperative radiotherapy for surgically resected ypN2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2018 Sep;106(3):848-855. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.064.
17. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C et al. Prognostic Factors Affecting Long-Term Outcomes in Patients with Resected Stage IIIA pN2 Non-small Cell Lung Cancer : 5-year Follow-up of a Phase II Study. *British J Cancer* 2006;94:1099-1106.
18. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK et al. Concurrent Cisplatin/Etoposide Plus Chest Radiotherapy Followed by Surgery for Stages IIIA (N2) and IIIB Non-small Cell Lung Cancer: Mature Results of Southwest Oncology Group Phase II Study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-92.
19. Schuchert MJ, Schumacher L, Kilic A, Close J, Landerneau JR, Pennathur A et al. Impact of Angiolymphatic and Pleural Invasion on Surgical Outcomes for Stage I NSCLC. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1059-65.
20. Hsu CP, Hsia JY, Chang GC, Chuang CY, Shai SE, Yang SS. Et al Surgical-pathologic factors affect long-term outcomes in stage IB (pT2 N0 M0) non-small cell lung cancer: A heterogeneous disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Aug;138(2):426-33. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.12.035.
21. Shimada Y, Saji H, Kato Y, Kudo Y, Maeda J, Yoshida K, Ohira T. The frequency and prognostic impact of pathological microscopic vascular invasion according to tumor size in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2016 Mar;149(3):775-85. doi: 10.1378/chest.15-0559.
22. Chiappetta M., Nachira D., Congedo MT., Meacci E., Porziella V., Margaritora S. Non-Small Cell Lung Cancer with Chest Wall Involvement: Integrated Treatment or Surgery Alone?. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Jun;67(4):299-305. doi: 10.1055/s-0038-1632363.

Bir Üniversite Hastanesine Gebelikte İlaç Kullanımı İçin Başvuran Gebelerin Değerlendirilmesi: Bir Olgu Serisi

Evaluation of Pregnant Women Who Applied to A University Hospital For Drug Use During Pregnancy: A Case Series

Kemal Gökhan Ulusoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Etilik, ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kemal Gökhan Ulusoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,

General Dr. Tevfik Sağlam Caddesi 06018 Etilik, Keçiören ANKARA

T: +90 533 663 57 85 E-mail : kemalgokhan.ulusoy@sbu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 01.07.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 02.09.2020

Orcid :

Kemal Gökhan Ulusoy <https://orcid.org/0000-0003-1786-2945>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):459-466) DOI: 10.31832/smj.762086

Öz

Amaç	Gebelikte ilaç kullanımı hem anne hem de fetus için olumsuz etkiler oluşturabilir. İlaç kullanımına bağlı teratojenite risk değerlendirmesi bu etkileri azaltmak için önemlidir. Bu çalışmada amacımız kliniğimize başvuran gebelerde en sık kullanılan ilaçları ve bunlara ait güncel bilgileri değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntem	Bu çalışmada 1 Ocak 2011- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalına ilaç kullanım öyküsüyle başvuran gebeler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm gebelerin bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanının tarafından gebeliği tıbbi olarak kanıtlanmıştır. Gebelikte kullanılan ilaçlar 'Anatomic Therapeutic Chemical' (ATC) sınıflandırılması kodlarına göre sınıflandırılmış, risk kategorisi olarak Amerika Birleşik Devletleri'nin Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kategorileri kullanılmıştır.
Bulgular	Çalışmada 109 gebe değerlendirilmiştir. Gebelerin ortalama yaşı 32 olup, %37,61'i 30-34 yaş aralığındadır. Gebelik sırasında en sık kullanılan ilaçlar kemoterapötikler (%13,02), antiinflamatuar ve romatizmal ilaçlar (%12,67), solunum sistemi ilaçları (%8,80), seks hormonları ve modülatörleri (%8,45) ve gastrointestinal sistem ilaçlarıdır (%7,04). FDA kategorilerine göre ise kullanılan ilaçların %49,3'ü 'C' kategorisinde, %22,5'i 'B' kategorisinde, %14,4'ü 'X' kategorisinde, %10,2'si 'D' kategorisinde ve %3,5'i 'A' kategorisinde yer almaktadır. Ayrıca gebelerin %64'ü birden fazla ilaç kullanmış ve ortalama ilaç kullanım sayısı 2,60'dır.
Sonuç	Gebeler teratojenite riski olan ilaçlara yüksek oranda maruz kalabilmektedir ve gerek ilaç reçete eden hekimlerin, gerekse ilacı kullanan doğurganlık çağındaki kadınların, kullanım öncesi mutlaka gebelik durumunu sorgulaması gerekmektedir. Gebelik durumunda ise ilaç seçiminin mümkün olan en az risk taşıyan gruptan yapılması önem arz etmektedir. Daha uygun bir risk değerlendirmesi için de mevcut sınıflandırma yeterli gözükmemektedir.
Anahtar Kelimeler	gebelik; ilaç güvenliği; teratojenler; risk değerlendirmesi

Abstract

Objective	Drug use in pregnancy can cause unfavorable effects on both mother and fetus. Drug use-related teratogenicity risk assessment is important to reduce these effects. In this study, our aim was to evaluate the most frequently used drugs and current information in pregnant women who applied to our clinic.
Materials and methods	In this study, pregnant women who applied to the Department of Medical Pharmacology between January 1st, 2011 and December 31st, 2016 were evaluated retrospectively. All pregnant women have been medically proven their pregnancy by a gynecologist and obstetrician. Drugs used during pregnancy are classified according to 'Anatomic Therapeutic Chemical' (ATC) codes and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) risk categories were used.
Results	109 pregnant women were evaluated in this study. The average age of pregnant women was 32, and 37.61% of them were between the ages of 30-34. The most frequently used drugs during pregnancy were chemotherapeutics (13.02%), anti-inflammatory and rheumatic drugs (12.67%), respiratory system drugs (8.80%), sex hormones and modulators (8.45%) and gastrointestinal drugs (7.04%). According to FDA categories; 49.3% of the drugs used were in the 'C', 22.5% in the 'B', 14.4% in the 'X', 10.2% in the 'D' and 3.5% are in the 'A' categories. In addition, 64% of pregnant women used more than one drug and the average number of drugs used was 2.60.
Conclusion	Pregnant women can be exposed to drugs with a high risk of teratogenicity, and both physicians prescribing drugs and women of childbearing age who use the drug must interrogate the pregnancy status before use. In case of pregnancy, it is important to choose the drug from the minimum risky group as possible. The current classification also does not seem sufficient for a more appropriate risk assessment.
Keywords	pregnancy; drug safety; teratogens; risk assessment

GİRİŞ

Gebelikte ilaç kullanımı hem gebe hem de fetüs üzerinde olumsuz etkiler oluşumuna neden olabilecek, fakat gerekli önemler alınarak riskin azaltılabileceği bir süreçtir. Günümüzde gebelerde ilaç kullanımı, sıklıkla gebenin hamile olduğunu bilmeden ilaç kullanması veya kronik kullanılan bir ilacın etkisi altındayken gebe kalması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanı sıra gebelik sırasında ortaya çıkan hastalıklara yönelik tedavi ihtiyacı da ilaç kullanımını gerektirebilmektedir. Üstelik bu hastalıkların tedavisinin gerçekleştirilmemesi hem annenin hem de bebeğinin sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir.¹ Gebelikte ilaç kullanımı sıklığı ülkeler arasında farklılıklar gösterebilse de farklı ülkelerde yapılan çalışmalar gebeliklerinde en az bir ilaç kullanan gebelerinin oranının %60 ile %81 arasında olabileceğini göstermektedir.²⁻⁴

İlaç etkinliği için yapılan klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler teratojenite riski açısından yetersizdir. Gebelerde klinik çalışma yapma olanağı etik nedenlerden dolayı çok sınırlı olduğundan, birçok ilaç için sadece deney hayvanı çalışmaları ile elde edilen bilgiler mevcuttur. Zamanla bu ilaçların ruhsatlandırılıp kullanılmaya başlamasıyla gebelerde de kullanım mümkün olmakta, retrospektif çalışmalarla bu kullanımlarda oluşan risk artışı değerlendirilebilmektedir. Bunun yanı sıra birçok durumda, hamilelik sırasında ilaç tedavisi ile ilgili kararlar, tedavinin etkinliği ve güvenliği hakkında kanıt dayalı bilgi olmadan verilmektedir. Fetal gelişim için zararlı olduğu kesin olarak bilinen ilaçlar olmakla birlikte, fetüse zararın değerlendirilmesine ilişkin kanıtlar ilaçların çoğu için halen yeterli değildir.

Hamilelikte kullanılan ilaçlar fetüs üzerinde birçok farklı olumsuz etkilere neden olabilir. Konjenital anomaliler ile ilgili kaygı, hamilelik sırasında ebeveyn üzerinde önemli bir stres faktörü olabilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından geliştirilen (1979) ve günümüzde ilaç kısa ürün bilgisinde (KÜB) yer alması zorunlu olan gebelik risk kategorileri (Tablo.1) her ne kadar ilaçlar hak-

kında bir fikir verse de risk değerlendirmesi açısından yeterli değildir.

Kategori	Açıklama
A	İnsanlarda yapılmış kontrollü çalışmalar mevcut; fetal risk yok.
B	İnsanlarda kontrollü çalışma yok; hayvan çalışmalarında fetal risk yok
C	İnsanlar ve hayvanlarda kontrollü çalışmalar yok ya da sadece hayvanlarda fetotoksik etkisi gösterilmiş; insanlarda fetal risk kanıtı yok.
D	İnsanlarda fetal risk oluşturduğuna dair kanıt mevcut; yarar-zarar oranına bakılarak kullanılmalı.
X	İnsanlarda ve hayvanlarda fetal anomaliye yol açtığı gösterilmiş; gebe kadında kullanımı yüksek riskli ve kontrendike.

* FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

Günümüzde bu sınıflama FDA tarafından değiştirilerek yeni bir kullanıma geçilse de ülkemizde halen kullanılmaktadır.⁵ FDA tarafından yeni yapılan düzenlemede risk özeti, klinik yönetim ve veriler başlıklarının yer almaktadır. Farklı branşlardan hekimler tarafından oluşturulan bu üç bölümlü tanımlamanın, klinik pratikte gebelerde ilaç kullanımı ya da maruziyetinde hekimlere daha iyi yol göstereceği düşünülmektedir (Tablo 2.). Mevcut sınıflandırma günümüzde gerek gebelerde ilaç reçete eden hekimler, gerekse de diğer sağlık çalışanları ve hastalarda ilaçların potansiyel teratojenitesi hakkında en önemli bilgi kaynağıdır. Fakat risk analizi için daha uygun olan yol, gebenin ilaç kullanımı hakkında mevcut teratojenite bilgi servisleri veya konunun uzmanı farmakoloji uzmanlarına yönlendirilmesidir. İlgili birimler ilaç kullanımı ve olası teratojenite riskleri açısından daha doğru ve yol gösterici analizler yapabilmektedir.

Bu çalışmada amacımız, anabilim dalımızda uzun yıllardır verilmekte olan gebelikte ilaç kullanımı danışmanlık hizmeti kapsamında, 2011-2016 yılları arasında tarafımıza başvuran gebelerde bir değerlendirme yapmaktır. Gebelerin kullandığı ilaçları sınıflandırmak ve sık kulla-

nılan ilaç ve ilaç gruplarının spesifik ve potansiyel teratojenik etkileri hakkında güncel bilgileri gözden geçirmek, bunun yanı sıra gebelikte ilaç kullanımı hakkında sağlık çalışanlarına yol göstermektir.

Tablo.2 FDA* 'ın İlaçların Gebelikte Kullanımına Yönelik Etiketleme Kuralında Yer Alacak Bilgiler				
Genel Riskler	Bilgi	Riskler	Klinik Değerlendirmeler	Arka Plan Verileri
Arka plan riskine ilişkin ifadenin dâhil edilmesi Bilimsel olarak kabul edilebilir hamilelik kayıtları hakkında iletişim bilgileri		Fetal Risk Özeti İnsanlardaki gelişimsel anomalilerle ilgili risk değerlendirilmesi ve diğer ilgili riskler İnsan verileriyle artan risk tespit edilirse, bir açıklama dahil edilecektir. Veriler ilacın sistemik olarak absorbe edilmediğini gösteriyorsa, maternal kullanımın fetal maruziyetle sonuçlanmasının beklenmediğine dair bir açıklama eklenir. İlaç sistematik olarak emildiğinde, risk beyanları veri türüne (insan veya hayvan) göre bölünür ve ilk önce insan çalışmalarından elde edilen bulgular sunulur.	Erken gebelikte yanlışlıkla maruz kalmasına ilişkin açıklama veya mevcut veri yoktur. Tedavi edilmeyen hastalıkta gebe veya fetüs için bilinen herhangi bir riskin açıklaması. Hamilelik sırasında doz ayarlamaları. Gebelikte ilacın tek başına veya artan maternal yan etkileri. İlacın doz, zamanlama ve tedavi süresinin gebelikteki etkileri. Olası yenidoğan komplikasyonları ve gerekli müdahaleler. İlaç potansiyel olarak intrapartum sırasında kullanılıyorsa, FDA onaylı bir endikasyon olmasa bile, kadın, fetüs veya yenidoğan üzerindeki etkiler hakkında bilgi dahil edilecektir; doğum eylemi süresi; müdahale ihtiyacı ve çocuk üzerindeki uzun vadeli potansiyel etkiler dahil olmak üzere komplikasyon riski.	Çalışma türü, dozu, süresi, zamanlaması ve fetal anomaliler veya diğer yan etkiler dâhil sonuçları dahil edilmeli. Önce olumlu ve olumsuz etkiler, denek sayısı ve çalışma süresi dâhil olmak üzere insan verileri sunulur. Hayvan çalışması, dâhil olan türleri ve dozların insan dozu eşdeğerlerine yeniden hesaplanmasını içerir.

* FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında 2011-2016 yılları arasında gebeliğinin herhangi bir haftasında ilaç kullanım öyküsü ile başvuran gebelerde yürütülmüş olan bir olgu serisidir. Çalışmaya dahil edilen tüm gebeler bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanının tarafından gebeliği tıbbi olarak kanıtlanmış ve son adet tarihinden itibaren en az bir ilaç kullanımı öyküsü bulunan ve bu sebepten Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalına konsültasyon amacıyla yönlendirilen gebelerdir. İlaç kullanım öyküsü ile başvuran gebeler retrospektif olarak incelendi. Kullanılan ilaçlar hastanın beyanına göre düzenlenmiş konsültasyon raporlarına göre değerlendirildi. Değerlendirilen hastaların kullanmış oldukları ilaçlar ATC (Anatomic Therapeutic Chemical- Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar) kodlarına göre gruplandırıldı ve ülkemizde ilaç kısa ürün bilgisinde (KÜB) bulunan FDA sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Gebelerin kullandıkları farklı tür ilaç sayıları ve bunların grupları da ayrıca değerlendirildi. Gebelerin demografik bilgileri ve gebeliğin kaçınıcı haftasında ilaç kullandıkları da değerlendirmeye alınarak, trimesterlere göre sınıflandırıldı. Bazı ilaçların birden fazla kategoriye girebilmesi nedeniyle, ilaç gebeliğin hangi döneminde kullanıldıysa o döneme özgü FDA sınıflaması belirlendi. Çalışmada gebelerin yaş ortalaması, yaş gruplarına göre dağılımı ve ilaç grupları da değerlendirildi. Hastaların yaşları, son adet tarihleri, ultrasonografik olarak gebelik dönemleri, kullandıkları ilaçlar kliniğimizde kullanılan kayıt sisteminden alındı. Çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirildi.

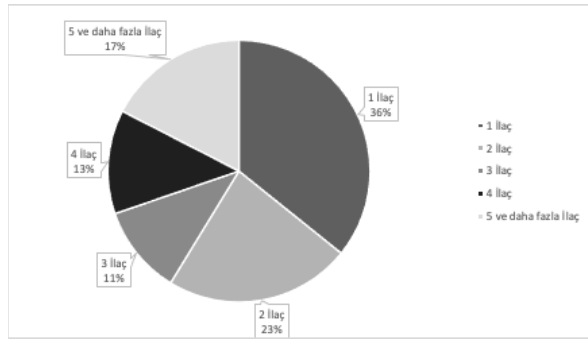
BULGULAR

Çalışmada kliniğimize bu süreçte başvuran toplam 112 gebenin değerlendirilmesi yapıldı. Fakat bunların 2 tanesi emzirmede ilaç danışmanlığı, 1 tanesi de paternal ilaç kullanımı nedeniyle olduğu için çalışmaya dâhil edilmedi. Daha önce belirtildiği üzere çalışmaya dâhil olan tüm gebeler bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yönlendirilmiş ve bire bir yüz yüze görüşme gerçekleştirilen gebelerdir. Değerlendirilen gebelerin %37,61'i 30-34

yaş aralığı içerisinde ve ortalama yaş 32'dir (Tablo.2).

Gebelerin Yaş Grupları	Gebe Sayısı	%
20-24 yaş	5	4,58
25-29 yaş	30	27,52
30-34 yaş	41	37,61
35-39 yaş	22	20,18
40-45 yaş	11	10,09
Toplam	109	100

Gebelerin %64,22'si birden fazla ilaç kullanmıştır, sadece tek bir ilaç kullanan gebelerin oranı ise %36'dır (Şekil.1).



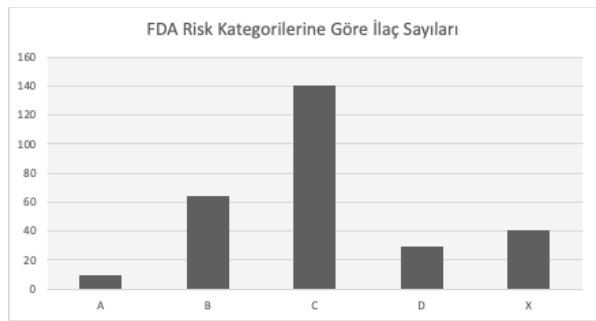
Şekil 1. Çalışmada yer alan gebelerin kullandıkları ilaç sayılarına göre yüzdeleri.

Gebelerin kullandığı toplam ilaç sayısı 284'tür. En sık kullanılan ilaç grupları ATC sınıflandırılmasına göre; kemoterapötik ilaçlar 37 (%13,02), antiinflatuvar ve romatizmal ilaçlar 36 (%12,67), solunum sistemi ilaçları 25 (%8,80), seks hormonları ve modülatörleri 24 (%8,45) ve gastrointestinal sistem ilaçlarıdır 20 (%7,04) (Tablo.3).

Tablo 3. Çalışmada gebelerin kullandığı ilaçların gruplarına göre dağılımı ve oranı

İlaç Grubu	Sayısı ve Oranı
Kemoterapötik İlaçlar	37 (%13,02)
Anti İnflamatuvar ve Romatizmal İlaçlar	36 (%12,67)
Solunum Sistemi İlaçları	25 (%8,80)
Seks hormonları ve modülatörleri	24 (%8,45)
Gastrointestinal Sistem İlaçları	20 (%7,04)
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	19 (%6,69)
Antidepresan İlaçlar	19 (%6,69)
Sistemik Hormon Preparatları	19 (%6,69)
Analjezikler	14 (%4,92)
Antineoplastik ve İmmunomodülatör İlaçlar	13 (%4,57)
Dermatolojik Preparatlar	8 (%2,81)
Kan ve Kan Yapıcı Preparatlar	8 (%2,81)
Antiparaziter İlaçlar	7 (%2,46)
Antipsikotik İlaçlar	6 (%2,14)
Diyabet İlaçları	5 (%1,76)
Antiepileptikler	4 (%1,40)
Diğer	20 (%7,04)

Gebelerin kullandığı ilaçların %49,3'ü FDA sınıflamasına göre 'C' kategorisinde, %22,5'i 'B' kategorisinde, %14,4'ü 'X' kategorisinde, %10,2'si 'D' kategorisinde ve %3,5'i 'A' kategorisinde yer almaktadır (Şekil.2). Özellikle teratojenite açısından riskli olan D ve X gruplarındaki ilaçların oranı %24,6 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 2. Gebelerin kullandıkları ilaçların Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) risk kategorilerine göre dağılımı.

İlaç kullanımlarının gebelik dönemlerine göre incelendiğinde, ilk trimesterde ilaç kullanan gebelerin oranı %90,8 olurken, ikinci trimester %7,3 ve 3.trimester ise %1,8 olarak bulunmuştur. Kullanılan ilaçların FDA kategorilerine ve trimesterlere göre dağılımı da Tablo.4'te sunulmuştur.

KATEGORİ	İlaç Sayısı	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
A	10	10	-	-
B	64	60	4	-
C	140	125	13	2
D	29	27	2	-
X	41	35	6	-

* FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

TARTIŞMA

Gebelikte kullanılan ilaçlar gerek fetüs gerekse de anne üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğinden, üzerinde hassasiyetle durulması gereken bir konudur. Konjenital anomalilerin önlenmesi ve gebelikte ilaç kullanımında potansiyel zararların azaltılabilmesi için doğru ve uygun bir risk analizi yapılması gerekmektedir. Günümüzde bu değerlendirmeyi yapabilecek merkez ve uzman sayısı az olmakla birlikte, hekim ve diğer sağlık çalışanlarının konu hakkındaki bilgileri sınırlıdır. Bu çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda gebelikte sık kullanılan ve maruz kalınan ilaçlar ve bunların potansiyel riskleri hakkında güncel bilgiler tüm sağlık çalışanlarına konu hakkında fikir verme açısından değerlidir.

Her ne kadar FDA gebelik risk kategorileri konu hakkından bir fikir oluştursa da bu bilgiler daha çok ilacın gebelikte kullanılıp kullanılmayacağıyla ilgili olup, ilacı kullanmış olanlarda meydana gelen risk artışını ortaya koymaktan uzaktır.

Çalışmada değerlendirilen gebelerin ortalama yaşı 32 olup, yaklaşık %38'i 30-34 yaş aralığındadır. Ülkemizde bu periyotta annenin doğumdaki ortalama yaşı 27,4 ile 28,6

arasında olduğu göz önüne alınırsa bize başvuran gebelerin yaşlarının ortalamadan yüksek olduğu, bunun nedeninin de kliniğimize başvuran gebelerin sosyo-ekonomik durumundan kaynaklandığı düşünülebilir.⁶ Ayrıca gebelerin yaklaşık %65'inin birden fazla ilaç kullandığı görülmüş olup ortalama ilaç kullanım sayısı 2,60'dır. Birden fazla ilaç kullanan gebelerdeki ilaç türlerine baktığımızda, bunların sıklıkla gebedeki ilaç kullanımını gerektiren klinik durumdan kaynaklandığı görülmektedir. Birlikte kullanılan ilaçlar her hangi bir sınıflandırmaya uymamakla birlikte tamamen gebedeki klinik durumu düzeltmeye yönelik tedavileri içermektedir. Bu durum hem risk artışı açısından hem de polifarmasi ve ilaç etkileşmeleri açısından da önemlidir. Yapılan çalışmalar benzer şekilde kadınların hamilelik sırasında ortalama 2.6 ilaç kullandığını ifade etmektedir ve bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.³

Gebelerin ilaç kullanım periyotları incelendiğinde büyük çoğunluğunun (%90,8) gebeliğin ilk trimesterinde olduğu görülmektedir ve daha önceki çalışmalara da uygunluk göstermektedir. Bu kullanımların büyük çoğunluğu, kadınların hamile olduklarını fark etmeden önce, hamileliğin ilk haftalarında aldıkları ilaçlardan kaynaklanmaktadır.⁷ Bizim çalışmamızda da yüz yüze yaptığımız görüşmelerde bu tip bir kullanımın ön planda olduğunu desteklemektedir, öyle ki ilk trimester içinde kullanılan ilaçların %53,2'si ilk 6 haftalık periyod içerisinde kalmaktadır. İkinci ve üçüncü trimesterde ilaç kullanımları sırasıyla %7,3 ve %1,8'dir. Orandaki bu düşüklük gerek gebelerin bu konuda daha bilinçli olması gerekse de gebeliğin bu periyodundaki ilaç kullanımlarının genellikle mutlak gereklilik arz etmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda en çok kullanılan ilaç grubunun kemoterapötik ilaçlar olduğu görüldü (%13,02). Ülkemizde en çok reçete edilen ilaç gruplarının başında kemoterapötikler yer aldığından dolayı bu sonucun beklenebilir olduğu söylenebilir. Gebelikte üriner sistem ve üst solunum yolu enfeksiyonları gibi sık görülen enfeksiyonların tedavisin-

de kullanılan, beta-laktamlar, vankomisin, nitrofurantoin, metronidazol, klindamisin ve fosfomisin gibi antibiyotiklerin genellikle güvenli ve etkili olduğu düşünülmektedir.⁸ Fakat aminoglikozidler, tetrasiklinler ve florokinolonların gebelerde kullanımı sakıncalıdır. Aminoglikozitler plasentadan geçer ve özellikle hamileliğin ilk trimesterinde kullanımı fetal toksisiteye neden olabilir.⁹ Florokinolonlar her ne kadar 'C' kategorisinde yer alsalar da fetüste böbrek toksisitesi, kardiyak defektler ve santral sinir sistemi toksisitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.^{10,11} Ayrıca deney hayvanlarında iskelet ve kıkırdak anomalilerine de neden olabilmektedir.⁹ Gebelikte kullanımı sakıncalı olan bir diğer antibiyotik grubu da tetrasiklinlerdir. Çocukluk çağına da kullanılmayan tetrasiklinler, özellikle 2. trimesterde plasentadan geçerek fetüste kalsiyumu bağlamak suretiyle kemik ve dişlerde kalıcı renk değişikliğine neden olabilir.⁹ Özellikle gebeliğin 5.haftasından itibaren tetrasiklin kullanımı kontraendikedir. Tüm bu spesifik teratojenik etkilerin yanı sıra gebelikte glomerüler filtrasyon hızında, toplam vücut hacminde ve kalp debisine artış gibi değişikliklerden dolayı, antibiyotik kullanımında daha dikkatli olunması ve doz ayarlaması gerekebilir.⁸

Diğer sık kullanılan ilaç grubu olan non-steroidal anti-inflamatuvar (NSAI) ve romatizmal ilaçlar yine gebelik dışında da sık reçete edilen ilaçlardandır. Bu ilaçlar gebelerde ateş, ağrı ve inflamasyonu tedavi etmek için sıklıkla kullanılırlar. Bunun yanı sıra soğuk algınlığı tedavisinde kullanılan anti-gribal ilaçların muhteviyatında da bulunabilirler. Düşük ve malformasyon riskinin artması, erken gebelikte NSAI ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Yanı sıra gebeliğin 30. haftasından sonra NSAI ilaç kullanımı fetal duktus arteriyozus erken kapanması ve oligohidramnios riski ile de ilişkilidir. Ayrıca prenatal NSAI ilaç maruziyeti sonrasında beyin, böbrek, akciğer, iskelet, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemleri de etkileyen fetal ve neonatal advers etkiler de bildirilmiştir.¹² Özellikle diklofenak kullanımı ile gebelik ve doğum sonrası maternal vajinal kanama ilişkilendirilmiştir.¹³ Bu olumsuz etkilerden dolayı NSAI ilaçlar mutlak endike olmadıkları durumlarda,

özellikle son trimesterde, kullanılmamalıdır. Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak daha güvenli olan parasetamol tercih edilmelidir.

Çalışmamızda gebelerde sık kullanılan bir başka ilaç grubu 'X' kategorisinde yer alan seks hormon preparatlarıdır. Bu gruba dahil olan kombine oral kontraseptif ilaçlar sıklıkla gebeliğin farkına varılmadığı periyotta gebeliği önlemek amacıyla kullanılırken, progesteron preparatları ise sekonder amenore tedavisinde menstürasyonu indüklemek amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle adet düzensizliği olan gebelerin adet görmemesini gebeliğe bağlamayıp bu amaçla medroksiprogesteron asetat ve noretisteron gibi ajanları kullanması sıklıkla karşılaştığımız bir durumdur. Her ne kadar bu grup ilaçlar gebelikte mutlak kullanılmaması gereken ilaçlar olsa da yapılan çalışmalarda bu tarz kullanımların teratojenite riskinde bir artış oluşturmadığı gösterilmiştir.¹⁴ Sadece bazı yayınlarda hipospadias riskinde artışa neden olabileceği belirtilmektedir fakat kontrasepsiyon amacıyla progesterin kullanımı artmış risk ile ilişkili bulunmamıştır.¹⁵ Özellikle konu hakkında yeterli bilgisi olmayan hekimler 'X' grubu bu tür ilaçların kullanımı sonrası, yanlış potansiyel teratojenik etki nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasını tavsiye edebilmektedir.

Solunum sistemi ilaçları da normal popülasyonda olduğu gibi gebelerde de sık kullanılan bir ilaç grubudur. Soğuk algınlığı için kullanılan kombine preparatlar içerisindeki etken maddeler ele alındığında kısa süreli kullanımda genellikle ciddi bir teratojenite riski taşımamaktadır.¹⁶ Fakat kullanımı gereken hallerde analjezik içeriği ibuprofen ve asetilsalisilik asit yerine parasetamol olanlar tercih edilmelidir. Bu grupta yer alan antihistaminik ilaçların yine gebelikte önemli teratojenik etkileri yoktur. Yapılan geniş çaplı bir meta analiz sonucu antihistaminikler artmış majör malformasyon riski veya diğer olumsuz fetal sonuçlar ile ilişkili bulunmamıştır.¹⁷ Astım ilaçları içerisinde yer alan steroidler yapılan bazı vaka kontrol çalışmalarının meta-analizinde orofasiyal yarıklarla ilişkilendirilse de, ancak bu risk artışı son zamanlarda yapılan büyük bir kohort çalış-

mada doğrulanmamıştır.¹⁸⁻¹⁹ Bu olası riskler, ciddi astım akut alevlenmesi sonucu oluşabilecek maternal veya fetal mortaliteyi de içeren potansiyel risklerinden daha az olacağından, hamilelik sırasında şiddetli astımın tedavisi için oral kortikosteroidler kullanılabilir. ²⁰ İnhalasyon bronkodilatörler bazı çalışmalarda çeşitli anomalilerle ilişkilendirilmiştir.²¹ Erken gebelikte astım ilaçları kullanan kadınlarda doğan bebeklerde konjenital malformasyon riski çok az artmaktadır. Fakat bu artışın astım hastalığına ya da kullanılan ilaçlara bağlı olup olmadığı belirsizdir.²²

Antidepresan ilaçlar gebelikte kullanımları ile ilgili oldukça çelişkili durumlar olan bir ilaç grubudur. Klinik depresyon gebelikte %10-15 sıklıkla ortaya çıkmaktadır.²³ Bizim çalışmamızda ise ilaç kullanan gebelerin yaklaşık %7'si gebeliğinin en az bir kısmında antidepresan kullandığını ifade etmiştir. Erken dönem gebelikte seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), özellikle sertralin ve sitalopram kullanan kadınların çocuklarında septal kalp defektlerinin prevalansının arttığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.²⁴ Fakat daha sonra yayınlanan bazı editoryal yazılarda belirtildiği gibi, bunun "ciddi bir endişe mi yoksa boşuna bir telaş mı" olduğu konusunda ciddi tartışmalar devam etmektedir.²⁵ Sonrasında büyük bir popülasyonda yapılan kohort çalışmasının sonuçları, SSRI'ların kardiyak malformasyon riskinde önemli bir artış oluşturmadığını göstermektedir.²⁶ Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derlemede ise gebelikte antidepresan kullanımının düşük doğum ağırlığı, nörogelişimsel ve nörodavranışsal sonuçlar üzerindeki zararlı etkisini gösteren kanıtların yetersiz olduğu ve konu hakkında daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.²⁷ Bu çalışmaların en önemli kısıtlıklarından birisi de risk artışının karşılaştırıldığı gruplarda, antidepresan kullanan gebelerle depresyon tanısı alıp ilaç kullanmayanların değil, normal gebelerin karşılaştırılması olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, gebe kadınların bilerek ya da bilmeyerek kullanmış olduğu ilaçların yaklaşık %75'inin, insanlarda gebelik esnasında

kullanım güvenliliği tam olarak belli olmayan ve/veya insanlar ve hayvanlarda potansiyel teratojenik risk taşıyan ilaçlar olduğunu göstermektedir. Bu sebepten dolayı gerek ilaç reçete eden hekimlerin gerekse ilacı kullanan doğurganlık çağındaki kadınların, kullanım öncesi mutlaka gebe olup olmadığının sorgulanması gerekmektedir. Gebelik durumunda ise ilaç seçiminin mümkün olan en az risk taşıyan gruptan yapılması önem arz etmektedir. İlaç maruziyeti durumunda ise, mümkünse konunun uzmanı bir farmakolog veya teratojenite danışma servisi tarafından; kullanılan ilaç, kullanım süresi, kullanım dozu, kullanım periyodu ve ilave riskler gibi tüm parametreler göz önüne alınarak risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirilmenin ışığında gebeliğin sürdürülmesi, olası sonuçlar açısından gebeliğin nasıl takip edileceği konularında gebenin bilgilendirilmesi de oldukça önem taşımaktadır. Konuyla ilgili bir başka husus ise, mevcut risk değerlendirilmesinin yapılmasına olanak veren FDA sınıflandırmasının yeterli güvenliğe sahip olmayışıdır.⁵ Dolayısıyla riski ve güvenliği daha iyi ortaya koyabilecek yeni bir sınıflandırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma; Helsinki Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol.* 2004;191:398–407. doi: 10.1016/j.ajog.2004.04.025
2. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HEK, De Jong-Van Den Berg LTW. Drug Prescription Patterns Before, During and After Pregnancy for Chronic, Occasional and Pregnancy-Related Drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006;113(5):559-68. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00927.x
3. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029
4. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;17(4(2)):e004365. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004365
5. Kaplan YC, Can H, Demir Ö, Karadaş B, Yılmaz I, Temiz TK. İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişiminde yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2014;18(4):195-8. doi:10.15511/tahd.14.04195
6. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30710>, Erişim Tarihi: 22/06/2020.
7. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; a point to ponder!. *Indian J Pharm Sci.* 2009;71(1):1-7. doi:10.4103/0250-474X.51941
8. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015;35(11):1052–62. doi:10.1002/phar.1649
9. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2017.
10. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;11 978– 85. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.188
11. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowsnell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD007855. doi: 10.1002/14651858.CD007855.pub2
12. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy: Impact on the Fetus and Newbor. *Current Drug Metabolism* (2012) 13: 474-90. doi:10.2174/138920012800166607
13. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013;120(8):948-59. doi:10.1111/1471-0528.12192
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Progesterone Supplementation During the Luteal Phase and in Early Pregnancy in the Treatment of Infertility: An Educational Bulletin *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S150-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.064
15. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ. Maternal Progestin Intake and Risk of Hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(10):957-62. doi: 10.1001/archpedi.159.10.957
16. Erebara A, Bozzo P, Einarson A, Koren G. Treating the common cold during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2008;54(5):687-9
17. Eitel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2017;40(2):121-32. doi: 10.1007/s40264-016-0479-9
18. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiologic studies. *Teratology.* 2000;62:385-92. Doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z
19. Hyiid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and the risk of orofacial clefts. *CMAJ.* 2011;183:796-804. doi: 10.1503/cmaj.101063
20. Namazy J, M Schatz. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(1):1-7. doi: 10.18176/jiacci.0001
21. Lin S, Munstie JP, Herdt-Losavio ML, Druschel CM, Campbell K, Brownmeet ML, et al. Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics.* 2012;129(2):e317-e324. doi:10.1542/peds.2010-2660
22. Källén B, Olausson PO. Use of Anti-Asthmatic Drugs During Pregnancy. 3. Congenital Malformations in the Infants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(4):383-8. doi:10.1007/s00228-006-0259-z
23. Evans J, Heron J, Francomb H, Oke S, Golding J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ.* 2001;323(7307):257-60. doi: 10.1136/bmj.323.7307.257
24. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ.* 2009;339:b3569. doi:10.1136/bmj.b3569
25. Greene MF. Teratogenicity of SSRIs--serious concern or much ado about little. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2732-3. doi:10.1056/NEJMe078079
26. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2397–407. doi:10.1056/NEJMoa1312828
27. Prady SL, Hanlon I, Fraser LK, Mikocka-Walus A. A systematic review of maternal antidepressant use in pregnancy and short- and long-term offspring's outcomes. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(2):127-40. doi:10.1007/s00737-017-0780-3

Serebral Venöz Trombozlu Hastalarda Manyetik Rezonans Görüntüleme Skoru ile Glasgow Koma Skoru Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Relationship Between Magnetic Resonans Score and Glasgow Coma Scale in Patients with Cerebral Venous Thrombosis

Aylin Güneşli Yetişken¹, Anıl Tanburoğlu², Ahmet Onur Keskin², Halil İbrahim Süner³

¹ Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana/Türkiye

² Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana/Türkiye

³ Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Aylin Güneşli Yetişken

Dadaloğlu Mahallesi, 2591 sokak. No: 4/A 01250 Yüreğir Adana/Türkiye

T: +90 533 388 02 21 E-mail: aylingunesli@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.07.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 04.09.2020

Orcid :

Aylin Güneşli Yetişken <https://orcid.org/0000-0002-8337-6905>

Anıl Tanburoğlu <https://orcid.org/0000-0001-9627-3502>

Ahmet Onur Keskin <https://orcid.org/0000-0002-2942-323X>

Halil İbrahim Süner <https://orcid.org/0000-0002-5927-8611>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):467-473) DOI: 10.31832/smj.769495

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı serebral venöz trombozlu (SVT) hastalarda radyolojik görüntüleme ile klinik şiddetin tahmin edilip edilemeyeceğini araştırmaktır. Bu amaçla SVT tanısı konulan hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) skoru ile Glasgow koma skorları (GKS) arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.
Gereç ve Yöntem	Çalışma geriye dönük olarak planlandı. 1 Ocak 2013-31 Aralık 2019 tarihleri arasında SVT tanısı konulan hastaların kayıtları incelendi. Semptom başlangıcından sonraki ilk 5 gün akut, 5-15 gün subakut ve 15 gün sonrası kronik SVT olarak kabul edildi. Tüm hastaların MRG skoru ve GKS'leri kaydedildi ve aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon olup olmadığı araştırıldı.
Bulgular	Çalışmaya 47 akut, 26 subakut ve 19 kronik olmak üzere toplam 92 SVT'li hasta alındı. Akut gruptaki hastalarda median GKS 13 (çeyreklikler arası değişim (ÇAD)=3), subakut grupta 15 (ÇAD=3) ve kronik grupta ise 15 (ÇAD=1) olarak bulundu. MRG skoru akut SVT grubunda 6 (ÇAD=3), subakut grupta 3 (ÇAD=2,25), kronik grupta ise 3 (ÇAD=1) olarak bulundu. Üç grup arasında hem GKS hem de MRG skoru yönünden istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,001 ve p<0,001, sırasıyla). Akut grubun MRG skoru ile GKS arasında negatif yönlü korelasyon vardı (r=-0,72, p<0,001), subakut ve kronik gruplarda ise anlamlı korelasyon saptanmadı (r=-0,17, p=0,405 ve r=0,272, p=0,260, sırasıyla).
Sonuç	Çalışmamızın sonuçlarına göre akut SVT'li hastalarda MRG skoru kliniğin şiddeti hakkında bilgi verebilir.
Anahtar Kelimeler	Venöz tromboz; manyetik rezonans görüntüleme; Glasgow koma skoru; venografi

Abstract

Objective	The aim of this study is to investigate whether clinical severity can be predicted by radiological imaging in patients with cerebral venous thrombosis (CVT). For this purpose, it was investigated whether there is a relationship between magnetic resonance imaging (MRI) score and Glasgow coma scale (GCS) in patients diagnosed with CVT.
Materials and methods	The study was planned as retrospectively. The records of patients diagnosed with CVT between January 1, 2013 and December 31, 2019 were examined. The patients were divided into 3 groups according to time to after onset of symptoms (first 5 days acute, 5-15 days subacute and >15 days chronic). MRI score and GCS of all patients were recorded and it was investigated whether there was a statistically significant correlation between them.
Results	A total of 92 patients with SVT were included into the study (47 acute, 26 subacute and 19 chronic). It was found that in the acute group median GCS 13 (interquartile range (IQR)=3), in the subacute group 15 (IQR=3) and in the chronic group 15 (IQR=1). Similarly it was found that in the acute group median MRG score 6 (IQR=6), in the subacute group 3 (IQR=2.25) and in the chronic group 3 (IQR=1). There was a statistically significant difference between the three groups in terms of both GCS and MRI score (p=0.001 and p<0.001, respectively). A negative correlation was observed between the MRI score and GCS in the acute group (r=-0.72, p<0.001) on the other hand there was no statistically significant correlation between MRI score and GCS in subacute and chronic groups (r=-0.17, p=0.405 ve r=0.272, p=0.260, respectively).
Conclusion	According to the results of our study, the MRI score in patients with acute SVT can provide information about the severity of the clinic.
Keywords	Venous thrombosis; magnetic resonance imaging; Glasgow coma scale; Phlebography

GİRİŞ

Dural venöz sinüsün veya serebral venlerin trombozu genel olarak serebral venöz trombozlar (SVT) olarak adlandırılır. SVT'ler arteriyel stroktan daha az görülür ve klinik olarak arteriyel stroktan oldukça farklıdır. Daha çok genç kadınları etkiler ve nadiren klasik strok bulgularına neden olur.^{1,2} SVT'lerin epidemiyolojisini araştıran çalışma sayısı literatürde oldukça kısıtlıdır. Yapılan çalışmaların çoğu daha çok düşük gelire sahip geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerde yapılmıştır. Yüksek gelir grubuna sahip ülkelerden Hollanda'da yapılan bir çalışmada 31-50 yaş aralığındaki tüm bireyler için risk 1,32/100000/yıl, kadınlar için ise 2,78/100000/yıl olarak bulunmuştur.³ SVT'lerin etiolojisinde birçok risk faktörü suçlanmıştır, oral kontrasepsiyon, hormon replasman tedavisi, gebelik, obezite, anemi, trombofili, kanser varlığı, enfeksiyon varlığı, inflamatuvar hastalıklar, kemoterapi tedavisi başlıca tanımlanmış olan risk faktörleridir.⁴⁻⁵ SVT farklı klinik şekillerde karşımıza çıkabilmesine rağmen en sık görülen klinik semptom ve bulgular %87 baş ağrısı, %28 bulantı ve kusma, %24 nöbet, %27 görme alanı defekti, %18 diğer fokal nörolojik defisitler ve kranial sinir felci %18 olarak bulunmuştur.⁵

Acil durumlarda SVT'yi teşhis etmek zor olabilir. SVT'ye tanı koydurtacak veya dışlayacak klinik bir skorlama veya laboratuvar parametresi henüz mevcut değildir. Eğer klinik olarak SVT'den şüpheleniliyor ise nörogörüntüleme geciktirilmeden yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayeneye ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans venografi (MRV) tanı için çoğunlukla yeterlidir.

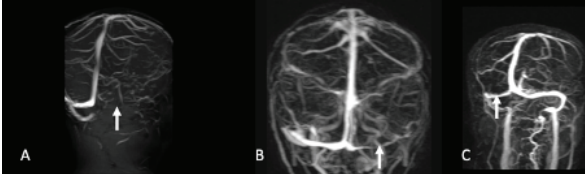
SVT hastalarında radyolojik görüntüleme'deki venöz trombozun yaygınlığı ile klinik bulguların şiddetinin korele olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı SVT tanısı konulan hastalarda MRG skoru ile Glasgow koma skoru (GSK) arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma geriyedönük, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı. 1 Ocak 2013-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji ve Beyin Cerrahisi polikliniklerinde SVT tanısı konulan hastaların kayıtları incelendi. SVT tanısı anamnez, fizik muayene, MRG ve MRV görüntülerinde tipik bulguların olması ile konuldu. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, laboratuvar bulguları, MRG'de parankim lezyonu olup olmaması ve MRV'de tromboze olan venöz segmentleri kaydedildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların genel fizik ve nörolojik muayeneleri kaydedildi. Bilinç Glasgow koma skalası ile değerlendirildi. Papil ödem varlığı, kranial sinir felci, fokal zayıflık, tendon refleksi ve koordinasyon testlerinin sonuçları kaydedildi. Hastalarda semptom başlangıç zamanı ve hastaneye başvuru zamanı arasındaki süre kayıt altına alındı. Semptom başlangıcından sonraki ilk 5 gün akut, 5-15 gün subakut ve 15 gün sonrası kronik SVT olarak yorumlandı. Tüm hastaların ek olarak MRG skoru ile GKS'leri hesaplanarak kaydedildi ve aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon olup olmadığı değerlendirildi.

Radyolojik görüntüleme'de Temmuz 2017 tarihine kadar 1.5T MR (Magnetom Avanto; Siemens, Erlangen, Germany) cihazı ve Temmuz 2017'den günümüze kadar ise 3T MR (Magnetom SKYRA Siemens, Erlangen, Germany) cihazı kullanıldı. Tüm olgularda T1A (TR (ms): 500, TE (ms): 11, voxel size: 0.7X0.7X0.4, slice thickness: 4mm, time of acquisition:1, FOV: 220) aksiyel ve sagittal, T2A (TR (ms): 4500, TE (ms): 105, voxel size: 0.5X0.5X4.0, slice thickness: 4 mm, time of acquisition: 1, FOV: 230) aksiyel ve koronal, SWI (TR (ms): 27, TE (ms): 20, voxel size: 0.9X0.9X1.5, slice thickness: 1.5mm, time of acquisition: 1, FOV:220) ve DWI (TR (ms): 6200, TE (ms): 62-97, voxel size: 1.4X1.4X4.0, slice thickness: 4 mm, time of acquisition: 1-1, FOV:230) sekanslarına ek olarak 2D TOF (TR (ms): 27, TE (ms): 7.20, voxel size: 1X1X3, slice thickness: 3 mm, time of acquisition: 1, FOV: 250), faz kontrast venografi ve kontrastlı MRV (TR (ms): 3.12, TE (ms):

1.12, voxel size: 0.5X0.5X1, slice thickness: 1 mm, time of acquisition: 1, FOV: 280) görüntüleri alındı. Bu görüntüler deneyimli bir nöroradyolog tarafından değerlendirildi ve SVT için belirlenmiş olan tipik bulguların varlığında SVT tanısı kesinleştirildi. Şekil 1-A'da 2D TOF, MRV görüntüsünde sol transvers ve sigmoid sinüsde akut trombose bağlı dolum defekti, şekil 1-B'de kontrastlı MRV'de sol transvers ve sigmoid sinüsde subakut trombüse bağlı kalibrasyon kaybı ve şekil 1-C'de ise kontrastlı MRV'de kısmen rekanalize olmuş, sağ transvers sinüs yerleşimli kronik trombüs görüntüsü gösterilmiştir.



Şekil-1: Şekil 1-A'da 2D, time of flight (TOF), manyetik rezonans venografi (MRV) görüntüsünde sol transvers ve sigmoid sinüsde akut trombose bağlı dolum defekti, 1-B'de kontrastlı MRV'de sol transvers ve sigmoid sinüsde subakut trombüse bağlı kalibrasyon kaybı ve 1-C'de ise kontrastlı MRV'de kısmen rekanalize olmuş, sağ transvers sinüs yerleşimli kronik trombüs görüntüsü gösterilmiştir.

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: 20/220, onay tarihi 09/06/2020) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklendi. Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Manyetik rezonans görüntüleme skorlaması

MRG skorlaması, kontrastlı MRV'de gözlenen pıhtının, serebral ven ve sinüslerdeki dağılımının derecesine göre hesaplandı. Bu skorlamaya göre; sagittal sinüsde tromboz gözlenmesi 3 puan, diğer sinüslerde tromboz görülmesi ise her bir sinüs için 1 puan olarak kabul edildi. Ek olarak her bir internal serebral ven ve Galen veni içinde tromboz görülmesi 1 puan olarak alındı.⁶⁻⁷ Her bir hasta için toplam skor hesaplanarak kaydedildi.

Çalışma dışı bırakma kriterleri

Travmatik beyin hasarı ve buna bağlı SVT gelişenler, intrakraniyal neoplazi, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, vasküler malformasyon, tanı sırasında antikoagülan ilaç kullanım öyküsü, eş zamanlı arteriyel tromboz bulunması, karaciğer yetmezliği, renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği bulunanlar, MRV'si olmayan hastalar, görüntüleri net olarak değerlendirilemeyen hastalar, tedaviyi ret ederek kendi isteği ile hastaneden ayrılanlar, <18 yaş altı çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel analiz

Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise ortanca ve çeyreklikler arası değişim (ÇAD) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler mutlak değer ve yüzde ile belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Kruskal Wallis testi ile değerlendirilirken, normal dağılıma uyanlar tek yön ANOVA testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizi Spearman testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 21 programında yapıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 21.0, SSPS Inc., Chicago, IL, USA). P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 47 akut, 26 subakut ve 19 kronik olmak üzere toplam 92 SVT tanısı konulan hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların bazal klinik, demografik ve laboratuvar değerleri tablo-1'de özetlenmiştir. SVT'nin alt tiplerine göre GKS değerleri ve MRG skoru değerleri şekil-2'de özetlenmiştir. Buna göre akut gruptaki hastaların median GKS 13 (ÇAD=3), subakut gruptakilerin 15 (ÇAD=3) ve kronik gruptakilerin ise 15 (ÇAD=1) olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlemlendi (p=0,001). GKS yönünden hem subakut, hem de kronik

grup ile akut grup arasında istatistiksel anlamlı fark var iken ($p<0,05$), subakut ve kronik gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). MRG skoru akut SVT grubunda median 6 (ÇAD=3), subakut grupta 3 (ÇAD=2,25), kronik grupta ise 3 (ÇAD=1) olarak bulundu. Benzer olarak 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). MRG skoru yönünden hem subakut hem de kronik grup ile akut grup arasında istatistiksel anlamlı

fark var iken ($p<0,05$), subakut ve kronik gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). MRG skoru ile GKS arasındaki korelasyon incelendiğinde akut grubun MRG skoru ile GKS arasında negatif yönlü korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,72$, $p<0,001$), subakut ve kronik gruplarda ise anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,17$, $p=0,405$ ve $r=0,272$, $p=0,260$, sırasıyla). Gruplardaki MRG skoru ve GKS arasındaki korelasyon analizi tablo-2'de özetlenmiştir.

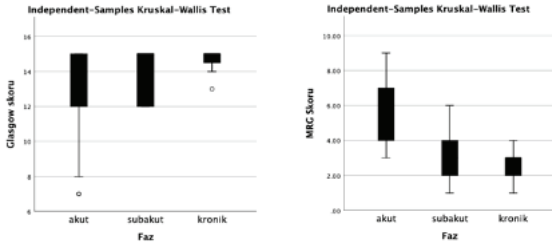
Tablo-1. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, bazal laboratuvar değerleri, klinik özellikleri ve bu değerlerin akut, subakut ve kronik gruplar arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Akut (n=47)	Subakut (n=26)	Kronik (n=19)	p
Yaş (yıl), ortalama±SS	40,19±17,02	45,46±10,58	43,79±21,54	0,400
Kadın cinsiyet, n (%)	31 (65,95)	18 (69,23)	10 (52,63)	0,483
Hemoglobin (gr/dL), ortalama±SS	12,03±1,79	12,32±2,07	11,73±1,81	0,583
Beyaz küre (/mm ³), ortalama±SS	9602±3496	8028±2713	10275±4529	0,082
Trombosit (100/mm ³)	284 (EKD=71, EBD=594, ÇAD=147)	259 (EKD=117, EBD=573, ÇAD=80)	269 (EKD=120, EBD=673, ÇAD=147)	0,796
YDL (mg/dL), ortalama±SS	45,89±8,58	43,88±6,15	46,58±11,89	0,536
DDL (mg/dL), ortalama±SS	120,77±31,53	122,77±33,03	122,32±29,85	0,962
TG (mg/dL), ortalama±SS	135,28±64,67	142,81±53,96	132,21±47,42	0,810
TK (mg/dL), ortalama±SS	189,02±41,46	197,5±35,16	214,79±80,41	0,176
CRP (mg/dL)	10 (EKD=2, EBD=143, ÇAD=24)	6 (EKD=1, EBD=67, ÇAD=8)	7 (EKD=1, EBD=112, ÇAD=19)	0,363
Nöbet, n (%)	31 (65,95)	8 (30,76)	5 (26,31)	0,002
Baş ağrısı, n (%)	41 (87,23)	18 (69,23)	14 (78,94)	0,151
Papil ödemi, n (%)	16 (34,04)	5 (19,23)	5 (26,31)	0,395
Fokal defisit, n (%)	15 (34,04)	6 (23,07)	5 (26,31)	0,708
Glasgow koma skoru	13 (EKD=7, EBD=15, ÇAD=3)	15 (EKD=12, EBD=15, ÇAD=3)*	15 (EKD=13, EBD=15, ÇAD=1)**	0,001
MRG skoru	6 (EKD=3, EBD=9, ÇAD=3)	3 (EKD=1, EBD=6, ÇAD=2,25)*	3 (EKD=1, EBD=4, ÇAD=1)**	<0,001

* P değeri akut grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı ($<0,05$), ancak kronik grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdır ($>0,05$), ** P değeri akut grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı ($<0,05$), ancak subakut grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdır ($>0,05$), CRP: C-reaktif protein, ÇAD: Çeyreklikler arası değişim, DDL: Düşük dansiteli lipoprotein, EBD: En büyük değer, EKD: En küçük değer, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SS: Standart sapma, TG: Trigliserit, TK: Toplam kolesterol, YDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Tablo-2. Serebral venöz trombozun akut, subakut ve kronik alt tiplerine göre manyetik rezonans görüntüleme skoru ile Glasgow koma skoru arasındaki korelasyon

Hasta grupları	r	p
Akut (n=47)	-0,72	<0,001
Subakut (n=26)	-0,17	0,405
Kronik (n=19)	0,272	0,260



Şekil-2: Serebral venöz trombozun alt tiplerine göre Glasgow koma skoru değerleri ile manyetik rezonans görüntüleme skoru değerleri ve bunların karşılaştırılması

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre akut SVT ile başvuran hastaların MRG skoru ile GKS'leri arasında korelasyon olabilirken, subakut ve kronik hastalarda ise anlamlı bir korelasyon olmayabilir. Bu sonuçlara göre MRG'nin akut SVT'li hastalarda kliniğin şiddeti hakkında bilgi verebileceği düşünülebilir.

SVT'li hastalarda klinik prezentasyon oldukça geniş bir aralıkta olabilir. Bu hastalarda klinik asemptomatik olabileceği gibi koma ve ölüme kadar değişebilir. Tüm bunların yanında baş ağrısı en sık görülen semptomdur ve yapılan geniş ölçekli çalışmalarda %90'a varan oranlarda görülebilir.⁸ SVT'nin lokalizasyonu ve kliniği arasındaki ilişki ise karmaşık olabilir ve her hastada farklı gözlemlenebilir. Kalita ve arkadaşlarının 160 SVT'li hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada parankim lezyonu olanlarda MRG skorunun 2'nin üzerinde olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine bu çalışmada süperfisiyal venöz sistem trombozları epileptik nöbet, papil ödemi ve frontal lob lezyonları ile birlikte gösterirken, superiyor sagittal sinüs trombozları ise frontal ve temporal lezyonlar ile korelasyon göstermiştir. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda MRG skorunun klinik ile anlamlı korelasyon göstermediği sonucuna varmışlardır.⁷ Yine bu çalışmanın sonucunda papilödemi ile MRG skoru arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Yazarlar bu durumu venöz drenaj ve konjesyonun bozulması sonucu artan intrakranial basınç ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır.⁷ Zubkov ve arkadaşlarının 56 hastada yaptıkları

bir başka çalışmada MRG skorunun parankim lezyonunu gösterip göstermediği araştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların 19'unda (%34) parankim lezyonu saptanmıştır. MRG skoru 1,9 un altında olan hiçbir hastada parankim lezyonu gözlenmez iken, 3,1 üstü olanlarda parankim lezyonu gözlenmiştir. Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre MRG skoru yaş, cinsiyet ve trombotik evre ile ilişkili bulunmaz iken, parankim lezyonu varlığı ile ilişkili bulunmuştur.⁶ Bergui ve arkadaşlarının 26 hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise dural sinüslerde trombozun yaygınlığı ve yeri ile beyin parankimindeki lezyonların yeri ve yaygınlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yine bu çalışmanın sonucunda kortikal ve medullar damar trombozları ile parankim lezyonları arasında açık bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonucunda yazarlar SVT'nin birçok durumda iyi tolere edilebildiğini, kortikal ve medullar tutulumun ise daha kötü klinik sonuçlar ile beraber olabileceğini vurgulamışlardır.⁹ SVT'li hastalarda klinik, arteryel trombozlara göre nispeten daha iyi seyredebilir. Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, ileri yaş, derin venöz sistemin trombozu, intraserebral hemoraji, malignite ve enfeksiyon varlığı kötü klinik sonuçlar ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁻¹² 1144 hastalık geniş ölçekli bir çalışmada SVT hastalarının başvurusunda %47 akut, %34 subakut ve %19 kronik başlangıçlı olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada en sık başvuru semptomu ise baş ağrısı olmuştur (%87). Bizim çalışmamızdaki veriler bu yönüyle literatür ile uyumludur.¹³

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğu için klinik olarak daha kötü durumda olan, dolayısı ile daha düşük GKS olan hasta sayısı azdır. Sonuçlar bu nedenle etkilenmiş olabilir. Daha fazla sayıda hasta içeren ve hastaların klinik durumlarının daha homojen olarak dağıldığı popülasyonlarda bu sonuçları doğrulamak gerekebilir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı MRG skoru için venografinin zorunlu olması ve dolayısıyla sadece venografi içeren hastaları dahil etmemizdir. Venografisi olmayan hastalar-

da bu sonuçların doğrulanması gerekebilir. Çalışmamız geriye dönüktür, ileriye dönük ve uzun takip süreli çalışmalar ile sonuçların doğrulanması gerekebilir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre akut SVT ile başvuran hastaların MRG skoru ile GKS arasında korelasyon olabilirken, subakut ve kronik hastalarda ise anlamlı bir korelasyon olmayabilir. Bu sonuçlara göre akut SVT'li hastalarda MRG kliniğinin şiddeti hakkında bilgi verebilir.

Çıkar çatışması

Yazarlar bu makale ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını deklare ederler.

Finansal destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almamışlardır.

Teşekkürler

Bildirilmedi

Etik onayı

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: 20/220, onay tarihi 09/06/2020) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklendi. Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ramrakhiani N, Sharma DK, Dubey R, Gupta P, Sharma A, Sharma KK. Clinical Profile, Risk Factors and Outcomes in Patients with Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Study from Western India. *J Assoc Physicians India* 2019;67:49-53.
2. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:74.
3. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012;43:3375-3377.
4. Green M, Styles T, Russell T, Sada C, Jallow E, Stewart J, et al. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res* 2018;169:15-22.
5. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, et al. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:1848-1857.
6. Zubkov AY, McBane RD, Brown RD, Rabinstein AA. Brain lesions in cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke* 2009;40:1509-1511.
7. Kalita J, Singh VK, Jain N, Misra UK, Kumar S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Score and its Correlation with Clinical and MRI Findings. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:104324.
8. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13:555-565.
9. Bergui M, Bradac GB, Daniele D. Brain lesions due to cerebral venous thrombosis do not correlate with sinus involvement. *Neuroradiology* 1999;41:419-424.
10. Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V, Misra UK. Cerebral venous sinus thrombosis from a tertiary care teaching hospital in India. *Neurologist* 2016;21:35-38.
11. Narayan D, Kaul S, Ravishankar K, Suryaprabha T, Bandaru VCSS, Mridula KR et al. Risk factors, clinical profile, and long-term outcome of 428 patients of cerebral sinus venous thrombosis: insights from Nizam's Institute Venous Stroke Registry, Hyderabad (India). *Neurol India* 2012;60:154-159.
12. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-1192.
13. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, et al. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:1848-1857.

Oosit In Vitro Maturasyonunda Fosfatidilinositol 4,5- Bifosfat (PIP2) Kullanımının Etkisi

The Effect of Phosphatidylinositol 4,5-Biphosphate (PIP2) on In Vitro Maturation Process of Oocytes

Filiz Tepeköy

Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Filiz Tepeköy

Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

T: +90 212 709 45 28 / 5215 E-mail : filiztepekoy@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 03.09.2020

Orcid :

Filiz Tepeköy <https://orcid.org/0000-0003-1901-3787>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):474-483) DOI: 10.31832/smj.728050

 z

Amaç	Hücresel protein dengesi üzerinde etkili olduğu bilinen fosfatidilinositol 4,5- bifosfat (PIP2)'nin, 8-13 yaş aralığındaki sığır oositlerinin in vitro maturasyon (IVM) sistemine farklı konsantrasyonlarda eklenmesinin, farklı IVM sürelerinde oosit canlılığı ve olgunlaşması üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Mezbahada kesimi gerçekleşen sığırardan elde edilen ovaryumlardan aspire edilen kumulus oosit komplekslerinden kumulus hücrelerinin mekanik olarak uzaklaştırılmasıyla soyulan oositler IVM medyumuna içerisine alınarak 6 saat ve 24 saat süreyle kültüre edilmiştir. IVM medyumuna içerisine 0,1�M (P1), 0,5 �M (P2), 1 �M (P3) ve 5 �M (P4) konsantrasyonlarda PIP2 eklenmiştir. Kültür sürecinin sonunda tüm gruplardaki 1. mayoz bölünmeyi tamamlayabilen olgunlaşmış oositlerin, olgunlaşmamış ancak canlılığını korumuş oositlerin ve �l� oositlerin oranları belirlenmiştir.
Bulgular	6 saatlik IVM sonrasında en yüksek olgunlaşma oranının P1 grubunda olduğu, �l� oosit oranının ise P4 grubunda en yüksek olduğu belirlenmiştir. 24 saatlik IVM sonrasında da en yüksek olgunlaşma oranı P1 grubunda görülmüş, P4 grubunda �l� oosit oranının en fazla, P1 grubunda ise en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır.
Sonuç	PIP2'nin düşük konsantrasyonlarda IVM medyumuna eklenmesi oosit olgunlaşma ve sağ kalım oranlarını artırmaktadır.
Anahtar Kelimeler	oosit; oosit toplama; in vitro oosit olgunlaştırma teknikleri; fosfatidilinositol 4,5-bifosfat

Abstract

Objective	The aim of the current study was to determine the effects of addition of different concentrations of phosphatidylinositol 4,5-biphosphate (PIP2), which is known to effect cellular protein balance, into the in vitro maturation (IVM) system of bovine oocytes between the ages of 8-13, in terms of oocyte viability and maturation rates at different times of IVM.
Materials and methods	Ovaries were harvested from the bovine that were sacrificed in a slaughterhouse. The cumulus oocyte complexes were aspirated from the ovaries and oocytes were denuded by mechanical detachment of cumulus cells. The oocytes were placed in the IVM medium and incubated for 6 and 24 hours. 0.1�M (P1), 0.5 �M (P2), 1 �M (P3) and 5 �M (P4) concentrations of PIP2 was added to the IVM medium. At the end of the culture period, rates of the matured oocytes that were able to complete the first meiotic division, the immature but viable oocytes and dead oocytes were determined in each group.
Results	After 6 hours of IVM, the highest maturation rate was seen in P1 group and the rate of dead oocytes was the highest in P4 group. After 24 hours of IVM, the highest maturation rate was also seen in P1 group and the rate of dead oocytes was determined to be the highest in P4 and lowest in P1 groups.
Conclusion	The addition of PIP2 at low concentrations to the IVM medium, increases the maturation and viability rates of the oocytes.
Keywords	oocytes; oocyte collection; in vitro oocyte maturation techniques; phosphatidylinositol 4,5-biphosphate

GİRİŞ

Oosit maturasyonu (olgunlaşması), I. mayoz bölünmenin profaz aşamasının diploten evresinde bekleyen, germinal vezikül (GV) oosit olarak adlandırılan oositlerin, germinal vezikül yıkımının ardından I. mayoz bölünmeyi tamamlayarak II. mayoz bölünmenin metafaz aşamasına (MII) kadar ilerlediği süreci kapsar.¹ İnfertilite tedavisinde uygulanan yardımcı üreme teknolojilerinden (YÜT) biri olan in vitro maturasyon (IVM), GV aşamadaki olgunlaşmamış oositlerin uygun kültür koşullarında MII aşamaya kadar olgunlaştırılması ve fertilizasyona hazır hale getirilmesidir. IVM, folikül aktivasyonu ve ovulasyon indüksiyonu sonrasında çok az oosit elde edilebilen hastalar için iyi bir seçenektir. Ayrıca, IVM yöntemi sırasında, hastaya hormon indüksiyonu yapılmadığından, hormon tedavisine hassasiyet gösteren polikistik over sendromu (POS) ve ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) olan hastalarda kullanılmaktadır.² IVM yöntemi infertil popülasyonun potansiyelini yaş ve cinsel olgunluktan bağımsız olarak geliştirebilir.³ Bu nedenle IVM, kültür koşullarının daha kaliteli oosit geliştirmek üzere optimize edilmesi ile döllenme ve embriyonik gelişim potansiyeli yüksek oositlerin gelişimi için ideal bir yöntemdir.

YÜT uygulamaları sırasında elde edilen oositlerden yaklaşık %15'inin olgunlaşmamış olduğu belirlenmiştir.⁴ IVM ile elde edilen oositlerin olgunlaşma oranı, doğal siklus ile elde edilenlere göre oldukça düşüktür. Bunun nedeninin IVM protokollerinin en uygun şekilde gerçekleşmemiş olması veya toplanan oositlerin içsel etkenlerinin olgunlaşma için yetersiz kalması olduğu düşünülmektedir.⁵ Mevcut protokoller ile oldukça düşük olan IVM oranları, maternal yaşın ilerlemesi ile birlikte belirgin bir şekilde azalmaktadır.⁶ Memelilerde doğurganlık ve fizyolojik yaş ters orantılıdır.⁷ Yaş ile ilişkili üremede gerçekleşen gerileme çok etkenlidir ve büyük ölçüde mevcut oosit sayısındaki azalmaya bağlıdır;⁸ ancak azalmış memeli doğurganlığı aynı zamanda oosit kalitesi ve oositin gelişimsel potansiyeli ile de ilişkilidir.⁷ Maternal yaşın artışı ile birlikte oosit kalitesi düşmektedir.⁹ Düşük oosit kalitesinin potansiyel nedenleri

azalmış ooplazma kalitesi, mitokondriyal bozukluklar ve mayoz anomalileridir.⁷ Yaş ile bağlantılı olarak oositte yer alan organellerin yapısal ve işlevsel açıdan bozulması, oosit kalitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir.^{10,11}

Stres koşulları ve fizyolojik dengesizlikler protein katlanmasına neden olur ve hücrel protein dengesini (proteostazis) bozarlar.^{12,13} Hücre içinde yanlış katlanmış proteinlerin organize bir şekilde aktif olarak ayrılması için protein dengesini koruyucu stratejiler gereklidir.¹⁴ Çözünebilir yanlış katlanmış proteinlerin uzaklaştırılması hücredeki sitotoksik etkilerini ortadan kaldırabilir.^{15,16} *C.elegans* oositlerinde yapılan çalışmalar, oosit sitoplazmasında biriken protein agregatlarının mayoz bölünmede hatalara neden olabildiğini göstermiştir.¹⁷ Protein agregatlarının oluşumunun önlenmesi ve oluşan agregatların ortadan kaldırılması için vakuolar tip adenozin trifosfat (V-ATPaz) proton pompalarının sağlayacağı asiditeye ihtiyaç duyulmaktadır.¹⁸ Protein kinaz C (PKC) aktivatörlerinin hormon bağımlı ya da hormon bağımsız yollar aracılığı ile V-ATPaz proton pompalarını aktive ettiği daha önce farklı hücrelerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{19,20} Ayrıca fosfatidilinositol 4,5- bifosfat (PIP2)'in da V-ATPaz proton pompalarında domain etkileşimini stabilize ederek V-ATPaz pompasını aktive ettiği bilinmektedir.²¹

Hem fiziksel hem de etik nedenlere bağlı olarak genç ve yaşlı sağlıklı kadınlarda oosit kalitesinin karşılaştırılması güç olmaktadır. Bu nedenle oosit ile ilgili yapılan çalışmalarda hayvan modelleri kullanılması idealdir. Sığırların üreme periyodu (yaklaşık 13 yıl), rodentler de dahil olmak üzere diğer model hayvanlara göre daha uzundur²² ve insanlarınkine benzer foliküler dalgalanma, folikül seçimi, ovulasyon paterni ve yaşa bağlı hormonal değişiklik gösterirler.^{23,24} Ayrıca, mezbahada kesimi yapılan sığırlardan alınan ovaryumlardan kolaylıkla oosit elde edilebilmektedir. Bu nedenle insanlarda üreme yaşlanması çalışmaları için, sığırların iyi bir hayvan modeli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı, V-ATPaz aktivasyonu sağlayarak

hücrel asiditeyi artırdığı bilinen PIP2'nin, 8-13 yaş aralığındaki yaşlı sığır oositlerinin IVM kültür ortamına farklı doz ve sürelerle eklenmesinin oosit canlılığı ve olgunlaşması üzerindeki etkisinin belirlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, mezbahada kesimi yapılan sığırlardan elde edilen ovaryumlardan toplanan oositlere deneysel araştırma yöntemleri uygulanarak laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiştir.

Sığır ovaryum eldesi

Sığır ovaryum eldesi, İstanbul'da yer alan Narmanlar ET kombinasında veteriner hekim kontrolü altında yapılan kesimlerin hemen ardından gerçekleştirilmiştir. Yaş aralıkları 8 ile 13 arasında değişen yaşlı sığırlardan alınan ovaryumlar, 38,50C'ye ısıtılmış fosfat tamponlu tuz (PBS) çözeltisi içeren, sıcaklığı koruyan termoslar içerisine aktarılmıştır. Bu şekilde sıcaklığı muhafaza edilen ovaryumların laboratuvara transferi yaklaşık 2 saat içerisinde sağlanmıştır.

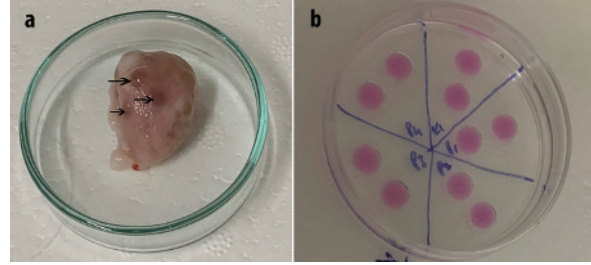
Ovaryumlardan oosit eldesi

Oositler, sığır ovaryum foliküllerinden (Şekil-1a) 18G iğne yardımı ile aspire edilmiş, enjektöre folikül sıvısı ile birlikte çekilen kumulus-oosit kompleksleri medyum içeren cam petri kaplarına aktarılmıştır. Oosit toplama medyum olarak, amfoterisin B (2.5 mg/ml), penisilin-streptomisin (50 mg/ml) destekli, HEPES içeren M199 medyumuna kullanılmıştır. Oositler, IVM medyumuna içeren damlacıklar içerisine aktarılmadan önce stereomikroskop altında kumulus hücreleri ağız pipeti yardımıyla mekanik olarak uzaklaştırılmıştır.

In vitro matürasyon (IVM)

GV aşamadaki oositler, piruvat (0,25 mM), glukoz (5,5 mM), penisilin/streptomisin (%1), FCS (%10), LH (75 mIU/ml), FSH (75 mIU/ml), östradiol (1 µg/ml), ITS (%1) destekli L-Glutamin içeren M199 medyumuna aktarılmıştır. Polistiren steril petri kapları içerisinde 38,50C'de

6 saat ve 24 saat sürelerle inkübasyon gerçekleştirilmiştir (Şekil-1b).



Şekil-1: a) Folikül aspirasyonu öncesi sığır ovaryumunun genel görünümü. Ok: Ovaryum folikülleri b) In vitro matürasyon (IVM) medyumuna içeren polistiren steril petri kapları. Kontrol: Fosfatidilinositol 4,5- bifosfat (PIP2) içermeyen medyum. P1: 0,1µM PIP2 içerir. P2: 0,5 µM PIP2 içerir. P3: 1 µM PIP2 içerir. P4: 5 µM PIP2 içerir.

IVM sürecinde PIP2 uygulaması

V-ATPaz aktivasyonu sağlayarak hücrel asiditeyi artırdığı bilinen PIP2, sığır oositlerine uygulanan IVM medyumuna içermeye 0,1µM (P1), 0,5 µM (P2), 1 µM (P3) ve 5 µM (P4) konsantrasyonlarda eklenmiştir. Kontrol grubunda (K) yer alan oositlerin IVM medyumuna PIP2 eklemesi yapılmamıştır. IVM sürecinin 6. ve 24. saatlerinde tüm gruplara ait oositler invert mikroskop altında gözlemlenmiş, olgunlaşmamış (polar cisimcik atılımı gerçekleşmeyen ve MII aşamasından önceki aşamalarda bulunan), olgunlaşmış (polar cisimcik atılımını tamamlamış ve MII aşamasında bulunan) ve canlılığını koruyamayan oosit sayıları belirlenmiştir. Bu deneyler, mezbahadan 3 farklı günde alınan örnekler ile 3 kez tekrar edilmiştir. 3 farklı deneyden elde edilen oosit sayıları tüm gruplar için ayrı ayrı toplanarak elde edilen toplam oosit sayıları Tablo- 1'de belirtilmiştir. Her bir grupta yer alan (K, P1, P2, P3 ve P4) canlı - olgunlaşmamış, canlı - olgunlaşmış ve ölü oosit yüzdeleri belirlenmiştir (Tablo -1).

İstatistiksel analiz

K, P1, P2, P3 ve P4 gruplarında yer alan canlı - olgunlaşmamış, canlı - olgunlaşmış ve ölü oosit yüzdelerinin belirlenmesiyle elde edilen veriler Sigma Stat programı (Sigma

Stat for Windows, version 3.0, Jandel Scientific Corp., San Rafael, CA, USA) ile istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. Veriler “One-way ANOVA” Holm Sidak testi ile değerlendirilmiş, biyomedikal araştırmalarda çoklu karşılaştırma prosedürleri içerisinde yalın, güvenli ve güçlü bir yöntem olarak tanımlanması nedeniyle bu test tercih edilmiştir.²⁵ Uygulanan bu test ile canlı - olgunlaşmamış, canlı - olgunlaşmış ve ölü oosit oranları açısından tüm gruplar (K, P1, P2, P3 ve P4) birbirleri ile karşılaştırılmış ve istatis-

tiksel anlamlılık $p < 0,001$ olarak tanımlanmıştır. 6 saatlik IVM sonucu elde edilen canlı - olgunlaşmamış (Tablo-2), canlı - olgunlaşmış (Tablo-3) ve ölü (Tablo-4) oositlerin farklı gruplardaki oranlarının birbirleri ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri ilgili tablolarda belirtilmiştir. Aynı şekilde 24 saatlik IVM sonucu elde edilen canlı - olgunlaşmamış (Tablo-5), canlı - olgunlaşmış (Tablo-6) ve ölü (Tablo-7) oositlerin farklı gruplardaki oranlarının birbirleri ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri de

Tablo- 1: 6 saat ve 24 saatlik IVM sürecinin ardından kontrol (PIP2 içermeyen grup), P1 (0,1µM PIP2), P2 (0,5 µM PIP2), P3 (1 µM PIP2) ve P4 (5 µM PIP2) gruplarına ait canlı - olgunlaşmamış, canlı - olgunlaşmış ve ölü oosit sayıları ve yüzde oranları

	Canlı - olgunlaşmamış oositler		Canlı - olgunlaşmış oositler		Ölü oositler	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kontrol (6 saat)	19	48,71	0	0	20	51,28
Kontrol (24 saat)	5	12,82	1	2,56	33	84,61
P1 (6 saat)	11	35,48	2	6,45	18	58,06
P1 (24 saat)	8	25,80	3	9,67	20	64,51
P2 (6 saat)	14	28,00	1	2,00	35	70,00
P2 (24 saat)	9	18,00	1	2,00	40	80,00
P3 (6 saat)	16	36,36	0	0	28	63,63
P3 (24 saat)	8	18,18	0	0	36	81,81
P4 (6 saat)	2	4,16	0	0	46	95,83
P4 (24 saat)	0	0	0	0	48	100

Tablo- 2: 6 saatlik IVM sürecinin ardından kontrol (PIP2 içermeyen grup), P1 (0,1µM PIP2), P2 (0,5 µM PIP2), P3 (1 µM PIP2) ve P4 (5 µM PIP2) gruplarında yer alan canlı - olgunlaşmamış oosit yüzdelерinin “One-Way ANOVA” Holm Sidak yöntemi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

	Kontrol (6 saat)	P1 (6 saat)	P2 (6 saat)	P3 (6 saat)	P4 (6 saat)	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol (6 saat)	---	p=0,183	p=0,161	p=0,009	p<0,001	48,710	1,960
P1 (6 saat)	p=0,183	---	p=0,942	p=0,183	p<0,001	35,480	5,503
P2 (6 saat)	p=0,161	p=0,942	---	p=0,207	p<0,001	28,000	7,915
P3 (6 saat)	p=0,009	p=0,183	p=0,207	---	p<0,001	36,360	4,523
P4 (6 saat)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	---	4,160	0,528

Tablo- 3: 6 saatlik IVM sürecinin ardından kontrol (PIP2 içermeyen grup), P1 (0,1µM PIP2), P2 (0,5 µM PIP2), P3 (1 µM PIP2) ve P4 (5 µM PIP2) gruplarında yer alan canlı - olgunlaşmış oosit yüzdelерinin “One-Way ANOVA” Holm Sidak yöntemi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

	Kontrol (6 saat)	P1 (6 saat)	P2 (6 saat)	P3 (6 saat)	P4 (6 saat)	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol (6 saat)	---	p<0,001	p=0,056	p=1,000	p=1,000	0,000	0,000
P1 (6 saat)	p<0,001	---	p<0,001	p<0,001	p<0,001	6,450	3,769
P2 (6 saat)	p=0,056	p<0,001	---	p=0,056	p=0,056	2,000	1,508
P3 (6 saat)	p=1,000	p<0,001	p=0,056	---	p=1,000	0,000	0,000
P4 (6 saat)	p=1,000	p<0,001	p=0,056	p=1,000	---	0,000	0,000

Tablo- 4: 6 saatlik IVM sürecinin ardından kontrol (PIP2 içermeyen grup), P1 (0,1µM PIP2), P2 (0,5 µM PIP2), P3 (1 µM PIP2) ve P4 (5 µM PIP2) gruplarında yer alan ölü oosit yüzdelерinin “One-Way ANOVA” Holm Sidak yöntemi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

	Kontrol (6 saat)	P1 (6 saat)	P2 (6 saat)	P3 (6 saat)	P4 (6 saat)	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol (6 saat)	---	p=0,717	p=0,597	p=0,043	p<0,001	51,280	1,960
P1 (6 saat)	p=0,717	---	p=0,374	p=0,018	p<0,001	58,060	9,271
P2 (6 saat)	p=0,597	p=0,374	---	p=0,129	p<0,001	70,000	9,422
P3 (6 saat)	p=0,043	p=0,018	p=0,129	---	p<0,001	63,630	4,523
P4 (6 saat)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	---	95,830	0,528

Tablo- 5: 24 saatlik IVM sürecinin ardından kontrol (PIP2 içermeyen grup), P1 (0,1µM PIP2), P2 (0,5 µM PIP2), P3 (1 µM PIP2) ve P4 (5 µM PIP2) gruplarında yer alan canlı - olgunlaşmamış oosit yüzdelерinin “One-Way ANOVA” Holm Sidak yöntemi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

	Kontrol (24 saat)	P1 (24 saat)	P2 (24 saat)	P3 (24 saat)	P4 (24 saat)	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol (24 saat)	---	p=0,658	p=0,344	p=0,091	p<0,001	12,820	3,015
P1 (24 saat)	p=0,658	---	p=0,613	p=0,035	p<0,001	25,800	4,975
P2 (24 saat)	p=0,344	p=0,613	---	p=0,009	p<0,001	18,000	9,799
P3 (24 saat)	p=0,091	p=0,035	p=0,009	---	p<0,001	18,180	4,975
P4 (24 saat)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	---	0,000	0,000

Tablo- 6: 24 saatlik IVM sürecinin ardından kontrol (PIP2 içermeyen grup), P1 (0,1µM PIP2), P2 (0,5 µM PIP2), P3 (1 µM PIP2) ve P4 (5 µM PIP2) gruplarında yer alan canlı - olgunlaşmış oosit yüzdelерinin “One-Way ANOVA” Holm Sidak yöntemi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

	Kontrol (24 saat)	P1 (24 saat)	P2 (24 saat)	P3 (24 saat)	P4 (24 saat)	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol (24 saat)	---	p<0,001	p=0,749	p=0,114	p=0,114	2,560	1,884
P1 (24 saat)	p<0,001	---	p<0,001	p<0,001	p<0,001	9,670	5,653
P2 (24 saat)	p=0,749	p<0,001	---	p=0,204	p=0,204	2,000	1,508
P3 (24 saat)	p=0,114	p<0,001	p=0,204	---	p=1,000	0,000	0,000
P4 (24 saat)	p=0,114	p<0,001	p=0,204	p=1,000	---	0,000	0,000

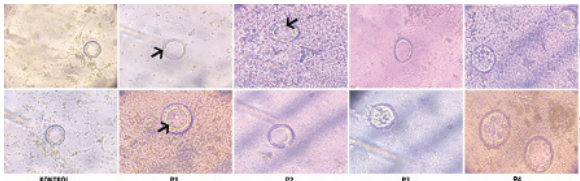
Tablo- 7: 24 saatlik IVM sürecinin ardından kontrol (PIP2 içermeyen grup), P1 (0,1µM PIP2), P2 (0,5 µM PIP2), P3 (1 µM PIP2) ve P4 (5 µM PIP2) gruplarında yer alan ölü oosit yüzdelерinin “One-Way ANOVA” Holm Sidak yöntemi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

	Kontrol (24 saat)	P1 (24 saat)	P2 (24 saat)	P3 (24 saat)	P4 (24 saat)	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol (24 saat)	---	p<0,001	p=0,013	p=0,962	p=0,127	84,610	1,206
P1 (24 saat)	p<0,001	---	p=0,350	p<0,001	p<0,001	64,510	10,628
P2 (24 saat)	p=0,013	p=0,350	---	p=0,014	p<0,001	80,000	11,307
P3 (24 saat)	p=0,962	p<0,001	p=0,014	---	p=0,116	81,810	4,975
P4 (24 saat)	p=0,127	p<0,001	p<0,001	p=0,116	---	100,000	0,000

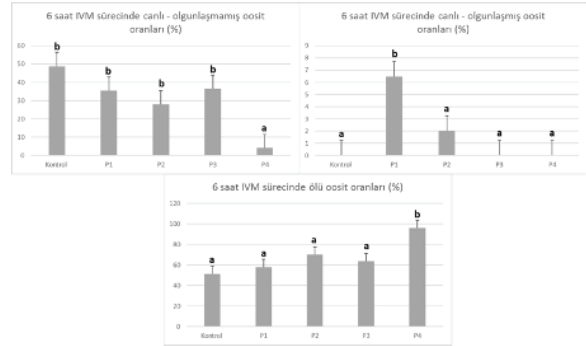
ilgili tablolarda belirtilmiştir.

BULGULAR

6 saatlik IVM sonucunda PIP2'nin farklı konsantrasyonlarının oosit canlılığı ve olgunlaşma oranlarına etkisi IVM'in 6. saati sonunda hiçbir grupta yer alan oositlerde partenogenetik aktivasyon gözlemlenmemiştir. Invert mikroskop altında incelenen oositlerden (Şekil-2), canlılığını koruyan ancak I. mayoz bölünmeyi tamamlayarak polar cisimcik atılımı gözlemlenmeyen, olgunlaşmamış oosit oranları kontrol grubunda %48,71 (n=19), P1 grubunda %35,48 (n=11), P2 grubunda %28,00 (n=14), P3 grubunda %36,36 (n=16) ve P4 grubunda %4,16 (n=2) olarak belirlenmiştir. Canlılığını koruyan ve 1. mayoz bölünmeyi tamamlayarak polar cisimcik atılımı gözlemlenen, MII aşamaya gelen olgun oositler, IVM'in 6. saatinin sonunda sadece P1 ve P2 gruplarında gözlemlenmiş ve olgunlaşma oranları sırasıyla %6,45 (n=2) ve %2,00 (n=1) olmuştur. P3 ve P4 gruplarında ise olgunlaşmış oosite rastlanmamıştır. Canlılığını koruyamayan oosit oranları ise kontrol grubunda %51,28 (n=20), P1 grubunda %58,06 (n=18), P2 grubunda %70,00 (n=35), P3 grubunda %63,63 (n=28) ve P4 grubunda %95,83 (n=46)'tür. (Şekil-3).



Şekil-2: In vitro maturasyon (IVM) medyumunda 6 ve 24 saat süreyle farklı konsantrasyonlarda PIP2 varlığında kültüre edilen oositlerin invert mikroskop görüntüleri. Ok: polar cisimcik. P1:0,1µM, P2:0,5µM P3:1µM P4:5µM Fosfatidilinositol 4,5- bifosfat (PIP2) içermektedir.

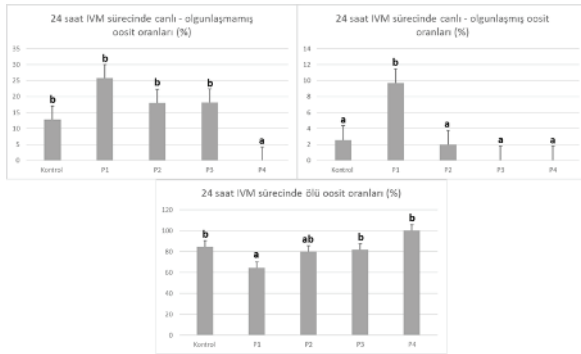


Şekil-3: In vitro maturasyon (IVM) uygulanan oositlerden 6 saat sonunda canlılığını koruyan ancak I. mayoz bölünmesini tamamlayarak, polar cisimcik oluşumu gözlemlenmeyen, olgunlaşmasını tamamlamamış (canlı - olgunlaşmamış), I. mayoz bölünmeyi tamamlayarak polar cisimcik atılımı görülen olgun (canlı - olgunlaşmış) ve ölü oosit oranlarını (%) gösteren grafikler. Farklı harfler istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (P < 0,001) (One way anova, Holm Sidak yöntemi). P1:0,1µM, P2:0,5µM P3:1µM P4:5µM Fosfatidilinositol 4,5- bifosfat (PIP2) içermektedir.

6 saatlik IVM süreci sonunda en yüksek olgunlaşma oranının 0,1µM PIP2 uygulanan P1 grubunda olduğu görülmüştür ve bu oran tüm diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001) (Tablo- 3). Canlılığını koruyamayan oositlerin oranının en yüksek olduğu grup ise 5µM PIP2 uygulanan P4 grubu olarak belirlenmiş, canlı oositlerin oranlarının da bu grupta diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (p<0,001) (Tablo-2 ve 4).

24 saatlik IVM sonucunda PIP2'nin farklı konsantrasyonlarının oosit canlılığı ve olgunlaşma oranlarına etkisi IVM'in 24. saati sonunda da hiçbir grupta partenogenetik aktivasyona uğrayan oosite rastlanmamıştır. Invert mikroskop altında incelenen oositlerden (Şekil-2), canlılığını koruyan ancak olgunlaşmamış oosit oranları kontrol grubunda %12,82 (n=5), P1 grubunda %25,80 (n=8), P2 grubunda %18,00 (n=9) ve P3 grubunda %18,18 (n=8) olarak belirlenmiş, P4 grubunda 24 saatlik IVM sonunda canlı oosit gözlemlenmemiştir. Kültür süreci sonunda can-

lılığını koruyan ve olgunlaşmış oositler kontrol, P1 ve P2 gruplarında gözlemlenmiş ve olgunlaşma oranları sırasıyla %2,56 (n=1), %9,67 (n=3) ve %2,00 (n=1) olmuştur. P3 ve P4 gruplarında 24 saatlik IVM sürecinin sonunda da olgunlaşmış oosit gözlemlenmemiştir. En yüksek olgunlaşma oranı 24 saatlik IVM sonucunda da P1 grubunda elde edilmiştir ve bu oran tüm diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo-6). Canlılığını koruyamayan oosit oranları ise kontrol grubunda %84,61 (n=33), P1 grubunda %64,51 (n=20), P2 grubunda %80,00 (n=40), P3 grubunda %81,81 (n=36) ve P4 grubunda %100 (n=48)'dür (Şekil-4). Canlılığını koruyamayan oosit oranının P1 grubunda en az olduğu, P1 grubundaki ölü oosit oranlarının kontrol, P3 ve P4 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,001$) (Tablo-7).



Şekil-4: In vitro maturasyon (IVM) uygulanan oositlerden 24 saat sonunda canlılığını koruyan ancak 1. mayoz bölünmesini tamamlayarak, polar cisimcik oluşumu gözlemlenmeyen, olgunlaşmasını tamamlamamış (canlı-olgunlaşmamış), 1. mayoz bölünmeyi tamamlayarak polar cisimcik atılımı görülen olgun (canlı - olgunlaşmış) ve ölü oosit oranlarını (%) gösteren grafikler. Farklı harfler istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ($P < 0,001$) (One way anova, Holm Sidak yöntemi). P1:0,1µM, P2:0,5µM P3:1µM P4:5µM Fosfatidilinositol 4,5- bifosfat (PIP2) içermektedir.

TARTIŞMA

Kadınlara özgü üreme yaşlanması sorunları uzun süren oogenez sürecinden kaynaklanmaktadır: Primordial oositler fetal dönemde oluşurlar ancak ovulasyon sırasında döllenebilir oositlere olgunlaşırlar.²⁶ YÜT uygulamaları kapsamında döllenme yeterliliği olan, olgun insan oositi elde edebilmek üzere uzun süreli oosit dondurma ve oosit bağışi yöntemleri kullanılabilir.²⁷ Ancak hem oosit dondurma hem de oosit bağışının kendilerine ait teknik ve etik güçlükleri bulunmaktadır ve buna ek olarak her iki yöntemin de uygulanmaları konusunda kısıtlılıklar vardır. Bu nedenle GV aşamadaki oositlerin uygun gelişimsel yeterliliklerini ve potansiyellerini kaybetmeden IVM yöntemi ile MII aşamaya kadar olgunlaştırılabildiği kültür sistemlerinin geliştirilebilmesi oldukça önemlidir. Uygulanan IVM sistemi, oositin 1. mayoz bölünmeyi gerçekleştirmesine olanak sağlayan nuklear olgunlaşmasını ve sitoplazmik farklanmasını destekleme özelliğine sahip olmalıdır,²⁸ böylece döllenme ve embriyonik gelişimin başarıyla gerçekleşmesi sağlanabilir. Oositlerde yaşa bağlı olarak gerçekleşen sitoplazmik bileşenlerdeki değişiklikler, oositin nuklear olgunlaşmasına engel oluşturabilmektedir. Sığırdan daha önce yapılan çalışmalarda, yaşlı sığırların folikül sayılarının ve ovaryumların hormon yanıtının daha düşük olduğu belirlenmiştir.²⁹ Yaşlı sığırlardan alınan oositlerde reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerinin yüksek olduğu ve mitokondriyal DNA (MtDNA) kopya sayısı ve gelişim yeteneğinin azaldığı görülmüştür.^{30,31} Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun genç sığır oositlerinde mitokondriyal biyogenezi aktive ettiği ancak yaşlı sığır oositlerinde bu esnekliğin kaybolduğu ortaya konmuştur.³² Yaşlı sığırlardan elde edilen oositlerin nuklear olgunlaşmayı tamamlama ve döllenme yeteneğinin düşük olduğu belirlenmiştir.³³ Ayrıca genç ve yaşlı sığır oositlerindeki gen ifade farklılıklarının oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³³ Gerçekleştirilen bu çalışmada PIP2, yaşlı sığır oositlerine IVM sürecinde farklı dozlarda ve sürelerde uygulanmış ve özellikle 0,1µM konsantrasyonda uygulandığında oosit olgunlaşma oranlarının daha yüksek konsantrasyonlar

içeren gruplara ve PIP2'nin uygulanmadığı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Farklı hücrelerde hücrenel asiditeyi artırarak, protein agregatlarını ortadan kaldırdığı bilinen PIP2'nin,^{20,21} mevcut çalışmadaki oosit olgunlaşmasını artırdığının belirlenmesi, bu molekülün oositlerde de sitoplazmik kompozisyon açısından benzer bir etki yarattığını düşündürmektedir. PIP2'nin belirli fosfolipaz C izoformları tarafından katalize edilen hidrolizi sonucunda diaçilgliserol (DAG) ve inositol-3 fosfat (IP3) oluşumu gerçekleşmektedir.³⁴ Bu hidroliz ürünlerinden DAG doğrudan protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olmaktadır.³⁵ IP3 ise endoplazmik retikulum membranında yer alan Ca²⁺ kanallarının açılmasını sağlamakta ve Ca²⁺ artışı ile PKC aktivasyonunu gerçekleştirmektedir.³⁶ Dolayısıyla PIP2'nin varlığı DAG ve IP3 aracılığıyla PKC aktivasyonu ile ilişkilidir. PKC'nin aktivasyonunun ise sığır oosit maturasyonu sürecinde nuklear maturasyonu artırıcı yönde etki yaptığı daha önceki çalışmalarda belirlenmiştir.³⁷ Fare ovariumunda daha önce gerçekleştirdiğimiz çalışmalarda belirli PKC izotiplerinin (PKCε) özellikle oositlerde yerleşim gösterdiği belirlenmiş,³⁸ bu nedenle PKC'nin belirli izotiplerinin memeli oosit maturasyonu üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca fare ovarium folikül kültürü modelinde, konvensiyonel PKC izotiplerinden PKCα ve PKCβ'in FSH ile indüklenen fare oosit maturasyonunun tamamlanmasında EGFR aktivasyonu gerçekleştirerek etkili olduğu belirlenmiştir.³⁹ Önceki yıllarda gerçekleştirdiğimiz sığır ovarium folikül kültürü modelinde de PKC ile etkileşimi olduğu bilinen Akt ve mitojen ile aktive olan protein kinazların (MAPK) foliküler aktivasyon ile de ilişkili olabileceği belirlenmiştir.⁴⁰ Dolayısıyla, mevcut çalışmada PIP2'nin sığır oosit maturasyonu üzerindeki etkisinin, oosit maturasyonunda rol oynadığı düşünülen PKC sinyalinin ve ilişkili yolların aktivasyonuna katkı sağlayarak gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir.

Oosit olgunlaşması sırasında mayoz bölünmenin devamlılığı için gerekli olan siklin bağımlı kinaz-1(CDK1) – siklin B kompleksinin olgunlaşmamış deniz yıldızı oositlerinde

agregatlar halinde bulunduğu ve olgunlaşma sırasında bu kompleks aktif hale geldiği anda agregatın dağıldığı belirlenmiştir.⁴¹ Protein agregatlarının oluşumunun önlenmesi ve oluşan agregatların ortadan kaldırılarak oosit sitoplazmasının protein dengesinin korunmasının lizozomlara bağlı olduğu ve lizozomların asiditesinin korunmasının lizozomun bu dengeyi sağlama konusundaki etkinliğini artırdığı gösterilmiştir.¹⁷ Lizozomlarda, düşük pH seviyelerinde (pH 4.5–5.5) optimum aktivite gösteren proteazlar bulunur.¹⁸ Lizozomlardaki bu düşük pH düzeyi membrana bağlı proton pompaları ile sağlanmaktadır.⁴² Lizozom asiditesinin sağlanması için proton pompalarının aktive edilmesi gerekmektedir. Progesteron ile aktive edilen X. laevis oositlerinin çok sayıda asidik lizozoma sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Bu mekanizmanın memeli türlerinde de korunmuş olabileceği düşünülmektedir. Lizozom asiditesi, lizozom membranında yer alan V-ATPaz proton pompalarının aktivasyonu ile sağlanabilmektedir.²¹ ATP hidrolizi ile proton pompasında yer alan proteolipid c-halkasının dönmesi sonucu proton hareketi gerçekleşmekte ve H⁺ konsantrasyonu bu şekilde düzenlenmektedir.²⁰ Mevcut çalışmada proton pompası aktivasyonu gerçekleştirdiği bilinen PIP2'nin oosit olgunlaşması üzerindeki olumlu etkisi, PIP2'nin oositlerde lizozomal aktivasyon aracılığı ile oositlerin protein dengesi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Yaşlı oositlerde özellikle artış gösterdiğini düşünülen protein agregatlarının⁴³ ortadan kaldırılması için lizozomların asiditesinin proton pompası aktivatörleri aracılığıyla yüksek düzeye ulaştırılması, bu oositlerdeki olgunlaşma oranının artırılması için önem taşımaktadır.

IVM işleminin uygun sürelerde gerçekleşmesi oositin en uygun şekilde olgunlaşmasını etkilediği kadar, IVM ile elde edilen oositlerden gelişen embriyoların gelişim sürecine de etki etmektedir. Birinci polar cisimcik atılım oranı IVM'in daha erken saatlerinde gerçekleşirken, en iyi embriyo gelişiminin 18 saat süresince IVM uygulanan oositler ile gerçekleştiği belirlenmiştir.⁴⁴ IVM'in uygun olmayan sürelerde gerçekleştirilmesi anormal kromatin oluşumu, oosit yaşlanması ve gelişimsel yeterliliğinin ortadan

kalkmasına neden olabilmektedir.⁴⁴ Memeli oositlerinin ovulasyon sonrası yaşlanmasının da hem in vivo hem in vitro koşullarda mayoz bölünmenin metafaz evresinde duraklamanın gerçekleşmemesine, anormal iğ gelişimi, kromozomların yanlış yerleşim göstermesine, organellerin bozulmasına ve gelişimsel yeterliliğin kaybolmasına neden olan diğer hücrel bozukluklara yol açtığı belirlenmiştir.⁴⁵ IVM süresinin kısaltılmasının, uzun süreler uygulanan IVM'e göre oositlerin gelişimsel yeterliliğini anlamlı derecede artırdığı belirlenmiştir.⁴⁶ Mevcut çalışmada 6 saat süreli kısa IVM protokolünde 24 saat süreli uzun IVM protokolüne göre oosit olgunlaşma oranları daha düşük olmakla birlikte, canlılığını koruyan oositlerin oranı çok daha yüksektir. Her iki koşulda da PIP2'nin düşük konsantrasyonlarda oosit olgunlaşma oranlarını artırdığı görülmektedir. In vitro yaşlanma sırasında lizozomların hücrede belirli bölümlere ayrılmasının oosit sağlığı açısından önemli olduğu ortaya konmuştur, ayrıca lizozom boyutlarının da ilerleyen kültür sürecinde arttığı belirlenmiştir.⁴⁵ Bu çalışmadan elde edilen verilere göre de uzun kültür sürecinde PIP2'nin özellikle 0,1 µM konsantrasyonda hem oosit canlılık hem de olgunlaşma oranlarını artırmış olmasının, bu aşamada oositin lizozomal aktivasyon ihtiyacını karşılayabilmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Oositlerde nuklear olgunlaşması başarılı bir şekilde gerçekleşmiş olsa bile, gelişimsel yeterliliğin düşük düzeyde olması, oositin sitoplazmik olgunlaşmasının doğru şekilde gerçekleşmediğinin göstergesi olabilmektedir.⁴⁶ Bu nedenle, sitoplazmik olgunlaşmanın sağlıklı bir şekilde gerçekleşebilmesi için IVM sistemine çeşitli antioksidanlar ve gelişim faktörleri eklenebilmektedir.⁴⁷ IVM medyumuna PIP2 uygulaması yapılan bu çalışmada, PIP2'nin oositin protein dengesine etki ederek sitoplazmik olgunlaşmayı olumlu yönde etkilediği ve buna bağlı olarak nuklear olgunlaşma oranlarında artış görülebildiği düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma 118S772 proje numarası ile TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir.

Çalışmanın gerçekleşmesi sırasındaki teknik desteklerinden dolayı Narmanlar ET kombinasi yetkilisi Yusuf Narman ve veteriner hekim Yılmaz Küçükafacan'a teşekkür ediyorum.

Kaynaklar

- Hunter RH, Cook B, Baker TG. Dissociation of response to injected gonadotropin between the Graafian follicle and oocyte in pigs. *Nature* 1976; 260:156-158.
- Walls ML, Hunter T, Ryan JP, Keelan JA, Nathan E, Hart RJ. In vitro maturation as an alternative to standard in vitro fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes. *Hum Reprod* 2015; 30:88-96.
- Edwards RG. Are minimal stimulation IVF and IVM set to replace routine IVF? *Reprod Biomed Online* 2007; 14:267-270.
- Smitz JE, Thompson JG, Gilchrist RB. The promise of in vitro maturation in assisted reproduction and fertility preservation. *Semin Reprod Med* 2011; 29:24-37.
- Nogueira D, Sadeu JC, Montagut J. In vitro oocyte maturation: current status. *Semin Reprod Med* 2012; 30:199-213.
- Wiser A, Son WY, Shalom-Paz E, Reinblatt SL, Tulandi T, Holzer H. How old is too old for in vitro maturation (IVM) treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159:381-383.
- Qiao J, Wang ZB, Feng HL, Miao YL, Wang Q, Yu Y, et al. The root of reduced fertility in aged women and possible therapeutic options: current status and future prospects. *Mol Aspects Med* 2014; 38:54-85.
- Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 163:43-48.
- Cheng EH, Chen SU, Lee TH, Pai YP, Huang LS, Huang CC, et al. Evaluation of telomere length in cumulus cells as a potential biomarker of oocyte and embryo quality. *Hum Reprod* 2013; 28:929-936.
- Kujo LL, Acton BM, Perkins GA, Ellisman MH, D'Estaing SG, Casper RF, et al. Ceramide and its transport protein (CERT) contribute to deterioration of mitochondrial structure and function in aging oocytes. *Mech Ageing Dev* 2013; 134:43-52.
- Tilly JL, Sinclair DA. Germline energetics, aging, and female infertility. *Cell Metab* 2013; 17:838-850.
- Kaganovich D, Kopito R, Frydman J. Misfolded proteins partition between two distinct quality control compartments. *Nature* 2008; 454:1088-1095.
- Tyedmers J, Mogk A, Bukau B. Cellular strategies for controlling protein aggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11:777-788.
- Chen B, Retzlaff M, Roos T, Frydman J. Cellular strategies of protein quality control. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3:a004374.
- Arrasate M, Mitra S, Schweitzer ES, Segal MR, Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 2004; 431:805-810.
- Wölfe KJ, Ren HY, Trepte P, Cyr DM. The Hsp70/90 cochaperone, Sti1, suppresses proteotoxicity by regulating spatial quality control of amyloid-like proteins. *Mol Biol Cell* 2013; 24:3588-3602.
- Bohnert KA, Kenyon C. A lysosomal switch triggers proteostasis renewal in the immortal *C. elegans* germ lineage. *Nature* 2017; 551:629-633.
- Ohkuma S, Moriyama Y, Takano T. Identification and characterization of a proton pump on lysosomes by fluorescein-isothiocyanate-dextran fluorescence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79:2758-2762.
- Rothberger F, Velic A, Stehberger PA, Kovacicova J, Wagner CA. Angiotensin II stimulates vacuolar H⁺-ATPase activity in renal acid-secretory intercalated cells from the outer medullary collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2085-2093.
- Breton S, Brown D. Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. *Physiology (Bethesda)* 2013; 28:318-329.
- Li SC, Diakov TT, Xu T, Tarsio M, Zhu W, Couoh-Cardel S, et al. The signaling lipid PI(3,5)P(2) stabilizes V(1)-V(o) sector interactions and activates the V-ATPase. *Mol Biol Cell* 2014; 25:1251-1262.
- Erickson BH, Reynolds RA, Murphee RL. Ovarian characteristics and reproductive performance of the aged cow. *Biol Reprod* 1976; 15:555-560.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod* 2003; 69:1023-1031.
- Adams GP, Jaiswal R, Singh J, Malhi P. Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. *Theriogenology* 2008; 69:72-80.
- Ludbrook J. Multiple comparison procedures updated. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25:1032-1037.
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30:465-493.
- Li XH, Chen SU, Zhang X, Tang M, Kui YR, Wu X, et al. Cryopreserved oocytes of infertile couples undergoing assisted reproductive technology could be an important source of oocyte donation: a clinical report of successful pregnancies. *Hum Reprod* 2005; 20:3390-3394.
- Banwell KM, Thompson JG. In vitro maturation of mammalian oocytes: outcomes and consequences. *Semin Reprod Med* 2008; 26:162-174.
- Malhi PS, Adams GP, Singh J. Bovine model for the study of reproductive aging in women: follicular, luteal, and endocrine characteristics. *Biol Reprod* 2005; 73:45-53.
- Iwata H, Goto H, Tanaka H, Sakaguchi Y, Kimura K, Kuwayama T, et al. Effect of maternal age on mitochondrial DNA copy number, ATP content and IVF outcome of bovine oocytes. *Reprod Fertil Dev* 2011; 23:424-432.
- Takeo S, Kawahara-Miki R, Goto H, Cao F, Kimura K, Monji Y, et al. Age-associated changes in gene expression and developmental competence of bovine oocytes, and a possible countermeasure against age-associated events. *Mol Reprod Dev* 2013; 80:508-521.
- Kansaku K, Takeo S, Itami N, Kin A, Shirasuna K, Kuwayama T, et al. Maternal aging affects oocyte resilience to carbonyl cyanide-m-chlorophenylhydrazone-induced mitochondrial dysfunction in cows. *PLoS One* 2017; 12:e0188099.
- Yamamoto T, Iwata H, Goto H, Shiratuki S, Tanaka H, Monji Y, et al. Effect of maternal age on the developmental competence and progression of nuclear maturation in bovine oocytes. *Mol Reprod Dev* 2010; 77:595-604.
- Amdani SN, Jones C, Coward K. Phospholipase C zeta (PLCzeta): oocyte activation and clinical links to male factor infertility. *Adv Biol Regul* 2013; 53:292-308.
- Kolczynska K, Loza-Valdes A, Hawro I, Sumara G. Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review. *Lipids Health Dis* 2020; 19:113.
- Davis JS, Alila HW, West LA, Corradino RA, Hansel W. Acute effects of prostaglandin F2 alpha on inositol phospholipid hydrolysis in the large and small cells of the bovine corpus luteum. *Mol Cell Endocrinol* 1988; 58:43-50.
- Mondadori RG, Neves JB, Goncalves PB. Protein kinase C (PKC) role in bovine oocyte maturation and early embryo development. *Anim Reprod Sci* 2008; 107:20-29.
- Tepekoy F, Ustunel I, Akkoyunlu G. Protein kinase C isoforms alpha, delta and epsilon are differentially expressed in mouse ovaries at different stages of postnatal development. *J Ovarian Res* 2014; 7:117.
- Wang J, Chen Q, Zhou J, Wen J, Bian F, Li G, et al. Specific protein kinase C isoforms alpha and beta1 are involved in follicle-stimulating hormone-induced mouse follicle-enclosed oocytes meiotic resumption. *PLoS One* 2012; 7:e45043.
- Tepekoy F, Akkoyunlu G. The effect of FSH and activin A on Akt and MAPK1/3 phosphorylation in cultured bovine ovarian cortical strips. *J Ovarian Res* 2016; 9:13.
- Slepchenko BM, Terasaki M. Cyclin aggregation and robustness of bio-switching. *Mol Biol Cell* 2003; 14:4695-4706.
- Korovila I, Hugo M, Castro JP, Weber D, Hohn A, Grune T, et al. Proteostasis, oxidative stress and aging. *Redox Biol* 2017; 13:550-567.
- Wang T, Babayev E, Jiang Z, Li G, Zhang M, Esencan E, et al. Mitochondrial unfolded protein response gene Clpp is required to maintain ovarian follicular reserve during aging, for oocyte competence, and development of pre-implantation embryos. *Aging Cell* 2018; 17:e12784.
- Park YS, Kim SS, Kim JM, Park HD, Byun MD. The effects of duration of in vitro maturation of bovine oocytes on subsequent development, quality and transfer of embryos. *Theriogenology* 2005; 64:123-134.
- Lin T, Lee JE, Kang JW, Shin HY, Lee JB, Jin DI. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Unfolded Protein Response (UPR) in Mammalian Oocyte Maturation and Preimplantation Embryo Development. *Int J Mol Sci* 2019; 20:
- Kvak SS, Yoon JD, Cheong SA, Jeon Y, Lee E, Hyun SH. The new system of shorter porcine oocyte in vitro maturation (18 hours) using >=8 mm follicles derived from cumulus-oocyte complexes. *Theriogenology* 2014; 81:291-301.
- You J, Kim J, Lim J, Lee E. Anthocyanin stimulates in vitro development of cloned pig embryos by increasing the intracellular glutathione level and inhibiting reactive oxygen species. *Theriogenology* 2010; 74:777-785.

Evaluation and Clinical Significance of Hemogram Parameters in Adrenal Incidentaloma Cases

Adrenal Incidentaloma Olgularında Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi

Taner Demirci¹, Ceyhun Varım², Hasret Cengiz¹, Büşra Meral³,
İlyas Ethem Şenocak³, Ayşe Demirci⁴,

¹ Department of Endocrinology and Metabolism, Sakarya University Research and Education Hospital, Sakarya, Turkey

² Department of Internal Medicine, Sakarya University Medicine Faculty, Sakarya, Turkey

³ Department of Internal Medicine, Sakarya University Medicine Faculty, Sakarya, Turkey

⁴ Department of Medical Oncology, Sakarya University Research and Education Hospital, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ceyhun Varım

Adnan Menderes Caddesi, Sağlık Sokak, No: 195-54000, Adapazarı/Sakarya

T: 90 264 255 21 06 E-mail : ceyhunvarim@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 18.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 01.09.2020

Orcid :

Taner Demirci <https://orcid.org/0000-0002-9579-4530>

Ceyhun Varım <https://orcid.org/0000-0002-8369-0857>

Hasret Cengiz <https://orcid.org/0000-0002-5216-3368>

Büşra Meral <https://orcid.org/0000-0002-4645-9445>

İlyas Ethem Şenocak <https://orcid.org/0000-0003-1493-873X>

Ayşe Demirci <https://orcid.org/0000-0002-6291-7573>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):484-489) DOI: 10.31832/smj.739343

Abstract

Objective	Adrenal incidentaloma (AI) are randomly detected masses in magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) scans taken for different reasons. Although AI is not generally known as an inflammatory clinical condition, its proinflammatory properties have been demonstrated. In this study, we aimed to investigate the relationship between AI and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) and its clinical significance.
Materials and Methods	A total of 178 patients who were followed up in the Endocrinology clinic due to AI between January 2018 and December 2019 were retrospectively screened and analyzed.
Results	The median of NLR and PLR (IQR; 25%-75%) values were 2.21 (1.61; 1.58-3.2) and 112.56 (57.31; 87.81-145.12), respectively. According to tumor locations, median NLR (IQR; 25% -75%) values were 2.24 (1.72; 1.52-3.22) in right-sided AIs, 2.08 (1.14; 1.63-2.77) in left-sided AIs and 2.49 (2.61;1.52-4.13) in bilateral AIs, and no statistically significant difference was found (p=0.172). Likewise, the PLR median (IQR; 25%-75%) was 116.18 (61.1; 88.25-149.35) in right-sided AIs, 102.87 (52.76; 85.01-137.77) in left-sided AIs and 126.88 (66.7; 95.06-161.76) in bilateral, with no statistically significant difference (p=0.158). There was no statistically significant difference in NLR and PLR in regard of functionality (p=0.357 and p=0.174, respectively). In addition, NLR and PLR results were compared according to presence of hypertension (HT) and no difference was found (p=0.10 for NLR, p=0.32 for PLR). Of the factors examined in relation to hemogram parameters, only tumor size had a positive but low correlation with NLR (r=0.199, p=0.01).
Conclusion	In this study, we found that NLR and PLR did not increase statistically significantly in AI patients. However, there was a positive correlation between tumor size and NLR. It is concluded that although inflammatory hemogram parameters are inexpensive and easily accessible in general, there is no clinical significance in AI patients.
Keywords	Adrenal incidentaloma; Neutrophil to Lymphocyte Ratio; Platelet to Lymphocyte Ratio

Öz

Amaç	Adrenal insidentaloma (AI), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında farklı nedenlerle rastgele saptanan kitlelerdir. AI inflamatuvar bir klinik durum değildir fakat proinflamatuar özellikleri gösterilmiştir. Biz bu çalışmada AI ile nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) arasındaki ilişkiyi ve bu oranların klinik önemini ortaya koymaya çalıştık.
Gereç ve Yöntemler	Ocak 2018 - Aralık 2019 tarihleri arasında AI nedeniyle Endokrinoloji kliniğinde takip ettiğimiz toplam 178 hasta retrospektif olarak tarandı.
Bulgular	NLR ve PLR medyan (IQR; % 25-75) değerleri sırasıyla 2.21 (1.61; 1.58-3.2) ve 112.56 (57.31; 87.81-145.12) idi. Tümör yerleşimlerine göre; NLR medyan (IQR; % 25-75) değerleri: sağ taraflı 2.24 (1.72; 1.52-3.22), sol taraflı 2.08 (1.14; 1.63-2.77) ve bilateral 2.49 (2.61; 1.52-4.13) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p = 0.172). Benzer şekilde, PLR medyan (IQR; % 25-75) değerleri: sağ taraflı 116.18 (61.1; 88.25-149.35), sol taraflı 102.87 (52.76; 85.01-137.77) ve bilateral 126.88 (66.7; 95.06-161.76) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p = 0.158). Fonksiyonel AI'lar ve non-fonksiyonel AI'lar karşılaştırıldığında NLR ve PLR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p = 0.357 ve p = 0.174). Ek olarak, NLR ve PLR sonuçları hipertansiyon (HT) varlığına göre karşılaştırıldı ve fark bulunmadı (NLR için p = 0.10, PLR için p = 0.32). Hemogram parametreleriyle ilişkili olarak incelenen faktörlerden sadece tümör büyüklüğü NLR ile düşük fakat pozitif korelasyon gösterdi (r = 0.199, p = 0,01).
Sonuç	Bu çalışmada AI hastalarında NLR ve PLR'nin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmadığını saptadık. Ancak tümör boyutu ile NLR arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak inflamatuvar hemogram parametrelerinin ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasına rağmen AI hastalarında klinik bir öneminin olmadığı sonucuna varılmıştır.
Anahtar Kelimeler	Adrenal insidentaloma; Nötrofil / Lenfosit Oranı; Trombosit / Lenfosit Oranı

INTRODUCTION

Adrenal incidentaloma (AI) are randomly detected masses in magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) scans taken for different reasons. Its prevalence differs in distinct risk populations and generally varies between 0.4-10%.¹⁻³ The tumors are located bilaterally in 10-15% of cases with adrenal incidentaloma.⁴⁻⁵ Most of the cases are benign and only 0.7-5% are malignant.⁶⁻¹⁰ While this distinction is generally made according to imaging features, sometimes it can be diagnosed pathologically after surgery. While most adrenal incidentalomas are non-functional, 10 to 15 percent produce excess hormones, most of which are cortisol.⁶⁻⁷

Complete blood cells such as neutrophils, lymphocytes and platelets are an important part of the immune system and have been used in the evaluation of infection and inflammation for a very long time. The high neutrophil lymphocyte rate is caused by increased absolute neutrophil count and/or decreased absolute lymphocyte count. While neutrophils are part of the natural immune system, lymphocytes are part of the adaptive immune system. Neutrophil activation abnormalities have been previously investigated in many autoimmune diseases and in various acute and chronic inflammatory conditions. Adaptive immune system abnormalities leading to decreased lymphocyte count have been investigated in the pathogenesis of many autoimmune diseases. The net result of both conditions is an increased neutrophil-lymphocyte ratio.^{11,12} Platelets, on the other hand, are the cellular part of the natural hemostasis process. However, recent studies have shown that these cells also play a role in immune response. Platelets may secrete some cytokines during the inflammatory process, contributing to an increase in the number of immune cells, causing tissue destruction.¹³ In recent years, NLR and PLR have become increasingly used as predictive markers of acute and chronic inflammation.¹⁴⁻¹⁶ In addition, these markers have been used in many cancers and their effects on survival, prognosis and morbidity have been investigated.¹⁴⁻¹⁹ The prognostic significance of NLR in adrenocor-

tical cancer (ACC) has been investigated and correlated with poor prognosis.²⁰⁻²¹ However, we did not find an article in the literature where these markers were investigated in the functional distinction of adrenal incidentaloma.

In this study, we observed that neither NLR nor PLR results increased in AI patients.

Although adrenal incidentalomas are not generally an inflammatory condition, in this study, it was aimed to show the relationship of these tumors with NLR and PLR, which are cheap and easily accessible markers.

MATERIALS and METHODS

A total of 196 adrenal incidentaloma patients diagnosed between January 2018 and December 2019 at our institute were retrospectively analyzed and 178 (3 malignant diseases and 175 benign diseases) who met the inclusion criteria were included in the study. Acute and chronic inflammations, infectious conditions, and the presence of non-adrenal malignancy have been screened in all patients and positive ones were excluded from the study. In addition, patients under the age of 18 were excluded from the study. Three patients with malignancy and four patients with pheochromocytoma had a history of adrenalectomy and all these patients had pathologic confirmation. The demographic data and the functional laboratory evaluation results of all patients were recorded. NLR was calculated from the hemogram parameters that were examined when performing routine functional evaluation when tumor was detected in the adrenal gland. The hemogram parameters of the patients with adrenalectomy were obtained in the preoperative period. In accordance with previous reports, we set the cut-off value of 5 and of 190 as the threshold for defining an elevated NLR and PLR, respectively.²²

Our research is a cross-sectional type descriptive research. Local ethics committee approval (Ref. No.: 71522473/050.01.04/41) was obtained from the Sakarya University Ethics Committee. (11.02.2020)

Statistical Analysis

Data analysis was performed by using SPSS-22 for Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA®Z). The variables were investigated using visual (histograms, probability plot) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether or not they are normally distributed. We performed analyses to describe and summarize the distributions of variables. Continuous variables were reported as the median and interquartile range (IQR) and as whole number and percentages for categorical variables. We use the Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test to compare continuous nonparametric variables. While investigating the associations between non-normally distributed and/or ordinal variables, the correlation coefficients and their significance were calculated using Spearman test. The longest diameter of the larger of the lesions in both adrenal glands was taken for the tumor size value used when conducting correlation analysis. The statistically significant two tailed p-value was considered as <0.05.

RESULTS

One hundred seventeen (65.7%) of the patients included in the study were female and 61 (34.3%) were male (F/M=1.91). The average age was 59.0±11.4 years. Three cases were malignant, one of which was anaplastic pleomorphic sarcoma, one was adrenocortical cancer and one was lung cancer metastasis. Four patients had pathologically confirmed pheochromocytoma. The remaining 171 patients were followed up as benign adrenal adenoma. According to localization, 58 cases were right-sided, 81 cases were left-sided, and 39 cases were bilaterally located. Descriptive statistics were summarized in table 1. Functionally, 146 (82%) patients were nonfunctional, while the remaining 32(18%) patients were functional [cushing:27(15.2%), primary aldosteronism:1(0.6%), and pheochromocytoma:4(2.2%)]. Baseline characteristics according to the functionality of the tumor were summarized in table 2.

Table-1. Summary of the baseline demographic data, clinical findings and laboratory results of the patients.

		Mean ±Std deviation	Median (IQR)	Frequency (Percent)
Age (years)		59.0 ± 11.4		
Tumor size (mm)	right	22.8 ± 10.85		
	left	21.50 ± 8.17		
Body-mass index (kg/m ²)	female	33.84 ± 6.73		
	male	29.61 ± 5.06		
Gender	female			117(65.7%)
	male			61(34.3%)
Tumor localization	right			58 (32.6%)
	left			81 (45.5%)
	bilateral			39 (21.9%)
The functionality of the tumor	nonfunctional			146 (82%)
	cushing			27 (15.2%)
	primary aldosteronism			1 (0.6%)
	pheochromocytoma			4 (2.2%)
Histological character	benign			175 (98.4%)
	malign			3 (1.6%)
NLR			2.21 (1.58-3.2)	
PLR			112.56 (87.81-145.12)	

NLR:Neutrophil to Lymphocyte Ratio; PLR: Platelet to Lymphocyte Ratio

Table 2. Clinical and demographic characteristics of the patients according to the functionality of the tumor.

	Non-functional* (n=146)	Cushing* (n=27)	Primary aldosteronism* (n=1)	Pheochromocytoma* (n=4)
Age	58.8 ± 11.3	62.8 ± 8.4	33.0	45.8 ± 19.4
Gender (F/M, %)	66.4/33.6	66.7/33.3	0/100	50/50
Body-mass index	32.76 ± 6.23	28.89 ± 7.47	25.2	27.90 ± 6.65
Hypertension (yes, %)	52.5	81.5	100	75
diabetes mellitus (yes, %)	25.9	28.1	0	25

* The data for continuous variables were expressed as mean ± SD or as ranges.

The median of NLR and PLR (IQR; 25%-75%) values were below the levels of 5 for NLR and 190 for PLR, which we take as reference. These values were 2.21 (1.61; 1.58-3.2) and 112.56 (57.31; 87.81-145.12), respectively (table 1). According to tumor locations, median NLR (IQR; 25%-75%) values were 2.24 (1.72; 1.52-3.22) in right-sided, 2.08 (1.14; 1.63-2.77) in left-sided and 2.49 (2.61;1.52-4.13) in bilateral, and no statistically significant difference was found (p=0.172). Likewise, the PLR median (IQR; 25%-75%) was 116.18(61.1; 88.25-149.35) in right-sided, 102.87 (52.76; 85.01-137.77) in left-sided and 126.88 (66.7; 95.06-161.76) in bilateral, with no statistically significant difference (p=0.158). There was no statistically significant difference in terms of NLR and PLR even when grouped functionally (p=0.357 and p=0.174, respectively). These findings were summarized in table 3. In addition, NLR and PLR results were compared according to presence of hypertension (HT) and no difference was found (p=0.10 for NLR, p=0.32 for PLR).

Table 3. Summary of the differences between NLR and PLR results according to the localization and functionality of the tumor

		NLR Median (IQR;25%-75%)	PLR Median (IQR;25%-75%)
Tumor	Right	2.24 (1.72; 1.52-3.22)	116.18 (61.1; 88.25-149.35)
	Left	2.08 (1.14; 1.63-2.77)	102.87 (52.76; 85.01-137.77)
	Bilateral	2.49 (2.61;1.52-4.13)	126.88 (66.7; 95.06-161.76)
p value		0.172	0.158
The functionality of the tumor	Nonfunctional	2.14 (1.45; 1.57-3.02)	110.32 (58.72; 85.63-144.35)
	Functional	2.42 (1.84; 1.60-3.44)	122.09 (32.37; 93.18-155.56)
p value		0.357	0.174
NLR:Neutrophil to Lymphocyte Ratio; PLR: Platelet to Lymphocyte Ratio			

While a positive correlation was detected between NLR and PLR (r=0.544, p<0,001), a positive correlation was found between the cortisol response to 1 mg dexamethasone suppression test (DST) and tumor size (r=0.300, p<0,001). Of the factors examined in relation to hemogram parameters, only tumor size had a low but positive correlation with NLR (r=0.199, p=0,01). Correlation analysis results were summarized in table 4.

Table 4. Summary of correlation analysis (Spearman test) results between NLR, PLR, tumor size and cortisol response to 1 mg (DST).

		NLR	PLR	Tumor Size	Cortisol response to 1 mg (DST)
NLR	Correlation coefficient	1	0.544	0.199	0.061
	p value	-	<0.0001	0.01	0.458
PLR	Correlation coefficient	0.544	1	0.096	0.097
	p value		-	0.22	0.234
Tumor size	Correlation coefficient	0.199	0.096	1	0.300
	p value	0.01	0.22	-	<0.0001
Cortisol response to 1 mg (DST)	Correlation coefficient	0.061	0.097	0.300	1
	p value	0.458	0.234	<0.0001	-
NLR:Neutrophil to Lymphocyte Ratio; PLR:Platelet to Lymphocyte Ratio; DST:Dexamethasone Suppression Test					

DISCUSSION

In this study, we determined that NLR and PLR values in adrenal incidentaloma cases were not higher than normal reference range. In fact, the elevation of NLR and PLR has been documented in many studies, both in malignant diseases and in acute and chronic inflammatory conditions.¹⁴⁻¹⁹ Although adrenal incidentalomas are not generally an inflammatory clinical condition, proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF α), interleukin-6 (IL6) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) have been shown to increase in nonfunctional tumors.²³⁻²⁵ However, there are not many studies in the literature investigating the relationship between functional adrenal incidentalomas and inflammatory markers. Of these, several studies have shown that these markers are partially

elevated. Clinical researches on Cushing's syndrome can be given as an example.²⁶⁻²⁷ The reason for the result determined in this study may be that the inflammatory condition is mild in adrenal incidentaloma or the studies mentioned above have been done with a small number of patients.

A positive relationship is known between functional adrenal tumors such as Cushing's syndrome, primary aldosteronism and pheochromocytoma, and cardiovascular risk factors such as hypertension.²⁸ Some studies have investigated the relationship between hypertension and NLR and PLR. In these studies, NLR and PLR have been shown to be associated with an increase in both dipper and non-dipper pattern systolic blood pressure.²⁹⁻³¹ Unfortunately, we did not include ambulatory blood pressure monitoring in our study protocol. However, in our study, NLR and PLR results were not different in either regarding of functionality or in the presence of HT.

Subclinical Cushing's syndrome causes increased cardiovascular morbidity and mortality.³² Inflammation plays an important role in the development mechanisms of cardiovascular diseases.²⁷ In the current study, a moderately positive correlation was found between cortisol response to 1 mg DST and tumor size. However, although there was no correlation between these hemogram parameters and cortisol results, a low positive correlation was found between tumor size and NLR. This may be due to extreme values caused by malignant diseases associated with large tumor size. Because adrenocortical cancer, the primary tumor of adrenal glands, has been positively associated with increased NLR.^{17,18}

In addition to endocrine malignancies such as thyroid cancer, a wide range of malignancies and NLR and PLR relationships have been investigated³³⁻³⁸. So much so that the results obtained in some cancers have claimed that NLR is more valuable than the commonly used inflammation marker such as CRP.¹⁸ In our study, higher values were de-

tected in malignant cases. However, since the number of malignant cases was very low, we thought that it was not correct to generalize this with this study.

Although it is accepted that the selection of threshold values is quite appropriate due to the similarity of the study conducted by Bagente F. et al, in which PLR and NLR threshold values are taken as reference, it should be kept in mind that NLR and PLR do not have a definite threshold value in the study, and different threshold values are observed in different populations and diseases.

Limitations of the study: This is a single-center study with relatively few cases. Since we designed it as a retrospective study, we could not compare with the healthy control group. Therefore, we considered the recommendations of reference studies for the threshold value. In addition, we did not consider all the accompanying diseases of the patients. Some of these may be conditions that affect the inflammatory state.

CONCLUSION

In this study, we found that NLR and PLR did not increase in patients with adrenal incidentaloma. However, there was a positive correlation between tumor size and NLR. It is concluded that although inflammatory hemogram parameters are inexpensive and easily accessible in general, there is no clinical significance in AI patients.

Ethics Committee Approval

Sakarya University Ethics Committee. (11.02.2020)
(Ref. No.: 71522473/050.01.04/41)

References

- Hanna FW, Issa BG, Lea SC, George C, Golash A, Firn M, Fordham R. Adrenal lesions found incidentally: how to improve clinical and cost-effectiveness. *BMJ Open Quality* 2020;9:1.
- Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Angeli A. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *Journal of endocrinological investigation*,2006;29,4:298-302.
- Herrera MF, Grant CS, van Heerden J A, Sheedy PF, Istrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991;110,6:1014-1021
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianni M, Macri C, Boscaro M. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:55-62
- Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm. Res. Paediatr.* 1997;47,4-6: 279-283
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Angeli A. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85,2:637-44.
- Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161,4:513-27.
- Young Jr WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2000;29,1:159-185
- Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N. Engl. J. Med.*,2007;356,6: 601-610
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini L, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Borretta G. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164,6:851-70
- Kizilgul M, Beyse S, Ozcelik O, Kan S, Apaydin M, Caliskan M, Cakal E. Pentraxin 3 as a new cardiovascular marker in adrenal adenomas. *Endocr. Pract.*,2017;23,6: 662-668
- Babinska A., Kaszubowski M., Kmiec P., Sworczak K. Adipokine and cytokine levels in patients with adrenocortical cancer, subclinical Cushing's syndrome and healthy controls. *Steroids*, 2018;140:39-44
- Valassi E., Biller BM, Klubanski A., Misra M. Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*.2012;95,3:187-206
- Fu H., Qin B., Hu Z., Ma N., Yang M., Wei T., Yang Z. Neutrophil-and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin. Lab.* 2015;61,3-4:269-273
- Qin B., Ma N., Tang Q., Wei T., Yang M., Fu H., Zhong R. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod. Rheumatol.* 2016;26,3:372-376
- Ahsen A., Ulu MS., Yuksel S., Demir K., Uysal M., Erdogan M., Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*, 2013;36,6:1357-1362
- Manatakis DK, Tseleni-Balafouta S, Balalis D, Soulou VN, Korkolis DP, Sakorafas GH, Gontikakis E. Association of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio with clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma. *Int. J. Endocrinol.*,2017;1-7
- Ozmen S., Timur O., Calik I., Altinkaynak K., Simsek E., Gozcu H.,Carlioglu A. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr. Regul.* 2017;51,3: 131-136
- Cho JS, Park MH, Ryu YJ, Yoon JH. The neutrophil to lymphocyte ratio can discriminate anaplastic thyroid cancer against poorly or well differentiated cancer. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2015;88, 4:187
- Mochizuki T, Kawahara T, Takamoto D, Makiyama K, Hattori Y, Teranishi JI, Uemura H. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts adrenocortical carcinoma and is correlated with the prognosis. *BMC Urol.* 2017;17,1:49
- Mills MN, Reddy AV, Richardson L, Richardson KM, Kersh CR. The Prognostic Role of Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Malignant Adrenal Lesions Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials.* 2019; 42,12:,945-950
- Bagante F, Tran TB., Postlewait LM., Maithel SK., Wang TS., Evans DB., Fields RC. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio as predictors of disease specific survival after resection of adrenocortical carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2015;112,2:164-172
- Wang J.,Arase H. Regulation of immune responses by neutrophils. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*2014; 1319,1:66-81
- Jaillon S, Galdiero MR., Del Prete D., Cassatella MA., Garlanda C.,Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Seminars in Immunopathology*.2013;4:377-394
- Boilard E., Nigrovic P A., Larabee K., Watts GF., Coblyn JS., Weinblatt ME., Lee DM. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science.* 2010;327,5965:580-583
- Ermetici F, Malavazos A E., Corbetta S., Morriconi L., Dall'Asta C., Corsi MM, Ambrosi B. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism*.2007;56,5: 686-692
- Babinska A., Kaszubowski M., Sworczak K. Adipokine and cytokine levels in non-functioning adrenal incidentalomas (NFAI). *Endocr. J.* 2018;65:849-858
- Shank J, Prescott JD, Mathur A. Surgical Approach to Endocrine Hypertension in Patients with Adrenal Disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2019;48,4:875-885
- Jhuang YH., Kao TW, Peng TC., Chen WL., Li YW, Chang PK., Wu, LW. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor for incident hypertension: a 9-year cohort study in Taiwan. *Hypertens. Res.* 2019;42,8:1209-1214
- Müjgan TEK, Ebinc FA, Kutluğün AA, Efe FK, Cetin S., Çelebi S., Berkalp B. The Relation Between Blood Pressure Reverse-Dipping and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Hypertensive Patients. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2018;41,3:203-207
- Yildirim OT, Aydın F, Aydın AH., Dagtekin E., Aksit E., Hasirci SH. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are independent predictors for blood pressure variability. *J. Hypertens.* 2018;36:12
- Park J, De Luca A., Dutton H., Malcolm JC., Doyle MA. Cardiovascular outcomes in autonomous cortisol secretion and nonfunctioning adrenal adenoma: a systematic review. *J. Endocr. Soc.* 2019;3,5:996-1008
- Zhou X., Du Y., Huang Z., Xu J., Qiu T., Wang J, Liu P. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:6, doi: 10.1371/journal.pone.0101119.
- Zhao QT, Yuan Z., Zhang H., Zhang XP, Wang HE., Wang ZK., Duan GC. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a meta-analysis including 3,720 patients. *Int. J. Cancer.* 2016;139,1:164-70 doi: 10.1002/ijc.30060.
- Hu G., Liu Q, Ma JY, Liu CY. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Biomed Res. Int.* 2018;2018 doi: 10.1155/2018/7375169.
- Ethier JL., Desautels D., Templeton A., Shah PS., Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017;19,1:2 doi: 10.1186/s13058-016-0794-1.
- Bulgurcu S, Arslan İB, Dikilitaş B, Çukurova İ. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in malignant and precancerous laryngeal lesions. *Turkish J. Ear Nose Throat.* 2017; 27,3:122-127 doi: 10.5606/kbbihtisas.2017.93685.
- Ma JY, Ke LC., Liu Q. The pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Medicine (United States).* 2018;97:43. doi: 10.1097/MD.00000000000012897.

Evaluation of Demographic Characteristics and Treatment of Patients Who Developed Iatrogenic Coronary Artery Perforation due to Percutaneous Coronary Intervention: Single Center Experience

Perkütan Koroner Girişime Bağlı İyatrojenik Koroner Arter Perforasyonu Gelişen Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Yusuf Can¹, Salih Şahinkuş²

¹ Sakarya University, Department of Cardiology, Sakarya

² Sakarya Education and Research Hospital, Department of Cardiology, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yusuf Can

Korucuk Mahallesi, 2968 ADA Baytur Korukent Sitesi, Orkide:7 Daire:6 Adapazarı/SAKARYA

T: +90 541 251 41 49 E-mail : dr.ycan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 18.08.2020

Orcid :

Yusuf Can <https://orcid.org/0000-0002-4535-7367>

Salih Şahinkuş <https://orcid.org/0000-0003-1558-5761>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):490-497) DOI: 10.31832/smj.732875

Abstract

Objective	The aim of this study was to evaluate the demographic characteristics, frequency of perforation, clinical characteristics, treatment strategies and outcomes of patients who developed coronary artery perforation (CAP) during a percutaneous coronary intervention (PCI).
Materials and Methods	Patients who CAP during a PCI between January 2015 and January 2020 were included in the study. In this five-year period, 25 out of 10,794 patients who underwent PCI developed CAP. Outcomes were classified as cardiac tamponade, requiring urgent revascularization by bypass or PCI, in-hospital mortality, and 30-day mortality.
Results	In our study, frequency of CAP during PCI was 0.23%. Seventeen patients (68%) were male. The mean age of the patients was 62,52 ± 9.60 years. Eight patients had diabetes, 17 patients had hypertension and 5 patients had a history of chronic kidney disease. According to the Ellis classification system; rates of Ellis types I, II, III, and III-CS were 8 (32%), 9 (36%), 7 (28%), and 1 (4%), respectively. In 12 patients, tamponade was observed, and 7 of these patients underwent pericardiocentesis immediately, while 4 patients underwent pericardiocentesis on their follow-up (>24 hours). In three patients, type I perforation was initially unnoticed and tamponade was observed during follow-up. Six patients died in the hospital. In remaining patients, no mortality was observed within 30 days. In our study, the rates of adverse events for Ellis types I, II and III/III-CS, were as follows: cardiac tamponade, 12%, 20%, and 16%, respectively; emergency surgery, 0%, 4%, and 0% respectively; and death, 12%, 4%, and 8%, respectively.
Conclusion	Although CAPs are very rare, they have quite a high mortality. Interventional cardiologists should be aware of the risk for Ellis type 1 perforations, especially, because they may not be noticed during the PCI. These data should be evaluated by studies conducted with larger numbers of patients.
Keywords	Coronary artery perforation; percutaneous coronary intervention; graft-coated stent

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı perkütan koroner girişim sırasında koroner arter perforasyonu gelişen hastaların demografik özelliklerini, sıklığını, klinik özelliklerini, tedavi stratejilerini ve sonuçlarını değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemler	2015 ocak ve 2020 ocak ayları arasında perkütan koroner girişim yapılması sırasında koroner arter perforasyonu gelişen hastalar çalışmaya dahil edildi. Perkütan koroner girişim yapılan 10794 hastanın 25 tanesinde koroner arter perforasyonu gelişti. Kardiyak tamponad, acil perkütan veya baypas ile revaskülarizasyon gereksinimi, hastane içi ve 30 günlük mortalite sonlanım noktaları olarak belirlendi.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 62,5 ± 9,60 olup 17'si (%68) erkek idi. Sekiz hastada diyabet, 17 hastada hipertansiyon, 5 hastada kronik böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Perkütan koroner girişim sırasında koroner arter perforasyonu gelişme sıklığı %0,23 idi. Ellis sınıflamasına göre 8 (%32) hastada Ellis tip I, 9 (%36) hastada Ellis tip II, 7 (%28) hastada Ellis tip III ve 1 (%4) hastada Ellis tip III-CS koroner arter perforasyonu gözlemlendi. On iki hastada tamponad gözlemlenmiş olup bu hastalardan 7 tanesine hemen, 4 tanesine ise takiplerinde (>24 saat) perkardiyosentez yapıldı. Üç hastada tip I perforasyon başlangıçta fark edilmemiş olup takipleri sırasında tamponad gözlemlendi. Bizim çalışmamızda 12 (%48) hastada kardiyak tamponad, 1 (%4) hastada acil cerrahi gereksinimi, 6 (%24) hastada ölüm gözlemlenmiştir. Ellis sınıflaması tip I, II ve III/III-CS göre bakıldığında sırasıyla kardiyak tamponad %12, %20 ve %16, acil cerrahi gereksinimi sırasıyla %0, %4 ve %0 iken ölüm sırasıyla %12, %4 ve %8 bulunmuştur. Kalan hastalarda 30 gün içinde ölüm gözlemlenmedi.
Sonuç	Koroner arter perforasyonları çok nadir görülmesine rağmen mortalitesi çok yüksektir. Girişimsel kardiyologlar, özellikle perkütan koroner girişim sırasında gözden kaçabileceği için Ellis tip I perforasyonlara dikkat etmelidir. Bu verilerin daha çok hasta alınan çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler

Koroner arter perforasyonu; perkütan koroner girişim; greft kaplı stent

INTRODUCTION

Coronary artery perforation (CAP), which can occur during percutaneous coronary interventions (PCI), is an extremely rare, life-threatening complication. The reported incidence of CAP during PCI is in the range of 0.2–0.6%; the incidence may rise up to 3% with transluminal extraction coronary atherectomy, directional coronary atherectomy, laser coronary angioplasty and high-speed mechanical rotational atherectomy.¹⁻⁴

Cardiac tamponade due to CAP is the most frequent cause of mortality. Thus, interventional cardiologists need to be able to diagnose CAP quickly and know how to correctly treat it. The Ellis classification is the most commonly used classification for coronary artery perforations; this angiographic classification predicts the severity of the perforation as well as the risk of cardiovascular adverse events such as tamponade, myocardial infarction, cardiac surgery and mortality.⁵ In this study, we aimed to evaluate the demographic characteristics, frequency of perforation, clinical characteristics, treatment strategies and outcomes of patients who developed CAP during a PCI.

MATERIALS and METHODS

Study design and population

The single-center, retrospective descriptive study was conducted with patients who developed CAP during PCI between January 2015 and January 2020. In this five-year period, 25 out of 10,794 patients who underwent PCI developed CAP. PCI indications, age, gender and demographic characteristics of the patients were collected. Patients applied to our outpatient clinic for a control examination. The in-hospital and 30-day follow-up information on clinical outcomes (e.g., cardiac tamponade, in-hospital death, 30-day mortality, and revascularization) were collected from electronic medical records or a registry data base or through a phone call, during which patients were asked about relevant end-point clinical events. Exclusion criterion was a lack of relevant patient- or procedural-related data. The study was approved by the Sakarya University

Faculty of Medicine Ethics Committee (Ethics committee number: 71522473/050.01.04/119 Ethics Committee Approval Date: 04/04/2020).

Classification of coronary artery perforations, angiographic evaluation of the lesions, definitions, and angiography procedures CAP uses the Ellis classification system as follows: type I indicates the presence of an extraluminal crater without extravasation, type II indicates the presence of pericardial or myocardial blush without contrast jet extravasation, type III indicates the presence of contrast jet extravasation through frank (>1 mm) perforation, and type III cavity spilling (type III-CS) indicates the presence of contrast jet extravasation in any cardiac chamber or coronary sinus.⁵ Lesion characteristics were categorized according to the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) lesion classification.⁶ In addition, we evaluated the chronic total occlusion, the involved coronary artery, and the location of the lesion. The PCI was based on the following criteria: 1) residual stenosis of <30%, 2) coronary thrombolysis in myocardial infarction grade flow 3, and 3) an absence of dissection, thrombus or perforation after the procedure. The use of direct stenting, non-routine wire use, pre-dilation and post-dilatation were evaluated. In addition, prolonged balloon inflation and graft-covered stent treatments were assessed. The angiographic characteristics were further analysed by an independent interventional cardiologist.

Cardiac tamponade was identified in the presence of at least one of the following characteristics: 1) systemic hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg) with evidence of paradoxical pulse by clinical assessment or by an invasive method; 2) evidence of pericardial effusion by echocardiography or angiography; and 3) diastolic collapse of the right ventricular free wall with echocardiographic evidence of significant respiratory variation of the transmitral Doppler velocity and/or dilated inferior vena cava with collapse during inspiration.

Outcomes

Outcomes were classified as cardiac tamponade requiring urgent revascularization by bypass or PCI, in-hospital mortality, and 30-day mortality.

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS Statistics software version 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm SD and categorical variables as percentages.

RESULTS

In our study, frequency of CAP during PCI was 0.23%. The mean age of the 25 patients included in the study was 62.52 \pm 9.60, and 17 (68%) of the patients were male. Eight patients had diabetes, 17 patients had hypertension and 5 patients had a history of chronic kidney disease. The demographic characteristics of the patients are shown in Table 1.

Characteristic	n (%)
Age, (years)	62.52 \pm 9.60
Gender (male), n (%)	17, (68.00)
Hypertension, n (%)	17, (68.00)
Diabetes mellitus, n (%)	8, (32.00)
Smoking, n (%)	11, (44.00)
Coronary artery disease, n (%)	8, (32.00)
Hyperlipidemia, n (%)	6, (24.00)
Renal impairment, n (%)	5, (20.00)

Eleven of the patients were referred to the catheter laboratory with an unstable angina pectoris/non-ST-segment elevation myocardial infarction (USAP/NON-STEMI) diagnosis; their intervention indications are shown in Table 2. When we looked at the distribution of the target lesion according to ACC/AHA classification, it was observed that 1 patient had type B1, 7 patients had type B2, and 12 patients had type C lesions. In 12 of the patients, the lesion was in the right coronary artery, and 11 of the lesions were in the midsection. Of the 25 patients, 5 had chronic total occlusion, and 19 had USAP/NON-STEMI and ST-seg-

ment elevation myocardial infarction (STEMI). The angiographic characteristics of the patients are shown in Table 3.

Indication	n (%)
Stable angina, n (%)	6, (24.00)
USAP/Non-STEMI, n (%)	11, (44.00)
STEMI, n (%)	8, (32.00)

USAP/Non-STEMI: Unstable angina pectoris/Non-ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction

Treated vessel	
LAD, n (%)	7, (28.00)
LCX, n (%)	5, (20.00)
RCA, n (%)	12, (48.00)
SVG, n (%)	1, (4.00)
Lesion location	
Osial/proximal, n (%)	9, (36.00)
Medial, n (%)	11, (44.00)
Distal, n (%)	5, (20.00)
Lesion type	
B1, n (%)	1, (4.00)
B2, n (%)	7, (28.00)
C, n (%)	12, (48.00)
CTO, n (%)	5, (20.00)

LAD: Left anterior descending artery, LCX: Left circumflex coronary artery, RCA: Right coronary artery, SVG: Saphenous vein graft, American College of Cardiology (ACC) and American Heart Association (AHA) lesion type: B1, B2, C, CTO: Chronic total occlusion

According to the Ellis classification system, 8 (32%) patients had Ellis type I coronary perforation, 9 (36%) patients had Ellis type II, 7 (28%) patients had Ellis type III, and 1 (4%) patient had Ellis type III-CS coronary perforation. Pre-dilation in 12 patients, stenting in 2 patients, and post-dilation in 4 patients were responsible for the CAP. The CAP in six patients was caused by wires that are not used routinely. Treatments for the CAP included the conservative approach, prolonged balloon inflation and a graft-coated stent. In 12 patients, tamponade was

observed, and 7 of these patients underwent pericardiocentesis immediately, while 4 patients underwent pericardiocentesis on their follow-up (>24 hours). One patient underwent emergency CABG and surgical treatment to drain pericardial fluid. A graft-coated stent was inserted

in five patients. Six patients died in the hospital. None of the remaining patients were hospitalized, and no mortality was observed within 30 days. The data on the type of CAP, the interventional operations causing the CAP, and the outcomes of the patients are shown in Table 4.

Table 4. Types of perforation-related devices, management and prognosis of patients with coronary perforation					
	Type of coronaryperforation				n, (%)
	Type I (n: 8)	Type II (n: 9)	Type III (n: 7)	Type III-CS (n: 1)	
Device responsible for the perforation					
Floppy Guide Wire, n (%)	1	0	0	0	1, (4.00)
CTO Wire, n (%)	2	3	1	0	6, (24.00)
Predilatation, n (%)	4	4	4	0	12, (48.00)
Postdilatation, n (%)	0	2	2	0	4, (16.00)
Stent, n (%)	1	0	0	1	2, (8.00)
Clinicalmanagement					
Use protamin, n (%)	3	2	5	0	10, (40.00)
Prolonged inflated balloon, n (%)	3	9	7	0	19, (76.00)
Pericardiocentesis early, n (%)	0	4	3	0	7, (28.00)
Pericardiocentesis late, n (%)	3	0	1	0	4, (16.00)
Emergency surgery	0	1	0	0	1, (4.00)
Graft coated stent, n (%)	0	0	4	1	5, (20.00)
In-hospital prognosis and 30 days mortality					
Death, n (%)	3	1	2	0	6, (24.00)
Cardiac tamponade, n (%)	3	5	4	0	12, (48.00)
Death 30 Days, n (%)	3	1	2	0	6, (24.00)
CTO: Chronic total occlusion					

DISCUSSION

In this study, while the incidence of CAP and pericardiocentesis rates were similar, mortality rates were higher than in previous studies. We also observed that most cases consist of chronic total occlusion and ACC/AHA type 2B/C lesions, and that the majority of patients were treated successfully.

The conditions that increase the risk of CAP can be grouped in three categories. The first are the characteristics of the patient and demographic characteristics such as female gender, advanced age, hypertension, chronic kidney disease, multi-vascular disease and coronary bypass history.^{1,7-10} The second are the lesion characteristics, which include chronic total occlusion and ACC/AHA type B2 and type C lesions.¹ The third is defined by the materials used and the procedure. These include oversize balloon/stent, cutting balloon, non-routinely used hydrophilic/stiff wires, intravascular ultrasound catheter, transluminal extraction coronary atherectomy, directional coronary atherectomy, laser coronary angioplasty and high-speed mechanical rotational atherectomy.¹⁰ Most of our patients had ACC/AHA type B2 or type C lesions and chronic total occlusion, and approximately two out of three of the CAPs developed due to the oversize balloon used in pre-dilation and post-dilatation. About one in four of the CAPs developed due to wires that are not used routinely.

During treatment, if the patient has been taking heparin, it can be inactivated with protamine; if the patient has been taking glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, the medical treatment is regulated by platelet transfusion. Treatment options can vary depending on the extent of the perforation and the facilities of the laboratory. Especially in Ellis type I and II perforations, prolonged balloon inflation, a graft-covered stent and various embolizing agents can be used. In Ellis type III and III-CS perforations, however, a graft stent, handmade graft stent or surgical treatment is applied alongside prolonged balloon inflation. In addition, if the Ellis type III or III-CS perforation is in the distal or

side branch, embolizing agents may be used. In all cases, the effusion should be performed with echocardiography, and pericardiocentesis or surgical drain of the pericardial fluid is recommended if tamponade is present. As the most common application, persistence can be occluded in 5–15 minutes.¹¹ Semi-compliant balloons are not recommended for more than 20 minutes due to potential myocardial damage. Perfusion balloons should be used if a balloon occlusion is planned for more than 20 minutes.¹² The dual catheter technique is frequently used, in which the balloon or stent balloon sent through the catheter by the first vascular access is inflated and allowed to stand in the lesion, and by using a second vascular access, the catheter is brought to the ostium of the vessel to save time. The first balloon is deflated, and the wire sent from the second catheter is advanced to the lesion's distal. The first balloon is inflated again when the second wire passes the lesion's distal. Then the graft stent through the second catheter is brought up to the stent coronary ostium. The first balloon is drawn into the catheter, and the catheter is slightly retracted. Then, the second catheter is inserted into the coronary ostium, and the graft stent is moved up to the lesion and implanted. This technique is also called the ping-pong technique.¹³

If the vessel diameter is >2.5 mm, graft-coated stents can be used; biocompatible polymer polytetrafluoroethylene (PTFE)-coated stents are used most often. However, they are not preferred since they require very high pressure, are not flexible, lead to lateral branch occlusion, and have increased stent thrombosis and high restenosis rates. These stents can be difficult to pass through in diffuse calcific, tortuous vessels. Of the Ellis type III perforations, 91–93% are treated successfully with these stents.¹⁴⁻¹⁶ PTFE-coated stents have 5.7% stent thrombosis and 29% stent restenosis rates, which are high compared to normal stents.¹⁷ Surgery should be considered in CAPs that supply a large area and with the presence of a major side branch. New types of stents, such as a single layer of polyurethane on a single layer of stent material (e.g., Papyrus-covered stent, Biotronik,

Berlin, Germany) or a micro-porous ePTFE membrane on a single layer of stent material (e.g., BeGraft stent, Bentley, Hechingen, Germany) are much more flexible, thanks to reduced transition profiles.¹⁸ In addition, the Papyrus-covered stent allows side branch passage by recanalization with stiff wires in case of a major side branch occlusion. In this way, balloon or stenting can be performed on the graft stent side branch.¹⁹ In addition, Papyrus-covered stents and BeGraft stents can be simultaneously advanced through a 7F guiding catheter along with a different balloon and can be used as an alternative to the ping-pong technique. In large vessel perforations, complications can be managed successfully by using a handmade graft stent in the absence of a graft stent in the catheter laboratory.²⁰ A minimum distance of 4 mm is recommended on both sides of the CAP to ensure an adequate seal. We implanted a graft-coated stent in five of our patients.

Embolization methods, such as coil,²¹ fat,²² polyvinyl alcohol,²³ gelfoam,²⁴ N-butyl cyanoacrylate,²⁵ trombin injection,²⁶ microspheres,²⁷ glue,²⁸ and autologous blood clot,²⁹ can be applied as well as prolonged balloon inflation proximal to the site of the CAP. These agents are preferred in expendable arteries such as side branch and distal vessel perforations. Also, in the case of a perforation of a side branch, a graft-coated stent implantation can be considered in the main vessel at the side branch ostium for occlusion. Attention should be paid to non-target embolization when using these methods. In addition, the interventional cardiologist should look out for possible allergic reaction due to trombine. Surgery should be considered if these methods cannot be applied or if there is stenosis in other vessels. In our clinic, heparin was neutralized with protamine, and a conservative approach was applied, depending on the presence of side branch or distal perforations in the patient. Since there were no embolism therapeutic agents in our hospital, prolonged balloon inflation was performed on the lesion's proximal. In the case of side branch perforation, prolonged balloon inflation was performed at the side branch ostium.

In some perforations, late tamponades can be observed 24 hours after the procedure;³⁰ this was the case in four of our patients. One of them was a type III perforation and was observed in follow-up after a graft-coated stent procedure. In the remaining three patients, type I perforation was initially unnoticed and dual anticoagulant treatment was carried out, and tamponade was observed during follow-up.

For Ellis types I, II and III/III-CS, the rates of adverse events have been recorded as follows: cardiac tamponade, 6–8%, 5–13%, and 20–63%, respectively; emergency surgery, 15–24%, 0–24%, and 50–60%, respectively; and death, 0–6%, 0–6%, and 19–21%, respectively.^{5,31,32} In our study, the rates of adverse events for Ellis types I, II and III/III-CS, were as follows: cardiac tamponade, 12%, 20%, and 16%, respectively; emergency surgery, 0%, 4%, and 0% respectively; and death, 12%, 4%, and 8%, respectively. The high rates of tamponade and mortality in our Ellis type I perforations may be due to the fact that coronary perforations are not noticed during the procedure in some patients. Tamponade, emergency surgery, and low rates of mortality in Ellis Type III and Type III-CS perforations may be due to the ease of detection of these perforations and the immediate application of graft-coated stents in most of these patients.

Limitations

The single-center, retrospective nature of our study and limited number of patients are the limitations of this study.

CONCLUSION

Although CAPs are very rare, they have quite a high mortality. Interventional cardiologists should be aware of the risk for Ellis type I perforations, especially, because they may not be noticed during the PCI. Interventional cardiologists should be able to treat CAPs in the light of current data by considering the degree, the location of the coronary perforation and the availability of laboratory facilities.

The study was approved by the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee (Ethics committee number: 71522473/050.01.04/119 Ethics Committee Approval Date: 04/04/2020).

References

1. Fasseas P, Orford JL, Panetta CJ, Bell MR, Denktas AE, Lennon RJ, et al. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16298 procedures. *Am Heart J* 2004; 147:140-5.
2. Bittl JA, Ryan TJ Jr, Keane JF Jr, Tchong JE, Ellis SG, Isner JM, et al. Coronary artery perforation during excimer laser coronary angioplasty. The Percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1158-1165.
3. Holmes DR Jr, Reeder GS, Ghazzal ZM, Bresnahan JF, King SB 3rd, Leon MB, et al. Coronary perforation after excimer laser coronary angioplasty: The Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry experience. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:330-335.
4. Litvack F, Eigler N, Margolis J, Rothbaum D, Bresnahan JF, Holmes D, et al. Percutaneous excimer laser coronary angioplasty: results in the first consecutive 3000 patients. The ELCA Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:323-329.
5. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, Popma JJ, Bittl JA, Eigler NL, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation* 1994; 90:2725-2730.
6. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1988; 78:486-502.
7. Shimony A, Zalger D, Van Straten M, Shalev A, Gilutz H, Ilia R, et al. Incidence, risk factors, management and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 104:1674-7.
8. Gunning M, Thomas M. Coronary artery perforation In: Redwood S, Curzen N, Thomas M. *Oxford textbook of interventional cardiology*. 2nd ed. Oxford textbooks in cardiology. New York, USA: Oxford University Press; 2010.p.734.
9. Doll JA, Nikolsky E, Stone GW, Mehran R, Lincoff AM, Caixeta A, et al. Outcomes of patients with coronary artery perforation complicating percutaneous coronary intervention and correlations with the type of adjunctive antithrombotic therapy: pooled analysis from REPLACE-2, ACUITY, and HORIZONS-AMI trials. *J Interv Cardiol* 2009; 22:453-9.
10. Shimony A, Joseph L, Mottillo S, Eisenberg MJ. Coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2011; 27:843.
11. Witzke CF, Martin-Herrero F, Clarke SC, Pomerantzev E, Palacios IF. The changing pattern of coronary perforation during percutaneous coronary intervention in the New Device Era. *J Invasive Cardiol* 2004; 16:257-301.
12. Meguro K, Ohira H, Nishikido T, Fujita M, Chinen T, Kikuchi T, et al. Outcome of prolonged balloon inflation for the management of coronary perforation. *J Cardiol* 2013; 61:206-9.
13. Ben-Gal Y, Weisz G, Collins MB, Genevieux P, Dangas GD, Teirstein PS, et al. Dual catheter technique for the treatment of severe coronary artery perforations. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75:708-12.
14. Lansky AJ, Yang YM, Khan Y, Costa RA, Pietras C, Tsuchiya Y, et al. Treatment of coronary artery perforations complicating percutaneous coronary intervention with a polytetrafluoroethylene-covered stent graft. *Am J Cardiol* 2006; 98:370-4.
15. Shirakabe A, Takano H, Nakamura S, Kikuchi A, Sasaki A, Yamamoto E, et al. Coronary perforation during percutaneous coronary intervention. *Int Heart J* 2007; 48:1-9.
16. Briguori C, Nishida T, Anzuini A, Di Mario C, Grube E, Colombo A. Emergency polytetrafluoroethylene-covered stent implantation to treat coronary ruptures. *Circulation* 2000; 102:3028-31.
17. Gercken U, Lansky AJ, Buellesfeld L, Desai K, Badereldin M, Mueller R, et al. Results of the Jostent coronary stent graft implantation in various clinical settings: procedural and follow-up results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56:353-60.
18. Hernandez-Enriquez M, Lairez O, Campelo-Parada F, Lhermusier T, Bouisset F, Roncalli J, et al. Outcomes after use of covered stents to treat coronary artery perforations. Comparison of old and new-generation covered stents. *J Interv Cardiol* 2018; 31:617-623.
19. Werner GS, Ahmed WH. Fenestration of a Papyrus PK covered stent to recover the occluded left main bifurcation after sealing a left main perforation during a CTO procedure. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18:41-4.
20. Sarlı B, Bakır AO, Sağlam H, Kurtul S, Doğan Y, Arınç H. Successful Treatment of Coronary Artery Perforation with Hand-Made Covered Stent. *Erciyes Med J* 2013; 35:164-6.
21. Pershad A, Yarkoni A, Biglari D. Management of distal coronary perforations. *J Invasive Cardiol* 2008; 20:E187-91.
22. George S, Cotton J, Wrigley B. Guidewire-induced coronary perforation successfully treated with subcutaneous fat embolisation: A simple technique available to all. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 86:1186-8.
23. Yoo BS, Yoon J, Lee SH, Kim JY, Lee HH, Ko JY, et al. Guidewire induced coronary artery perforation treated with transcatheter injection of polyvinyl alcohol form. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52:231-4.
24. Dixon SR, Webster MW, Ormiston JA, Wattie WJ, Hammett CJ. Gelfoam embolization of a distal coronary artery guidewire perforation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49:214-217.
25. Tumsцитz C, Lanzillotti V, Pirani L, Di Cesare AM, Scoccia A, Gallo F. Type III coronary perforation during chronic total occlusion percutaneous coronary interventions treated with Cyanoacrylate glue embolization: case report and review of the technique. *Vessel Plus* 2019; 3:20.
26. Fischell TA, Moualla SK, Mannem SR. Intracoronary thrombin injection using a microcatheter to treat guidewire-induced coronary artery perforation. *Cardiovasc Revasc Med* 2011; 12:329-333.
27. Meincke F, Kuck KH, Bergmann MW. Cardiac tamponade due to coronary perforation during percutaneous interventions successfully treated with microspheres. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:325-327.
28. Goel PK. Delayed and repeated cardiac tamponade following microleak in RCA successfully treated with intra arterial sterile glue injection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73:797-800.
29. Tanaka S, Nishigaki K, Ojio S, Yasuda S, Okubo M, Yamaki T, et al. Transcatheter embolization by autologous blood clot is useful management for small side branch perforation due to percutaneous coronary intervention guide wire. *J Cardiol* 2008; 52:285-289.
30. Tseng CD, Chen CY, Chiang FT, Hsu KL, Lo HM, Tseng YZ, et al. Coronary artery perforation and delayed cardiac tamponade following balloon coronary angioplasty. *J Formos Med Assoc* 1996; 95:789-792.
31. Gruberg L, Pinnow E, Flood R, Bonnet Y, Tebeica M, Waksman R, et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 86:680-2.
32. Liu F, Erbel R, Haude M, Ge J. Coronary arterial perforation: prediction, diagnosis, management, and prevention. In: Ellis SG, Holmes DR Jr, editors. *Strategic approaches in coronary intervention*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.p.501-14.

Anxiety Status of Patients Receiving Orthodontic Treatment in Sakarya University's Dentistry of Faculty During COVID-19 Pandemic

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde Ortodontik Tedavi Gören Hastalarda COVID-19 Salgını Süresinde Kaygı Durumu

Refika Topal

¹ Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Refika Topal

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı
Mithatpaşa Mahallesi Adnan Menderes Caddesi No:122/B Adapazarı/ Sakarya, Türkiye

T: +90 506 853 59 92 E-mail : refikatopal@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.06.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 11.09.2020

Orcid :

Refika Topal <https://orcid.org/0000-0002-1961-127X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):498-504) DOI: 10.31832/smj.747094

Abstract

Objective	The present paper aims to determine the state and trait anxiety levels statuses of patients actively receiving orthodontic treatment during the COVID-19 pandemic.
Materials and Methods	For this study, 102 patients actively receiving treatment in the department of orthodontics were invited and all the patients accepted the participation. The parameters in the present study were examined using Spielberger's State and Trait Anxiety Inventory (STAI) depending on the age, gender, and educational status of participants. Independent samples t-test, One-Way ANOVA, and Tukey's test were used in the analyses.
Results	In state anxiety (STAI-S) and trait anxiety (STAI-T) inventories, it was determined that women had a higher level of anxiety when compared to men ($p<0.05$). It was also determined that adult patients had higher anxiety levels in state anxiety (STAI-S) and trait anxiety (STAI-T) inventories ($p<0.05$).
Conclusion	It was determined that, at the beginning phase, the COVID-19 pandemic has affected the state and trait anxiety levels of our patients actively receiving orthodontic treatment.
Keywords	COVID-19; anxiety; COVID-19 pandemic

Öz

Amaç	Bu araştırmada COVID-19 salgını süresinde aktif ortodontik tedavisi devam etmekte olan hastalarda durumluk ve sürekli anksiyete durumlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya ortodonti kliniğinde tedavisi devam etmekte olan 102 hasta davet edilmiş ve bütün hastalar çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Araştırmada değişkenler hastaların cinsiyet, yaş ve eğitim durumlarına göre Spielberger'in Durumluk- Sürekli Kaygı Envanteri (STAI) puanları ile değerlendirilmiştir. Analizlerde bağımsız örneklem için t testi, one-way ANOVA ve Tukey testi kullanılmıştır.
Bulgular	Hastalarımızda kadınların erkeklere göre durumluk anksiyete (STAI-S) ve sürekli anksiyete (STAI-T) ölçek değerlerinde yüksek kaygıya sahip olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Erişkin yaş gruplarındaki hastalarımızda durumluk anksiyete (STAI-S) ve sürekli anksiyete (STAI-T) ölçek değerlerinde yüksek kaygıya sahip olduğu görülmüştür ($p<0.05$).
Sonuç	COVID-19 pandemisinin başlangıç süresinde aktif ortodontik tedavi süreci hastalarımızda durumluk ve sürekli kaygı düzeyini etkilediği görülmüştür.
Anahtar Kelimeler	COVID-19; kaygı; COVID-19 pandemi

INTRODUCTION

In December 2019, scientists detected an atypical type of viral pneumonia in Wuhan city of China. In January 2020, the Chinese scientists identified the pathogen, which causes the disease, as COVID-19. The dissemination and communication of the identified disease occurred very rapidly and the disease concurrently spread in both China and the rest of the world and became an important public health concern. On January 30th of 2020, the World Health Organization (WHO) declared that this pandemic is an alarming international public health problem.¹ As of the date of March 11th of 2020, the WHO declared it as a pandemic. The first COVID-19-related death in Turkey was seen on March 17th of 2020.² Various measures have been taken in our country and the rest of the world in order to prevent the spread of the pandemic.³ The image necessitated certain measures addressing the prevention of the spread of this pandemic in Turkey and, upon the detection of the first case, several measures have been taken in Turkey. Within this scope, the education process was paused, travel restrictions were imposed, the individuals coming from foreign countries were kept in quarantine for 14 days, lockdown was declared for specific age groups, social isolation was emphasized, lockdowns addressing all the citizens were declared on the specific days of the week, common-use areas were closed, and all the dental treatments (except for emergency cases) were delayed. These limitations that have been suddenly imposed caused individuals to have undesired psychological problems. Besides the risk of death because of viral infection due to COVID-19, the individuals also experienced a significant level of psychological pressure arising from the social isolation.⁴

In literature, there are many reports examining the psychological effects of COVID-19 pandemic on the society, patients, children, and adolescents.⁵⁻⁷

COVID-19 pandemic had deep effects on the psychological and physical health of individuals.⁸ The physical isolation measures, which have been taken for social isolation

during the quarantine, posed a significant psychological problem risk.⁹ Emphasizing that, as a negative result of the pandemic process, it is strongly related with lifelong anxiety (concern), depression, self-injury, and suicide attempts, it was reported that the sense of loneliness would increase together with the social isolation.⁸

The anxiety is defined as a reaction against an unknown danger. It can be also defined as extensive emotional reaction emerging against dangerous situations or events and aiming to adapt to current conditions.¹⁰ The type of anxiety temporarily experienced by individuals in case of any danger is the "state anxiety". However, some people always experience a sense of restlessness. They generally experience a sense of unhappiness intensively. This type of anxiety that is not directly caused by external factors is intrinsic anxiety. In this case, the individual considers the current situation as stressful and it is called "trait anxiety".¹¹

It was reported that the direct and indirect psychological and social effects of COVID-19 pandemic are very frequently seen and it might affect the mental health at this moment and in the future.⁸

Another problem seen in the pandemic process is the increasing unemployment. It should be understood that, together with unemployment, financial insufficiency would have negative effects on the mental health of individuals.¹² It was reported that the changes in household income level caused psychological and financial anxiety among the family members, especially among the students.¹³

Thus, the present paper aims to determine the state and trait anxiety scores of our patients actively receiving treatment in our orthodontic clinic during the COVID-19 pandemic and to reveal how the parameters influencing the anxiety vary depending on the gender, age, and educational status.

MATERIALS and METHODS

The cross-sectional study is an online survey study conducted with 102 patients currently receiving orthodontic treatment in the Orthodontic Clinic of Dentistry Faculty of Sakarya University during the COVID-19 pandemic process. The study population, the study was conducted at dates (04.28.2020- 05.28.2020) active orthodontic treatment has been created from continuing individual. The survey was conducted upon the approval of the Directorate-General for Health Services (Ministry of Health) and the approval of Non-Interventional Clinical Researches Ethics Committee of Sakarya University (04.27.2020, 71522473/050.01.04/195). The principles of the Helsinki Declaration were followed and the consents of patients were obtained. The participation was on volunteer basis and the participation rate was 100% (all the patients invited responded to the survey).

Besides the sociodemographic questionnaire, Spielberger's STAI-S (state) and STAI-T (trait) anxiety scales were conducted with all the patients.

Developed by Spielberger et al. in year 1970, the inventory consists of 40 items and 2 sub-inventories measuring the state and trait anxiety levels.¹⁴ Inventory's adaptation to Turkish language and validity-reliability study of Turkish version were carried out by Öner and Le Compte¹⁵.

Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory is an easy-to-conduct scale that any patient can easily answer. In answering the Spielberger's State Anxiety Inventory, the responders are asked to specify the severity of their status as (1) none, (2) mild, (3) very much, and (4) completely, whereas the frequency of these feelings is specified as (1) almost never, (2) sometimes, (3) frequently, and (4) almost always in Spielberger's Trait Anxiety Inventory. There are "direct" and "reversed" statements in the scales. While determining the scores of "reversed" statements referring to the positive feelings, the ones having weight of "1" were turned into "4" and those with weight of "4" were turned

into "1". In direct statements indicating the negative feelings, the "4" answers indicate a high level of anxiety. In reversed statements, however, "4" answers indicate a low level of anxiety and "1" answers indicate a high level of anxiety. There are 10 reversed statements (1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, and 20) in State Anxiety Scale and 7 reversed statements (21, 26, 27, 30, 33, 36, and 39) in Trait Anxiety Scale. Total scores calculated as the sum of sub-scales scores range between 20 and 80 points. Higher scores indicate a higher level of anxiety, whereas the lower scores indicate a lower level of anxiety. It is possible to conduct both scales at once. In the questionnaire conducted in the present study, the statements of State Anxiety Scale were listed at first and then the statements of Trait Anxiety Scale were added.

The data analysis was carried out using SPSS Statistics 17.0 package program's One-Way ANOVA, independent samples t-test, and Tukey's test. Independent samples t -was performed to determine gender differences. One-Way ANOVA and Tukey's test were performed to determine the education status, age groups, and gender from which group the difference originated. The level of significance was set to be $p < 0.05$.

RESULTS

All patients demographic features (age, gender, education status) were recorded. Comparing the mean anxiety scores of STAI-S and STAI-T, it was determined that the mean STAI-T scores of both men and women were statistically significantly higher than their anxiety scores in STAI-S scale ($p < 0.05$). Moreover, the mean STAI-S and STAI-T anxiety scores of women were found to be statistically significantly higher than those of men ($p < 0.05$). (Table 1)

When comparing the mean STAI-S and STAI-T anxiety scores of women and men by the age groups, it was found that the mean scores of women were found to be statistically significantly higher than those of men in all the age groups ($p < 0.05$). (Table 2)

Examining the mean STAI-S and STAI-T anxiety scores of the age groups among women and men, the statistically significant difference was found only in women's mean STAI-T anxiety scores. Tukey's test was conducted in order to determine from which age groups this difference arose and the difference was found between 21-30 and 31-40 age groups of women ($p < 0.05$). (Table 3)

Table 1: Mean STAI-S and STAI-T anxiety scores by gender

Gender	n	STAI-S (x±SD)	STAI-T (x±SD)	
Female	54	41, 69±9,90	44, 76±5,60	t= -4, 990; p= 0,014
Male	48	39, 69±8,30	42, 49±8,45	t= -7, 350; p=0,035
P		t= 3,890; p=0,018	t=2,755; p=0,023	

State-Trait Anxiety Inventory State (STAI-S), State-Trait Anxiety Inventory Triat (STAI-T)
 n=birey sayısı SD= standart deviation
 Independent samples t-test $p < 0,05$

Table 2: Mean STAI-S and STAI-T anxiety scores of female and male by the age groups.

Age	Gender	n	STAI-S (x±SD)	STAI-T(x±SD)
10-20	Female	24	39,10±10,34	43,80±6,56
	Male	18	36,46±7,65 t=1,450; p=0,031	40,10±10,34 t=4,230; p=0,026
21-30	Female	20	41,10±7,50	42,65±9,86
	Male	16	37,80±4,69 t=2,670; p=0,023	40,90±7,50 t=3,787; p=0,046
31-40	Female	10	40,20±10,34	45,60±7,64
	Male	14	36,10±4,67 t=1,560; p=0,012	41,76±7,45 t=6,990; p=0,011

State-Trait Anxiety Inventory State (STAI-S), State-Trait Anxiety Inventory Triat (STAI-T) n=birey sayısı SD= standart deviation
 Independent samples t-test $p < 0,05$

Table 3: Gender rating according to age groups in their internal STAI-S and STAI-T mean scores of anxiety.

Gender	Age	n	STAI-S (x±SD)	STAI-T(x±SD)
Female	10-20	24	39,10±10,34	43,80±6,56
	21-30	20	41,10±7,50	42,65±9,86
	31-40	10	40,20±10,34 f=0,059; p>0,05	45,60±7,64 f=2,059; p=0,023
Male	10-20	18	36,46±7,65	40,10±10,34
	21-30	16	37,80±4,69	40,90±7,50
	31-40	14	36,10±4,67 f=0,270; p>0,05	41,76±7,45 f=0,987; p>0,05

State-Trait Anxiety Inventory State (STAI-S), State-Trait Anxiety Inventory Triat (STAI-T), SD= standart deviation

Comparing the mean anxiety scores of genders by the educational status, it was found that women's mean STAI-S and STAI-T anxiety scores were statistically significantly higher than those of men in "undergraduate" and "postgraduate" groups ($p < 0.05$). (Table 4)

Table 4: Mean STAI-S and STAI-T anxiety scores by educational status between female and male.

Education	Gender	n	STAI-S (x±SD)	STAI-T(x±SD)
Elementary school	Female	10	38,10±10,31	39,10±9,59
	Male	10	38,46±4,85 t=0,250; p>0,05	40,16±7,65 t=-1,450; p>0,05
High school	Female	15	40,87±3,95	41,10±5,64
	Male	12	39,96±4,21 t=0,950; p>0,05	41,46±5,95 t=-0,450; p>0,05
University	Female	18	41,98±9,34	43,80±6,34
	Male	16	39,46±7,65 t=2,450; p=0,043	39,86±3,69 t=3,450; p=0,021
Postgraduate	Female	11	41,80±5,84	44,10±9,36
	Male	10	38,46±6,15 t=0,540; p=0,036	42,24±4,25 t=2,760; p=0,039

State-Trait Anxiety Inventory State (STAI-S), State-Trait Anxiety Inventory Triat (STAI-T), SD= standart deviation

Comparing the mean anxiety scores by educational sta-

tus among women and men, it was found that the mean STAI-T anxiety scores were statistically significantly different among women and men. Using Tukey's test, it was determined that the difference originated from the difference between elementary school degree and undergraduate-postgraduate degrees among women and between elementary school degree and postgraduate degree among men. ($p < 0.05$) (Table 5)

Table 5: Gender rating according to different educational in their internal STAI-S and STAI-T mean scores of anxiety.

Gender	Education	n	STAI-S (x±SD)	STAI-T(x±SD)
Female	Elementary school	10	38,10±10,31	39,10±9,59
	High scholl	15	40,87±3,95	41,10±5,64
	University	18	41,98±9,34	43,80±6,34
	Postgraduate	11	41,80±5,84	44,10±9,36
			f=0,098; p>0,05	f=4,022; p=0,023
Male	Elementary school	10	38,46±4,85	40,16±7,65
	High scholl	12	39,96±4,21	41,46±5,95
	University	16	39,46±7,65	39,86±3,69
	Postgraduate	10	38,46±6,15	42,24±4,25
			f=0,038; p>0,05	f=3,075; p=0,041

State-Trait Anxiety Inventory State (STAI-S), State-Trait Anxiety Inventory Triat (STAI-T), SD=standart deviation

DISCUSSION

COVID-19 pandemic, which has suddenly emerged and rapidly taken the entire world under effect and the effect of which still continues, unavoidably increased the anxiety level of all individuals. The present study aims to examine the parameters, which affect the state and trait anxiety levels of patients actively receiving orthodontic treatment in our orthodontic clinic during the pandemic period, by the genders.

It was reported that suddenly emerging pandemics affected the mental health of individuals and the lack of psychological support in medical service caused difficulties among the people. For instance, it was reported that HIV/

AIDS pandemic between 1980 and 1990, SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) pandemic between 2002 and 2003, H1N1 (influenza) virus pandemic in 2009, Ebola pandemic in 2013, and Zika virus pandemic in 2016 increased the psychological disorders in countries lacking in well-educated psychiatrists and psychologists.¹⁶

In the previous studies, the cut-off score of state and trait anxiety inventory STAI was found to be 39-40 points and the scores higher than this level were considered to be the clinically high level of anxiety.¹⁷⁻¹⁹

Given the mean state and trait anxiety scores in the present study, it was found that the scores were significantly high. In the studies carried out in China, the psychological changes of individuals during the COVID-19 pandemic were examined and it was reported that the anxiety level of individuals was at high levels in this period.^{20, 21}

In the present study, it was determined that both of mean state and trait anxiety scores of women during the COVID-19 pandemic were higher than those of men. These results are similar to the result of a study reporting that women were psychologically affected by the pandemic more than men did and an increase was observed in the levels of stress, anxiety, and depression.²⁰

Similar to the present study reporting that individuals having undergraduate and postgraduate degrees had high levels of state and trait anxiety, a previous study reported that, upon suspending the education in China in this process, the students intensively experienced the anxiety of degradation in their academic levels.²⁰

It is thought that the high level of anxiety level among the adult patient is related with a high level of pandemic process perception. In a previous study, it was determined that the quarantine imposed for social isolation during the pandemic period increased the stress level of individuals. Moreover, the level of anxiety increased also because the

course of disease couldn't be projected, as well as the uncertainty of process and the false information.²² In another study, it was emphasized that the patients infected by COVID-19 virus and their families, as well as the medical professionals, were risky in terms of mental health and they had a high level of anxiety.⁸

High level of trait anxiety among our patients suggests that we should consider that the individuals would need support in order to maintain their mental health. In Western countries (England and the USA), the procedures were prepared for psychological crisis interventions in emergency service departments in order to overcome the problems. It was reported that the infected patients need psychological support in the recovery period and after discharged from hospital and this point should never be ignored.²³

Similar to the high level of state and trait anxiety levels of university students, who had to suspend their educational life and to stay at home during the pandemic period in the present study, another study examining the university students reported that the level of anxiety increased during the COVID-19 pandemic. The participants stated that their anxiety was related with their place of residence, income source of their parents, if they were living with their parents, and if any relative or friend has been infected by COVID-19.²³

According to the results obtained in the present study and considering that we still are in a pandemic period, there may be changes in the anxiety levels of individuals in the long-term. Duan et al. stated that further studies are necessary especially in countries, where the psychiatric care service infrastructure is under-developed and the effect of pandemic is at higher levels.²³

Revealing the exact long-term effect of COVID-19 pandemic on mental health may take months or even years. In the present study, it was determined that the level of anxiety increased in the short-term among the patients ac-

tively receiving orthodontic treatment. It is thought that it would be useful to conduct the same questions and to analyze the answers in the future in order to determine the long-term effect.

The survey was conducted upon the approval of the Directorate-General for Health Services (Ministry of Health) and the approval of Non-Interventional Clinical Researches Ethics Committee of Sakarya University (04.27.2020, 71522473/050.01.04/195).

References

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224) :565–574.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2020. Türkiye Günlük Koronavirüs Tablosu. <https://covid19.saglik.gov.tr/>(27.05.2020).
3. Zhang, SX, Wang Y, Rauch A, Wei F. Unprecedented disruptions of lives and work: Health, distress and life satisfaction of working adults in China one month into the COVID-19 outbreak. *Psychiatry Research*. 2020; 288,112958.
4. Xiao C. A novel approach of consultation on 2019 novel coronavirus (COVID-19) Related psychological and mental problems: structured letter therapy. *Psychiatry Investig*. 2020 ; 17 (2): 175–176.
5. Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(4), 0366(20)30078-X.
6. Yang, Y, Li W, Zhang Q, Zhang L, Cheung T, Xiang YT. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(4), 0366(20)30079-1.
7. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Research*. 2020; 288, 112954.
8. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(6), 0366(20)30168-1.
9. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395: 912–20.
10. Rubin JG, Slovin M, Krochak M. *The Psychodynamics of Dental Anxiety and Dental Phobia*. *Dental Clinics of North America*, 1988;32(4): 647-656.
11. Öner N. Türkiye'de kullanılan psikolojik testler. 3. Baskı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1997. p.398-399
12. Frاسquilho D, Matos MG, Salonna F, Guerreiro D, Storti CC, Gaspar T, et al.. Mental health outcomes in times of economic recession: a systematic literature review. *BMC Public Health*. 2016; 16 (115): 1–40.
13. Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. 2020; *Psychiatry Research*. 287, 112934.
14. Spielbergerr CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manuel for the State-Trait Anxiety Inventory*. California: Consulting Psychologists Press.1970.
15. Öner N, Le Compte A. *Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı*. 2. Baskı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1998.
16. Zhang J, Wu W, Zhao X, Zhang W. Recommended psychological crisis intervention response to the 2019 novel coronavirus pneumonia outbreak in China: a model of West China Hospital. *Precision Clinical Medicine*. 2020; 3(1): 3-8.
17. Addolorato G, Ancona C, Capristo E, Graziosetto R, Di Rienzo L, Maurizi M, et al. State and trait anxiety in women affected by allergic and vasomotor rhinitis. *Journal of Psychosom Res*. 1999; 46 (3) :283–289.
18. Bedir N, Köse E, Yazıcı E, Hasan ÇE, Erkal ŞE, Cebgiz N. Tıp Fakültesi Birinci Sınıf Öğrencilerinde Probleme Dayalı Öğrenme Sürecinin Anksiyete Düzeyi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Xxx Med J*. 2020; 10(1): 44-51.
19. Sawy AA. Anxiety level and difficult patients in prosthodontic clinic. *Journal of American Science*. 2012; 8(1): 258–263.
20. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (1729): 1–25.
21. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. The effects of social support on sleep quality of medical staff treating patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Medical Science Monitor*. 2020; 26: e923549.
22. Zandifar A, Badrfam R. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. *Asian J. Psychiatry*. 2020; 51, 101990.
23. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (4): 300–302.

Epilptik Nöbet ve Saldırgan Davranış ile Başvuran Hastada İdiyopatik Hipoparatiroidi ve Bilateral Bazal Ganglion Kalsifikasyonu: Fahr Sendromu

Idiopathic Hypoparathyroidism and Bilateral Basal Ganglion Calcification in Patient Admitted with Epileptic Seizure and Attacking Behavior: Fahr Syndrome

Erkut Etçioğlu¹, İhsan Sarıkaya¹, Abdülkadir Aydın², Abdülkadir Tunç³, Ahmet Yıldırım⁴

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, Sakarya, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji, Sakarya, Türkiye

⁴ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji, Klinik Nörofizyoloji, Şanlıurfa, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erkut Etçioğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sakarya

T: + 90 553 574 78 37 E-mail: erkutetcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 26.08.2020

Orcid:

Erkut Etçioğlu <https://orcid.org/0000-0002-8117-7929>

İhsan Sarıkaya <https://orcid.org/0000-0001-5896-7888>

Abdülkadir Aydın <https://orcid.org/0000-0003-0663-586X>

Abdülkadir Tunç <https://orcid.org/0000-0002-9747-5285>

Ahmet Yıldırım <https://orcid.org/0000-0002-6644-9148>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):505-508) DOI: 10.31832/smj.693271

Öz

Fahr sendromu, simetrik ve bilateral intrakraniyal kalsifikasyon ile seyreden nadir bir hastalık tablosu olup psikiyatrik semptomlar, epileptik nöbetler, serebellar bulgular, ekstrapiramidal disfonksiyon ve demans gibi klinik belirtiler ile kendini gösterebilir. Hastalığın birçok farklı klinik tablosu olmasına rağmen etiyojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Bu yazıda epileptik nöbet ile başvuran ve psikiyatrik belirtileri olan Fahr sendromu olgusu sunmaktayız.

Anahtar kelimeler

Fahr Sendromu; İntrakraniyal kalsifikasyon; Epilepsi

Abstract

Fahr syndrome is a rare disease with symmetrical and bilateral intracranial calcium accumulation and may present with clinical symptoms such as psychiatric symptoms, epileptic seizures, cerebellar findings, extrapyramidal dysfunction and dementia. Although the disease has many different clinical manifestations, its etiology is not yet clear. In this article, we present a case of Fahr syndrome with psychiatric symptoms presenting with epileptic seizures.

Keywords

Fahr Syndrome; Intracranial calcification; Epilepsy

GİRİŞ

Bilateral striopallidodontat kalsinozis olarak da isimlendirilen Fahr sendromu bazal gangliyonlar, serebellar dentat nukleus ve sentrum semiovalede bilateral kalsifikasyon görülmesi ile karakterizedir.¹

Fahr sendromu ilk kez 1930 yılında Karl Theodor Fahr tarafından tanımlanmıştır.² Bu sendrom sporadik, familial ve otozomal resesif formları bildirilmekle birlikte, genellikle otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Görülme sıklığının ise 1/1.000.000'dan daha az olduğu bildirilmektedir.³ Olgular farklı psikiyatrik ve nörolojik belirtiler ile başvurmaktadır. En sık görülen belirtiler parkinsonizm, distoni, tremor ve kore gibi hareket bozuklukları olup nadiren epileptik nöbetler ve psikiyatrik bozukluklar da görülebilmektedir.¹ Burada, epileptik nöbet ve distoni ile başvuran, hipoparatiroidizmin neden olduğu yaygın serebral kalsifikasyonu olan bir Fahr sendromu olgusunu sunuyoruz. Bu olgu sunumunda hastaya bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak rızası alınmıştır.

OLGU

Yirmi bir yaşında erkek hasta bilinç bozukluğu, saldırganlık ve tüm vücutta kasılma şikayetleri ile acil servise getirildi. Ambulans ekibinden alınan bilgiye göre hastada tam bilinç kaybı, tüm vücutta tonik-klonik kasılma geliştiği ve yaklaşık 15 dakika sürdüğü, ambulans ile hastaneye getirilirken kasılmalarının sonlandığı ve saldırgan davranışlarının başladığı öğrenildi. Hastanın doğuştan zihinsel engelli olduğu, yedi senedir epilepsi tanısıyla takip edildiği ve ortalama yılda bir kez jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdiği bildirildi. İki aydır nöbet sıklığının arttığı ve hemen her gün nöbet geçirdiği belirtildi. Hasta levitirasetam 500 mg 2x1, sodyum valproat 333 mg / valproik asit 145 mg 1x1 ve kalsiyum karbonat 1000 mg / kolekalsiferol 9,68 mg 3x1 tedavisi almaktaydı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Vitalleri stabil olan hastanın fizik muayenesinde Chvostek bulgusu negatif, Trousseau bulgusu pozitif idi. Nörolojik muayenesinde bilinç açık, koopere idi. Kranyial sinir muayenesi normaldi. Bilinç durumu müdahale öncesi hızla normale

dönen hastanın saldırgan davranışları nedeniyle yapılan psikiyatrik değerlendirmesinde; zekâ düşük görünümde, duygulanımı uygun, duygudurumu ötimik, düşünce içeriğinde perseküsyon düşünceleri, algıda şüpheli işitsel halüsinasyonlar mevcut, iç görüşü yok, muhakemesi sarsılmış olarak saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre: 6,1 (4,60-10,20) K/uL, hemoglobin: 10,4 (12,20-18,10) g/dl, sodyum: 141 (136-146) mmol/L, potasyum: 3,2 (3,5-5,1) mmol/L, kalsiyum: 4,3 (8,8-10,6) mg/dL, magnezyum: 1,6 (1,8-2,6) mg/dL, fosfor: 4,2 (2,5-4,5) mg/dL, üre: 16 (17-43) mg/dL, kreatinin: 0,75 (0,67-1,17) mg/dL saptandı. Hastaya kalsiyum replasmanı ve antiepileptik tedavi başlanarak, hipokalsemi ve nöbet nedenleri araştırılmak üzere takibe alındı.

Hastanın ileri değerlendirmesinde; albümin: 3,9 (3,5-5,2) g/dL, 25-hidroksi vitamin D: 5,58 (20-100) ng/mL, parathormon: 8,2 (15,0-68,3) ng/L, tiroid stimulan hormon: 0,547 (0,350-4,940) mIU/L, ilaç düzeyi (valproik asit): 29,75 (50-100) mg/L, ilaç düzeyi (levitirasetam): 6,93 (6,00 - 46,00) µg/L saptandı.

Hastanın çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) periventriküler sahada, bazal ganglionlarda ve subkortikal alanlarda, serebellumda bilateral simetrik kalsifikasyon alanları mevcuttu (Şekil-1). Elektroensefalografi (EEG)'de serebral biyoelektrik aktivitenin, lateralize bulgu vermeyen, yaygın ve hafif derecede zemin aktivitesi bozukluğu ile karakterize özellikte olduğu saptandı.



Şekil 1: (a) serebral beyaz cevher, subkortikal, bazal ganglionlarda (b) talamus, korpus striatum, kaudat başında (c) serebellumda bilateral simetrik yerleşimli kalsifikasyon alanları

Yapılan görüntülemeler ve kan tetkikleri neticesinde hastaya hipoparatiroidizme sekonder hipokalsemi ve Fahr Sendromu tanısı konuldu. Primer hipoparatiroidizm tanısı, tiroid cerrahisi, boyun radyasyonu öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü veya hipomagnezemi gibi ikincil nedenlere dair bir belirti olmaması nedeniyle doğrulandı. Hastanın mevcut tedavisine ek olarak sentetik kalsitriol 0.5 mikrogram 1x1, risperidon 1 mg 1x1 ve pantoprazol 40 mg 1x1 tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Fahr sendromu, nörolojik veya psikiyatrik semptomları olan hastaların beyin görüntüleme çalışmalarında simetrik kalsifikasyonların varlığı şeklinde tanımlanmaktadır. Fahr sendromu için bozulmuş kalsiyum metabolizması, mitokondriopatiler, serebral neoplazmalar, TORCH, brüseloz, sistemik lupus ve sarkoidoz gibi enflamatuvar hastalıklar suçlanmaktadır. Fahr hastalığı terimi ise daha çok sporadik veya ailesel bazal gangliyon kalsifikasyonu için kullanılmaktadır.⁴

Kalsiyum depozitleri histolojik olarak kapiller damarlarda, küçük arter ve venlerin duvarında media tabakasında ve perivasküler alanlarda bulunur. Kranial mikro damarlarda obliterasyon, damar çevresinde nöronal dejenerasyon ve gliozis gelişmektedir.⁵ Kalsifikasyonun en sık görüldüğü bölge globus palliduslardır. Bununla birlikte putamen, kaudat nukleus, internal kapsül, dentat nukleus, talamus, serebellum ve serebral beyaz cevherde vasküler alanlarda yoğun kalsifikasyonlar görülebilir.⁶

Fahr sendromunun birlikte görüldüğü patolojiler dört ana başlık altında toplanır. Birinci grubu, kalsiyum metabolizma değişiklikleri oluşturur. İkinci grup konjenital dejeneratif gelişim anomalilerini, üçüncü grup sistemik hastalıkları kapsar. Dördüncü grup ise toksik ve anoksik etkilenmelere bağlı meydana gelir.^{1,7} Kalsifikasyonların en önemli özelliği simetrik özellikte olmasıdır. Beyin bilgisayarlı tomografi sonuçlarında, bazal ganglionlarda, periventricüler beyaz cevherde, serebellumda ve beyin sapın-

da simetrik kalsifikasyonların görülmesi tanıyı doğrular.

Hempel ve ark., Fahr hastalığı olan hastaların pozitron emisyon tomografisi görüntülerini incelemiş ve temporal lob, parietal lob ve bazal gangliyonlarda glikoz alımının azaldığını bulmuştur.⁸ Beyindeki bu fonksiyonel değişiklikler çeşitli mental nörolojik semptomlara neden olur. Ek olarak Lopez-Vilegas ve ark., Fahr sendromlu 18 hastanın bazal gangliyonun kalsifiye bölgelerine göre farklı nörolojik semptomları olduğunu bildirmiştir.⁹

Fahr sendromu olan şizofreni benzeri psikozlu bir hastada tek foton emisyon tomografisi (SPECT) kullanarak beyin bölgesel kan akışının değerlendirilmesi neticesinde psikiyatrik semptomların, korteks ile subkortikal nöronal ağlar arasındaki bağlantıların hipoperfüzyona sekonder bozulmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.¹⁰

Fahr sendromu'nda beyin kalsifikasyonunun ilerlemesini sınırlamak için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavi genellikle semptomatiktir. Bazı çalışmalarda, bifosfonat olan disodyum etidronat ile serebral kalsifikasyon miktarlarında azalma olmaksızın, fonksiyonel yararın ve semptomatik iyileşmenin sağlanabileceği belirtilmiştir.^{11,12}

SONUÇ

Burada, epileptik nöbet ve davranış bozukluğu ile başvuran, hipoparatiroidizme sekonder simetrik ve yaygın serebral-serebellar kalsifikasyonları olan bir Fahr sendromu olgusu sunduk. Psikiyatrik ve nörolojik belirtiler ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde beyin görüntülemeleri ve ayrıntılı laboratuvar testleri mutlaka yapılmalıdır. Özellikle simetrik kalsifikasyonların varlığında bu hastalıktan şüphelenilmelidir. Fahr sendromunda, tedavi edilebilir alt grupların saptanması hasta için son derecede önemlidir. Altta yatan kalsiyum metabolizma bozukluğuna sahip hastalarda, tanımlanamayan nörolojik semptomların varlığında, beyin görüntülemeleri ile tanı doğrulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(2): 73-80.
2. Fahr T. Idiopathische verkalkung der hirngefäße. *Zentrabl Allg Pathol.* 1930; 50: 129-33.
3. Migliano MT, et al. Fahr's disease and cerebrovascular disease: A case report and a literature review. *Austin J Clin Neurol.* 2018; 5(1): 1132.
4. Lazar M, Ion DA, Streinu-Cercel A, Badarau AI. Fahr's syndrome: diagnosis is-sues in patients with unknown family history of disease. *Rom J Morphol Embryo.* 2009; 50(3): 425-8.
5. Lammie GA, Kelly PA, Baird JD, Smith W, Chatterjee S, Frier BM, et al. Basal ganglia calcification in BB/E rats with diabetes. *J Clin Neurosci.* 2005; 12: 49-53.
6. Avrahami E, Cohn DF, Feibel M, Tadmor R. MRI demonstration and CT correlation of the brain in patients with idiopathic intracerebral calcification. *J Neurol.* 1994; 241(6): 381-84.
7. Rossi M, Morena M, Zanardi M. Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two clinical cases and review of the literature. *Recenti Prog Med.* 1993; 84(3): 192-8.
8. Hempel A, Henze M, Berghoff C et al: PET findings and neuropsychological deficits in a case of Fahr's disease. *Psychiatry Res.* 2001; 108(2): 133-40.
9. López-Villegas D, Kulisevsky J, Deus J et al: Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification. *Arch Neurol.* 1996; 53(3): 251-56.
10. Shouyama M, Kitabata Y, Kaku T, Shinosaki K. Evaluation of regional cerebral blood flow in Fahr's disease with schizophrenia-like psychosis: a case report. *Am J Neuroradiol.* 2005; 26: 2527-29.
11. Loeb JA, et al. Brain calcifications induce neurological dysfunction that can be reversed by a bone drug. *J Neurol Sci.* 2006; 243: 77-81.
12. Loeb JA. Functional improvement in a patient with cerebral calcinosis using a bisphosphonate. *Mov Disord.* 1998; 13(2): 345-9.

Management of Low-Position Bioprosthetic Aortic Valve Complication with the Snare Technique

Düşük Yerleşimli Bioprotez Aortik Kapak Komplikasyonunun Yakalama Tekniği ile Yönetimi

Sedat Taş¹, Eren Ozan Bakır²

¹ Department of Cardiology, Manisa City Hospital, Manisa, Turkey

² Department of Cardiology, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sedat Taş

Department of Cardiology, Manisa City Hospital

Adnan Menderes, 132. Sk. No: 15, 45040 Şehzadeler/Manisa/Turkey

T: + 90 505 291 94 58 E-mail: sedattas2000@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 29.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 31.08.2020

Orcid:

Sedat Taş <https://orcid.org/0000-0001-8086-1318>

Eren Ozan Bakır <https://orcid.org/0000-0001-7168-9157>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):509-513) DOI: 10.31832/smj.728970

Abstract

Transcatheter aortic valve implantation (TAVR) is an alternative technique that is used to treat severe aortic stenosis (AS). Dislocation and paravalvular aortic regurgitation are two of the most common technical complications associated with TAVR, and they must be addressed using endovascular treatment options or surgery. This paper presents a TAVR case report with the complication of valve dislocation that was resolved by pulling the valve back using the snare technique.

Keywords Transcatheter aortic valve replacement; aortic stenosis; aortic regurgitation; heart valve prosthesis

Abstract

Transkater aortik kapak replasmanı(TAVR) ciddi aort darlığı için alternatif bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Dislokasyon ve paravalvüler aortik kaçaklar TAVR işlemi ile ilişkili en önemli iki teknik komplikasyondur ve endovasküler tedavi ya da cerrahi tedavi gerektirirler. Bu olguda kapak dislokasyonu gelişen ve kapağın yakalama yöntemi ile geri çekilerek yerine oturtulduğu bir TAVR olgusu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler Transkater aort kapağının değiştirilmesi; aort darlığı; aort yetmezliği; kalp kapak protezleri

GİRİŞ

Complications associated with transcatheter aortic valve implantation (TAVI) can be classified as cardiac or non-cardiac. Furthermore, some of these complications may be specific to TAVI, such as valve malposition, paravalvular aortic regurgitation (AR), and coronary obstruction, or not specific to TAVI, such as vascular access complications and cardiac perforation/tamponade seen with other endovascular interventions. Normally, the CoreValve prosthesis should be positioned approximately 4–6 mm below the aortic valve annulus. A “too-low” implantation is defined as placing the valve at the distal edge of the valve frame (commonly referred to as the “inflow” aspect) positioned more than 12 mm below the annulus into the left ventricular outflow tract (LVOT). A “too-high” implantation is defined as the inflow aspect positioned above the annulus level. A low implantation is generally associated with moderate (Grade II) to severe (Grade III–IV) degrees of AR on contrast aortography.¹ Transesophageal echocardiography (TEE) can confirm the nature of the regurgitation (i.e., paravalvular vs. central). According to some studies, a paravalvular leakiness (PVL) greater than mild grade negatively affects the prognosis after TAVI, increasing both morbidity and mortality.¹ In the case of the “too-low” positioning associated with significant AR and hemodynamic instability, the first objective is to manually reposition the valve using a “goose-neck” catheter (i.e., the snare technique).² If unsuccessful, the second option is to implant a second valve inside the first one (i.e., the valve-in-valve technique) on the condition of placing it in a slightly higher position. There is limited experience with repositioning the valve manually using a “goose neck” catheter (i.e., the snare technique). Many interventional cardiologists use the second option, the valve-in-valve technique, and they implant a second valve inside the first one. However, the first objective is to manually reposition the valve. In this paper, we present a case study of patient with severe aortic stenosis(AS) due to degenerative aortic disease who was not a candidate for open heart surgery and who experienced a complicated valve malposition du-

ring a valve implantation procedure and was finally treated using the snare technique. Informed consent was obtained from the patient.

Case Study

An 82-year-old woman with a history of coronary artery disease presented with dyspnea (The Canadian Cardiovascular Society Functional Class IV) and chest pain. This woman, with severe AS but high surgical risk, was referred to our institution for transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Based on consensus from the heart team and preprocedural computed tomographic analysis, TAVR was planned via the left transfemoral route. The electrocardiogram (ECG) showed normal sinus rhythm, hypertrophic findings, a heart rate of 82 beats/min, ST segment depression, and T wave inversion in leads V1–V6. The echocardiography revealed severe AS, moderate thickening and calcification, and trivial aortic insufficiency, a peak pressure gradient of 95 mmHg, and a mean pressure gradient of 57 mmHg. The aortic annular diameter and aortic valve area were 2.3 cm and 0.6 cm², respectively. On multidetector computed tomography (MDCT), the calculated aortic annular area was 4.07 cm². The patient’s risk of operative death was 20.1% according to the logistic EuroScore and 11.7% according to the Society of Thoracic Surgeons score. Moreover there was mild left ventricular (LV) hypertrophy, diastolic LV dysfunction, good LV size and systolic function, and good right ventricular size and function. The patient underwent TAVR, which was performed under general anesthesia via a transfemoral approach and with fluoroscopic guidance. We used aortography to confirm the dimensions of the annulus from the perpendicular view. Briefly, after positioning a 0.035” Safari guidewire (Boston Scientific, Natick, MA, USA) and predilating with a 22–40 mm VACS II balloon under rapid pacing (180 beats/min) (Osypka, Rheinfelden-Herten, Germany), we implanted a 26-mm Portico valve. Immediately after valve implantation, the patient became hypotensive. We then performed the aortography. Migration of the prosthesis into the LV and serious PVL were seen (Figure 1). The Portico device

can be snared using a standard goose neck snare (Figure 2). The prosthesis was withdrawn up to the right position and successfully repositioned using the snare technique (Figure 3) and hemodynamic stability was achieved. After the prosthesis was repositioned, the aortography was performed and a mild valvular leakage was seen (Figure 4). The postoperative echocardiography showed a well-functioning prosthesis with a mild valvular leakage and a mean gradient of 11 mm Hg. The patient was discharged, and was determined to be well at the 60-day follow-up visit.

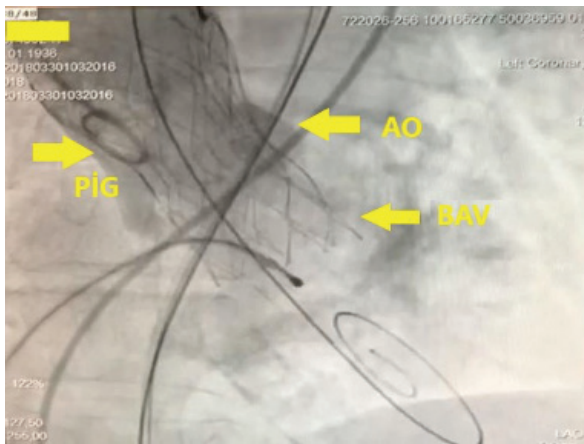


Figure 1: Angiographic view shows severe degree PVL and low TAVI implantation. AO: Aortic annulus, BAV: Bioprosthetic Aortic Valve

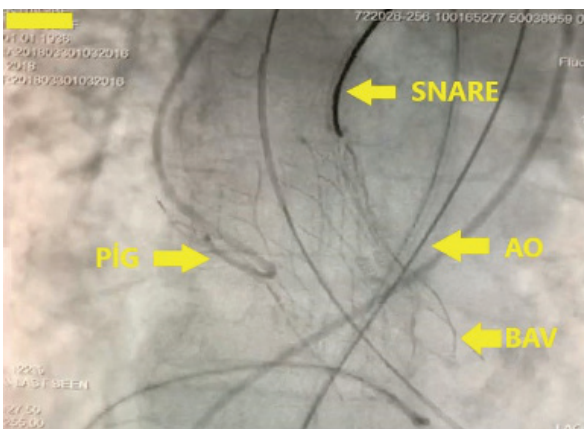


Figure 2: Portico device can be snared with a standard goose neck snare. AO: Aortic annulus, BAV: Bioprosthetic Aortic Valve, Pig: Pigtail catheter

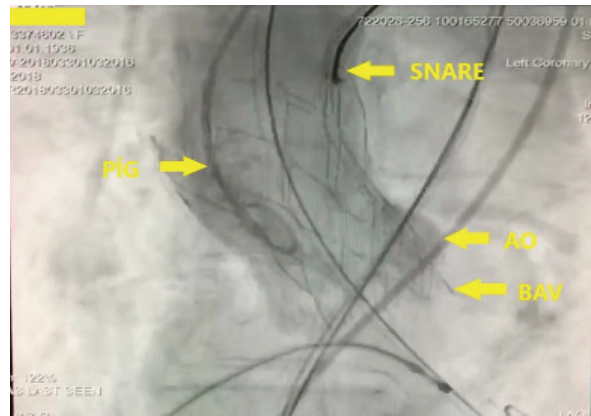


Figure 3: Aortic valve prosthesis was withdrawn up to right position and repositioned successfully by using snare. AO: Aortic annulus, BAV: Bioprosthetic Aortic Valve, Pig: Pigtail catheter

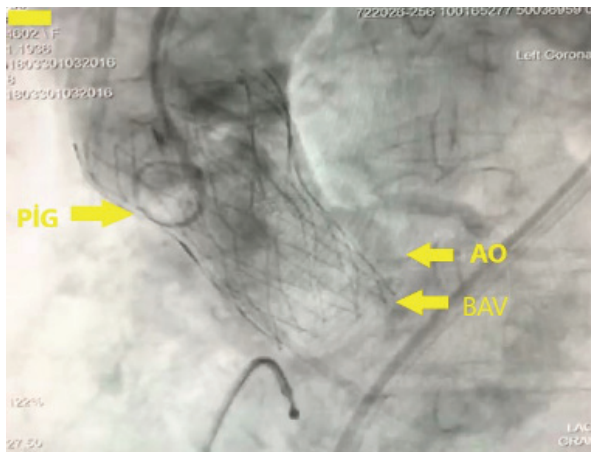


Figure 4: Final Aortography showing mild degree valvular leak. AO: Aortic annulus, BAV: Bioprosthetic Aortic Valve, Pig: Pigtail catheter

DISCUSSION

Malposition and migration of a prosthesis are the main reasons for using the snare technique, and these complications are associated with poor procedural and clinical outcomes. Thus, it is essential for interventional cardiologists to develop strategies to cope with these complications in the catheterization laboratory to avoid the need for cardiac surgery. Repeat balloon valvuloplasty, valve-in-valve, and surgical aortic valve replacement are important inter-

ventional options that are used to manage device malposition. There are also the cases in which the valve-in-valve technique has been used for Portico valves.³ The rate of a valve-in-valve implantation due to malposition of a first prosthesis ranges between 3–6%.² In our patient, transcatheter heart valve (THV) migration might have been related to several factors. We implanted a 26-mm Portico valve because the patient's annular area, calculated with MDCT, was 3.82 cm². However, the size of the annular area on the MDCT appeared to be slightly smaller than the actual annular area. In fact, the size of the annulus might have been larger (annulus-THV mismatch). In addition to the annulus-THV mismatch, other mechanisms related to THV failure are high and low implants with significant PVL due to an insufficient annular seal or overhanging native leaflets causing "frozen leaflets" of the bioprosthesis. One study reported a case in which only the snare technique was used to reposition the core valve self-expanding bioprosthesis.⁴ To the best of our knowledge, there are very few cases in the literature like this case.⁵ The case presented in this paper is one of them to only use a snare to reposition the Portico self-expanding bioprosthesis. In our case, we only used the snare technique to pull back the malpositioned prosthesis without using the balloon pull technique and without implantation of the second valve.^{6,7} We successfully managed this with the use of the snare techniques, finally achieving a significant reduction in the severity of aortic regurgitation.

CONCLUSION

Lowermost deployment of an Portico device can be complicated by PVL. Using of the snare techniques can be beneficial and substantially improve paravalvular leak. In some cases, a cheaper method such as using a snare kit can be equally effective and is worth at least a try. Awareness of this complication and the possible use of these technique may increase the safety and efficacy of TAVR with this and other new devices

References

1. Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 15:9:15-29.
2. Laborde JC, Brecker SJ, Roy D, Jahangiri M. Complications at the time of transcatheter aortic valve implantation. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2012; 8:38-41.
3. Aslan S, Öztürk D, Çelik Ö, Gül M, Yildirim A. Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Implantation Technique for Treatment of the St. Jude Medical Portico Valve Migration During Procedure; as a Procedural Rescue Option: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2015; 27:50-2.
4. Valkov V, Kalchev D, Kostadinov A, Kashlov Y, Kanazirev B. Snare Maneuver for Management of Low TAVI Implantation - Clinical Case. *Journal of IMAB-Annual Proceeding (Scientific Papers)*. 2018; 24:2034-2037.
5. Ponangi UP, Yadav S, Kushwaha V, Yadav R, Lander K, Eng L. Correction of a Malpositioned Portico Transcatheter Aortic Valve Using a Snare Maneuver. *J Am Coll Cardiol Case Rep* 2019; 1:838-43
6. Nicola C, Biondi-Zoccai G, Giordano A. Salvaging Lowermost Deployment of an Acurate Device During Transcatheter Aortic Valve Replacement with Balloon and Lasso Pull Techniques. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016; 88:490-3
7. Masaki I, Norio T, Masaki H. Balloon Repositioning of Transcatheter Aortic Valve after Migration into the Left Ventricular Outflow Tract, Followed by Valve-in-Valve Procedure. *Tex Heart Inst J* 2017; 44:274-8.

COVID-19 Hastalığı ve Allerjik/İmmünolojik Hastalıkların Takibi Üzerine Etkisi

COVID-19 Disease and Its Effect on The Follow-Up of Allergic and Immunologic Diseases

Elif Şeker¹, Ayşegül Pala¹, Öner Özdemir²

¹ Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

² Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hast. BD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 02.07.2020

Orcid:

Elif Şeker: <https://orcid.org/0000-0002-2975-6616>

Ayşegül Pala: <https://orcid.org/0000-0001-9056-144X>

Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):514-519) DOI: 10.31832/smj.731345

Öz

Ağır akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; SARS-CoV-2), 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19)'na neden olarak global pandemi haline geldi. Klinik tabloda hafif semptomlar (soğuk algınlığı) görülebileceği gibi alt solunum yolları enfeksiyonları (bronşit, pnömoni) ve daha ağır durum olan ağır akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölümlü sonuçlanan çoklu-organ yetmezliği görülebilir. COVID-19 tedavisinde semptomları kontrol altına alma temel amaç olup gerektiğinde oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon uygulanabilir. COVID-19 önlemleri kapsamında sosyal izolasyon nedeniyle hastalarla yüz yüze görüşmeler kısıtlandı ve hastaların durumlarına göre öncelik algoritması oluşturuldu. Çoğu alerji/immünoloji vizitleri (immün yetmezliği, venom tedavisi veya ağır astımı olanlar hariç) ertelendi veya telefonda tedavi veya evde bakım tedavisi olarak verilmeye başlandı. Ancak günümüzde halen COVID-19 ve allerjik hastalıklar arasındaki bağlantı tam olarak aydınlatılmamış ve literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu derlemede amacımız COVID-19 ve farklı allerjik ve immünolojik hastalıkların ilişkisini güncel literatür çalışmalarını ışığında ortaya koymaya çalışmaktır.

Anahtar
Kelimeler

SARS-CoV-2; COVID-19; alerji; immünoloji

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has become a global pandemic, causing coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clinical presentation vary from mild symptoms (cold) to acute lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia) and to more severe conditions such as severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) and death with multi-organ failure. Controlling symptoms is the primary goal in the treatment of COVID-19, and oxygen therapy and mechanical ventilation can be used if necessary. Within the scope of COVID-19 measures, face-to-face interviews with patients were restricted due to social isolation and a priority algorithm was created according to the patients' conditions. Most allergy / immunology visits (except for those with immunodeficiency, venom therapy, or severe asthma) were postponed or started to be given as telemedicine or home care. However, there are not currently explained the exact link between COVID-19 and allergic diseases but there also are not enough studies in the literature. In this study, we focus on the relationship between COVID-19 and different allergic and immunological diseases in the light of current literature studies.

Keywords

SARS-CoV-2; COVID-19; allergy; immunology

GİRİŞ

Yeni koronavirus hastalığı, Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde bir salgın olarak ortaya çıktı ve hızla yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Şubat 2020'de, bu hastalığı COVID-19 olarak isimlendirdi. COVID-19'a neden olan virüs de SARS-CoV'a benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. DSÖ, COVID-19 hastalığını 11 Mart 2020'de pandemi olarak nitelendirdi.^{1,2}

En yaygın semptomlar ateş, kuru öksürük, yorgunluktur. Bir çalışmada, hastaların %80'i semptomsuz veya hafif semptomlarla başvurmuştu.³ Miyalji, göğüs darlığı, dispne, bulantı, kusma, diyarenin görüldüğü vakalar da bildirilmiştir.^{4,5} SARS-CoV-2 gastrointestinal sistem, tükürük ve idrarda da tespit edilebildiğinden, diğer potansiyel bulaşma yollarının da araştırılması gerekir. Virüsün damlacık yoluyla bulaşmasının yanı sıra fekal-oral yolla bulaş riski de gündeme gelmiş ama ispatlanamamıştır.^{6,7} En sık rastlanan komorbiditeler ise hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklardır.⁸ Hastalıkla ilişkili pnömoni, viral sepsis, ağır solunum yetmezliği tablosu, şok, ve çoğu ölümlü sonuçlanan çoklu organ yetmezliği bildirilmiştir.^{3,9} Hastaların bazıları taşıyıcı olduğu halde asemptomatik iken, bazılarının ise iyileştiği halde tekrardan enfekte olabilme ihtimalinden bahsedilmektedir.¹⁰

Tanı için viral ribonükleik asit ters transkriptaz - polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizi SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tespit etmede altın standarttır. Bununla birlikte bu test olası test hataları veya yetersiz numune toplanması nedeniyle yanlış negatif sonuçlar verebilir ve tanıya alternatif olarak virüse özgü IgG ve IgM serolojik testleri kullanılabilir.^{6,11-13} Laboratuvar bulguları arasında en sık lenfopeni izlenirken trombositopeni, lökopeni, yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri de gözlenebilir. Daha az yaygın olarak alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz ve D-dimer düzeylerinde yükselme bildirilmiştir. Şiddetli hastalığı olanlarda, laboratuvar anormallikleri, şiddetli hastalığı olmayanlara göre daha belirgindi. Radyolojik olarak göğüs tomografilerinde

en sık gözlenen bulgular buzlu cam opasiteleri, bilateral düzensiz lobüler ve segmental konsolidasyon alanlarıdır.³⁻⁵

Çocuklarda yaygın alerjik hastalıklar olan alerjik rinit, atopik dermatit COVID-19 hastalığı için predispozan faktör gibi görünmemekle birlikte bu konuyla ilgili literatürde yeterli güncel veri yoktur.^{10,14} Literatürde alerjik hastalığı olan çocuklarda COVID-19 hastalığının diğer çocuklar gibi hafif seyirli olduğu bildirilmiştir.^{3,15} Klinik tabloyu daha da iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.¹⁶ Alerjik rinit ve astım hastalıklarının erken aşama bulgularının influenza, diğer viral üst solunum yolu enfeksiyonları gibi kendini belirgin eden COVID-19 hastalığı semptomlarıyla benzer bazı üst solunum yolu semptomları olduğu da akıldatılmalıdır.

Pandemi durumunda alerji ve immünoloji klinikleri için hizmetlerin sınırlandırılması konusunda önlemler gerekebilir. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da hangi hizmetlerin sınırlandırılması ve hangi hizmetlere öncelik verilmesi konusunda modifiye edilmiş Delphi metodolojisi kullanılarak çeşitli stratejiler geliştirilmiştir.¹⁷ Yine birçok ülke COVID-19 hastalığının yayılmasını kontrol altına almak için yaygın karantina önlemlerine başlamıştır. Sosyal izolasyon teşvik edilirken, devam eden salgın sırasında yüz yüze görüşmelerin sınırlandırılması, hasta önceliğine karar verilmesi ve hastaların rutin takiplerinin ertelenmesini hedefleyen rehber önerileri aşağıdaki hastalıklar için sunulmuştur:

- Astım
- Alerjik rinit
- İmmünoterapi alan hastalar
- Gıda alerjisi, gıda proteinine bağlı enterokolit sendromu, eozinofilik özofajit, ilaç alerjisi ve anafilaksi
- Alerjik cilt hastalıkları
- İmmün Yetmezlikler

Astım Bronşit

Astım yaygın bir hastalık olup çok sayıda insanı etkiler. Astım, SARS CoV-2 enfeksiyonu için risk faktörü ola-

rak görülmesi de kötü kontrollü astım COVID-19 hastalığı olanlar için daha karmaşık bir hastalık seyrine yol açabilir.¹⁸ Astım hastaları SARS CoV-2 virüsüne maruz kalmamak için gerekli önlemleri almalıdır ve mevcut tedavilerine devam etmelidirler. İnhalasyon kortikosteroidleri veya astım için kullanılan biyolojik ajanların COVID-19 enfeksiyonunun seyri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğuna dair günümüzde yeterli veri yoktur. Uzun süreli glukokortikoid alan hastalar tedavilerini aniden kestiklerinde ciddi sorunlar ortaya çıkabilir. Ayrıca astım alevlenmelerinde glukokortikoid başlanması kılavuza uygun olarak yapılmalıdır.^{15,19-21}

SARS-CoV-2 bir solunum yolu patojeni olduğundan, COVID-19 salgınında astım hastalarının ne gibi risklere sahip olduğunu bilmek önemlidir. Çin'de COVID-19'lu 140 hastayı kapsayan bir çalışmada astımı olan hasta bulunmadı.¹⁰ ve hastaneye yatırılan 1099 hastayı kapsayan daha büyük bir çalışmada astım tanılı hasta yoktu.⁴ Kore Cumhuriyeti'nde yayınlanan kayıtlara göre COVID-19 enfekte hastalarda astım komorbidite olarak kaydedilmemiştir.²² Bu veriler sadece hastanede yatan ve rapor edilen hastalara dayanmaktadır. Ayrıca astımın Çin'de sadece %4,2'lik bir prevalansının olduğunu belirtmek de önemlidir.²³ Günümüzde hala rapor edilmeyen ve tanısı konulmayan hastalar olduğu da göz ardı edilmemelidir.

COVID-19 pandemisi sırasında hastalara kar-zarar hesabı yapılarak hasta ziyaretleri ertelenebilir. Mevcut bilgilerle COVID-19 hastalığı astımlı hastalar dahil çocuklarda daha az agresif seyretmektedir. Kötüleştiren veya astımı alevlenen hastalar, belirlenmiş sağlık merkezlerinde SARS CoV-2 enfeksiyonu testi ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Pandemi esnasında astım hastalarının basamak tedavileri düşülmemelidir. Hafif-orta ve iyi kontrollü astım hastalarının rutin takipleri ertelenmelidir, bu hastalar için telefon ya da uzaktan erişimli ziyaretler /doktor görüşmeleri düşünülebilir. Son 1 yılda iyi kontrol edilen, yılda <1 oral steroid ihtiyacı/hastane yatışı veya son 6 ayda <2 alevlenmeleri olan hastaların ziyaretleri ertelenebilir. Hastaların yeterli

ilaçları olduğundan emin olunmalıdır. Acil bakım gerektiren veya son 3-6 ay içinde astım atak nedeniyle hastaneye yatırılmış/son 3-6 ay içinde oral steroid almış hastalar/son 3-6 ay içinde doktor kontrollerinde günlük ilaç dozunda artış yapılan hastalara sanal bakım hizmetlerine öncelik verilmesi ve yakından takip edilmesi önerilir.¹⁷

SARS CoV-2 enfeksiyonunun doğrudan riskinin yanında, koronavirüs enfeksiyonu tarafından tetiklenen astım alevlenmesi riski de vardır. Önceki pandemik koronavirüsler (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, Middle East Respiratory Syndrome; SARS-CoV, MERS) astım alevlenmeleri ile ilişkili değildi, ancak astım alevlenmesine neden olduğu bildirilen pandemik olmayan koronavirüsler de vardır.^{24,25} Bununla birlikte, astım kontrolünü sağlamak amacıyla uygun adımları uygulamak gerekir. Amerikan Hastalığı Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) ve DSÖ, MERS'ten çıkardığı dersler doğrultusunda COVID-19 hastalarında uzun süreli viral replikasyon potansiyeli nedeniyle sistemik kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılmasını önermektedir.^{1,13,26} Bununla birlikte astım kontrolünün sürdürülmesi daha önemlidir. COVID-19 çalışmalarında veya veri raporlamasında komorbid astımı olan hastalar için yeterli veri yoktur. Kontrolör rejimin bir parçası olan inhalasyon kortikosteroidlerin kesilmesi, mevsimsel polen maruziyeti veya SARS-CoV-2 dışında bir virüs de dahil olmak üzere astım alevlenmesine neden olabilir. Bu durum hastaların sağlık merkezlerine girmelerini gerektirebilir ve mevcut pandemi sırasında SARS-CoV-2'ye maruz kalma riskleri artar. SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren astım hastalarında yeterli çalışmalar yapılmaya kadar mevcut astım kılavuzuna dayalı önerilere göre davranılmalıdır.²⁷ Ayrıca astım hastalarında nebulizer kullanımından kaçınılmalıdır. Nebulizasyon tedavisi havada SARS-CoV-2'lerin aerosol ile havada taşınımına yol açabildiğinden bulaş riskini yükseltir. Bu durumda, astım tedavisinin gerek hastanede gerekse evde ölçülü doz inhaler ile verilmesi gerekir.^{28,29} Orta-ağır astım hastalarının tedavisinde biyolojik ajanlar kullanılabilir çünkü biyo-

lojik ajanların bu hastaların immün sistemine zarar verdiğine dair veri de bulunmamaktadır. Astım hastalarının tedavileri için biyolojik ajan kullanımına devam etmeleri önerilmektedir.^{29,30}

Özetle, astım ve COVID-19 hastalığı arasındaki ilişki halen net olarak bilinmemektedir, var olan veriler olumsuz bir durum bildirmemektedir, ancak daha fazla deneyim ve araştırma yapılmalıdır. Astım hastalarının düzenli olarak tedavilerine devam etmeleri önerilmektedir.

Alerjik rinit

SARS CoV-2 ile enfekte hastalarda alerjik rinit vakası ile ilgili çok fazla araştırma ve literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bir çalışmada, daha önce alerjik rinit tanısı alan 3 yaşında fizik muayenesi ve biyokimyasal bulguları normal, ancak akciğer grafisinde pnömoni benzeri görünümü olan bir çocuktan bakılan boğaz sürüntüsünden bakılan SARS CoV-2 testinin pozitif olduğu anlaşılmış ardından interferon- α ve destek tedavisi ile hastanın semptomları iyileşmiş ve sonraki SARS CoV-2 testi negatif çıkmıştır.⁶ Başka bir çalışmada Wuhan Çocuk Hastanesi'nde COVID-19 tanılı 40 alerjik rinit hastasının üçte biri daha önce olduğu gibi düzenli intranasal steroid kullanmıştı, diğer üçte ikisi kullanmamıştı, bu iki hasta grubunda COVID-19 hastalığının şiddeti ve prognozu açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.¹⁵ Bu verilere göre alerjik rinit hastalarının COVID-19 enfeksiyonunun hafif geçirdiği söylenebilir, ancak bu verilerin kesin kaniye varmak için yetersiz olduğu unutulmamalıdır. Alerjik rinit hastalarının tedavilerinin ertelenmesi veya telefon ile yönetimi önerilmektedir. Bu hastalarda (aeroallejen) deri prik testi yapılmamalı veya in vitro serum IgE testi uygulanmalıdır.³¹

Alerjik deri hastalıkları

Dong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, atopik dermatit tanısı alan ve öksürük şikayeti olan 28 aylık çocuk hastada bakılan RT-PCR testinde SARS CoV-2 pozitif, IgE yüksek ve bilateral pnömonisi tespit edilen hastaya interferon- α ve destek tedavisi verilmiş olup hastanın sonraki iki RT-PCR

testinin negatif çıkması ve semptomların iyileşmesi üzerine 9 günde taburcu edilmiştir.⁶ Genel olarak alerjik deri hastalıkları üzerinde neredeyse hiç çalışma bulunmadığından kesin bir şey söylemek zor olmakla birlikte ancak Dong ve arkadaşlarına göre bu hastaların COVID-19 enfeksiyonunu hafif atlattığı görülmüştür. Ürtiker, anjiyoödem ve atopik dermatit hastaları acil tedavi gerektirmedikçe yüz-yüze randevularını ertelemelidirler. Bu hastalar telefonla veya online görüşmelerle kaşıntı/kızarıklıklarını gösterebilir ve yüz yüze görüşmelerini azaltabilirler.¹⁷

Besin alerjisi, ilaç alerjisi, anafilaksi

Günümüze kadar, literatürde besin alerjisi tanısı alan ve SARS CoV-2 enfeksiyonu geçiren bir hasta veya hasta grubu kaydedilmemiştir. Bu yüzden bu hastalar için bir şey söylemek yanıltıcı olabilir ancak besin alerjisi hastaları da astım, alerjik rinit ve egzama gibi altında yatan komorbide olmadığı sürece randevularını/kontrollerini ertelemelidirler.¹⁷

İmmün yetmezlik

Bu hastalar COVID-19, hastane-kaynaklı ve nozokomiyal enfeksiyonlarına karşı yüksek risk altındadır, ancak riskin şiddeti ile ilgili bilgiler hala belirsizdir.^{32,33} Bu hastalarda da telefon görüşmesi ve bazı tedavilerin ertelenmesi önerilir. Ancak bazı ağır durumlarda yüz yüze görüşme gerekebilir. İmmün yetmezliği olan hastaların intravenöz/subkutan immunoglobulin tedavilerine düzenli devam etmeleri önerilir, çünkü tedaviye devam edilmezse diğer patojenlerden ötürü enfeksiyon kapma riskleri yüksektir.³² Yine, bu tür immünoglobulin preparatlarında özellikle zaman içinde SARS CoV-2 enfeksiyonuna karşı nötralizan antikorların bulunması mümkün olacak ve kısmen de koruyuculuk sağlayabilecektir.

Allerjen immunoterapi ve biyolojik ajan alan hastalar

Subkutan allerjen immunoterapi ve monoklonal antikor gibi biyolojik ajanlar alerjik/immünolojik hastalığı olanlar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Pandemi sırasında alerjik rinit hastalarında, anafilaksi atağı ve astıma-bağlı

yatış veya kısa-orta vadede alternatif seçenek olmadığı durumlar hariç, immunoterapi başlanılmamalıdır. Devam eden alerjen immunoterapisi ise mümkün olduğu kadar ziyaret sayısı düşürülerek yeniden ayarlanmalıdır.¹⁷ Pandemi sırasında evde alerjen immunoterapisi oldukça istisnai durumlarda önerilebilir. Daha önce sistemik bir reaksiyon yaşamamış, komorbiditesi olmayan ve anafilaksinin daha şiddetli geçmesine veya tedavisinin zorlaşmasına yol açacak ilaç kullanımı olmayan venom immünoterapisi veya alerjen immünoterapisi alan hastalara evde kendi kendine enjekte edilebilir (otoenjektör) epinefrin uygulaması hastaya avantajları/ dezavantajları ve sorumlulukları bildiren onam alındıktan sonra önerilebilir.^{34,35} Anafilaksi atağı, astıma-bağlı yatış veya kısa-orta vadede alternatif seçeneği olmayan hastalar hariç tutularak, alerjik rinit için inhalan alerjen immünoterapisi alan hastalarda tedavi programı yeniden düzenlenebilir (örneğin, başlangıçta 2 haftada bir enjeksiyon ve her 6 haftada bir idame tedavisi gibi) veya pandemik önlemler kaldırılana kadar tedavi başlama beklenebilir. Venoma karşı sistemik reaksiyon öyküsü olan hastaların venom immünoterapisi (VIT) hayatı tehdit eden bir durum olduğundan ertelenmemelidir. En az bir yıldır devam tedavisi alan VIT hastaların tedavisi 2-3 aylık aralıklarla yapılabilir. Geniş lokal reaksiyonları veya izole kutanöz sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalar için VIT başlatılmamalı veya devam ettirilmemelidir.^{16,36,37}

Biyolojik ajan ilaç tedavisi için, omalizumab alan vakalar dışında, tüm biyolojik ajanlar evden verilmelidir. Ev hizmeti verilemiyorsa, en fazla 1-2 ziyaret olmak kaydıyla serviste tedavisi verilip eve gönderilmelidir. Omalizumab tedavisi, klinikte ilk 4 dozun sorunsuz uygulanmasından sonra evde uygulanması onaylanmıştır.^{31,38} İdame dozlarında biyolojik ajan alan hastalar için, bir/ birkaç doz kaçırmak yerine, mümkünse önceden hazırlanmış evde enjektör uygulamasına geçilebilir (anti-IL-5 ve anti-IgE tedavisinin evde uygulanmasının güvenli ve uygun maliyetli olduğu gösterilmiştir). Ancak bazı hastaların biyolojik ajan tedavisi için yüz yüze görülmesi gerekebilir, bu durumda mevcut kaynaklar ve durum değerlendirmesi gerekir.¹⁴

SONUÇ

Alerjik hastalıklar ve immünolojik bozukluklar ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi tam olarak anlamak için yeterli düzeyde bilimsel çalışma ve sınırlı sayıda veri olması nedeniyle kesin kaniye varmak güçtür. Ancak daha önceki SARS ve MERS pandemilerinden edinilen tecrübeler ve günümüze kadar olan COVID-19 verilerine dayanarak COVID-19 enfeksiyonun çocuklarda hafif seyrettiği gözlenmiştir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda alerjik ve immünolojik hastalığı olanların rutin tedavilerine devam etmeleri, mümkün oldukça hastaneye başvur-mamaları ve sadece hayati durumlarda yüz yüze tedaviyi seçmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed March 11, 2020.
2. On-2019-ncov-on-11-february-2020, World Health Organization. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing>. (Accessed March 19, 2020)
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720.
5. Özdemir Ö. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Diagnosis and Management (Narrative Review). *Erciyes Med J* 2020; 42(3): 00-00.
6. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020. doi: 10.1111/all.14289. [Epub ahead of print]
7. Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi PE, van der Werf S, Blanchon T, Hanslik T, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virology* 2015;12:215.
8. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:113-122.
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
10. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. doi: 10.1111/all.14238. [Epub ahead of print]
11. Özdemir Ö, Pala A. Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Korunma Yolları, *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2020;1(Özel Sayı):14-21.
12. General Office of the National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for COVID-19 (trial version 7). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml> [Chinese] (Accessed on April 15, 2020).
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *AMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]
14. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, Chen J, Bao YM, Wang YR, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58(0):E008. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008. [Epub ahead of print]
15. Shaker M, Briggs A, Dbouk A, Dutille E, Oppenheimer J, Greenhawt M. Estimation of health and economic benefits of clinic versus home administration of omalizumab and mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:565-72.
16. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020. pii: S2213-2198(20)30253-1. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.012. [Epub ahead of print]
17. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020. doi: 10.1111/all.14302. [Epub ahead of print]
18. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med* 2020;382(13):1268-1269.
19. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;21:22-27.
20. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org (Accessed on March 27, 2020).
21. ACAAI Statement on COVID-19 and Asthma, Allergy, and Immune Deficiency Patients – 3-12-20. American College of Allergy, Asthma, and Immunology. <https://college.acaaai.org/acaai-statement-covid-19-and-asthma-allergy-and-immune-deficiency-patients-3-12-20> (Accessed on March 27, 2020).
22. COVID-19 AND ASTHMA: WHAT PATIENTS NEED TO KNOW, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/covid-asthma> (Accessed on April 14, 2020).
23. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci* 2020;35(10):e112.
24. Huang K, Yang T, Xu J, Yang L, Zhao J, Zhang X, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *Lancet* 2019;394(10196):407-418.
25. Zheng XY, Xu YJ, Guan WJ, Lin LF. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol* 2018;163(4):845-53.
26. Van Bever HP, Chng SY, Goh DY. Childhood severe acute respiratory syndrome, coronavirus infections and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):206-9.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation summary. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. (Accessed March 15, 2020)
28. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019, available from www.ginasthma.org. (Accessed on April 25, 2020).
29. Re: Transmission of coronavirus by nebulizer—a serious underappreciated risk!. *The Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/re-transmission-corona-virus-nebulizer-serious-underappreciated-risk>. (Accessed on March 15, 2020)
30. Desai M, Oppenheimer J, Lang DM. Immunomodulators and biologics: beyond stepped-care therapy. *Clin Chest Med* 2019;40:179-92.
31. Novartis receives European Commission approval for self-administration of Xolair across all indications. Novartis AG. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-european-commission-approval-self-administration-xolair-across-all>. (Accessed on April 17, 2020)
32. Wallace DV, Dykewicz MS, Oppenheimer J, Portnoy JM, Lang DM. Pharmacologic treatment of seasonal allergic rhinitis: synopsis of guidance from the 2017 Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Intern Med* 2017;167:876-81.
33. Joint statement on the current epidemics of new coronavirus SARS-CoV-2 - COVID-19 from IPOPI, ESID, INGRID, APSID, ARAPID, ASID, CIS, LASID, SEAPID. Available from: https://www.ceredih.fr/uploads/COVID19_WORLDWIDE_Joint_Statement_20200311_1200CET_FINAL.pdf?utm_source=CollegeInsider&utm_campaign=equal-sic3588448b0-EMAIL_CAMPAIGN_2020_03_12_06_37&utm_medium=email&utm_term=0_824f79a3c1-c3588448b0-43165045. (Accessed on March 15, 2020)
34. Immune Deficiency Foundation statement on COVID-19. Immune Deficiency Foundation. Available from: <https://primaryimmune.org/coronavirus>. (Accessed on March 15, 2020)
35. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1-55.
36. Golden DBK, Bernstein DI, Freeman TM, Tracy JM, Lang DM, Nicklas RA. ACAAI/ACAAI Joint Venom Extract Shortage Task Force Report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:330-2.
37. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:28-54.
38. Denman S, Ford K, Toolan J, Mistry A, Corps C, Wood P, et al. Home self-administration of omalizumab for chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol* 2016;175:1405-7.

Cerrahi Alan Enfeksiyonlarını Önlemede El Yıkama Tekniklerinin Yeri ve Önemi

The Role and Importance of Hand Washing Techniques in Preventing Surgical Site Infections

Dilek Aygin, Özge Yaman

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Özge Yaman

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: +90 264 295 4344 E-mail: ozgeyaman@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 05.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 14.07.2020

Orcid:

Dilek Aygin: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3412>

Özge Yaman: <https://orcid.org/0000-0001-6154-7278>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):520-527) DOI: 10.31832/smj.685160

Öz

Günümüzde sağlık bakım hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların görülme oranı önemli ölçüde azalmış olsa da hala morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli sağlık sorunlarından biridir. Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlardan olup sağlık bakım profesyonellerinin birçok sorunla başa çıkmasını gerektirmektedir. Bu nedenle CAE gelişmeden önce önlem alınması önem taşımaktadır. Alınacak önlemlerden en basit ve maliyeti en az olan uygulama ise cerrahi el antisepsisidir. Cerrahi el antisepsisinde temel olarak geleneksel yöntem cerrahi el yıkama ve alkol bazlı el antiseptiği ile ovalama tekniği olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin birbirine göre avantaj ve dezavantajları bulunmakta olup bunların bilinmesi, etkin antisepsinin sağlanabilmesi için de yöntemin doğru şekilde uygulanması önem taşımaktadır. Bu derleme makalede cerrahi el antisepsisinde kanıt temelli yaklaşımlar ve kullanılan yöntemler ile ilgili karşılaştırmalı verilerin incelenmesi amaçlandı.

Anahtar Kelimeler cerrahi el yıkama; cerrahi alan enfeksiyonu; antiseptik; kanıt dayalı uygulamalar

Abstract

Although the incidence of health care associated infections has decreased significantly today, it is still one of the important health problems increasing morbidity and mortality. Surgical site infections (CAE) are common hospital-borne infections, requiring healthcare professionals to cope with many problems. Therefore, it is important to take precautions before the CAE develops. The simplest and the least costly application is the surgical hand antiseptics. In surgical hand antiseptics, two traditional methods are used, namely surgical hand washing and alcohol based hand rubbing technique. These methods have advantages and disadvantages compared to each other and it is important to know them and to apply the method correctly in order to provide effective antiseptics. In this review article, it is aimed to examine the comparative data on evidence-based approaches and methods used in surgical hand washing.

Keywords surgical scrubbing; surgical site infection; antiseptics; evidence-based practice

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları (nozokomiyal enfeksiyonlar) veya diğer adıyla sağlık bakım hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların (SBİE) görülme oranı önemli derecede azalmış olsa da dünyada ve ülkemizde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) göre herhangi bir günde hastanede yatan her 25 hastadan birinde en az bir SBİE gelişmektedir.¹ Amerika'da 2015-2016 yılları arasında SBİE oranları %2-11 düşmesine rağmen, 2015 yılında 687 000 enfeksiyon geliştiği ve bu hastaların yaklaşık 72 000 inin hastanede yattığı süre içerisinde hayatını kaybettiği belirtilmektedir.¹

Hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemlilerinden biri cerrahi alan enfeksiyonları (CAE)'dir.² Sağlık Bakım Araştırma ve Kalite Merkezi (AHRQ; Agency for Healthcare Research and Quality) verilerine göre her yıl 10 milyondan fazla insana cerrahi işlem uygulanmaktadır. Bu sayı tüm hastane yatışlarının yaklaşık dörtte birine karşılık gelmektedir.³ Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde cerrahi işlem uygulanan hastaların üçte birinde CAE gelişmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde ise daha düşük oranlarda görülmesine rağmen Amerika'da halen en sık görülen ikinci SBİE olarak görülmektedir.⁴ CAE gelişen hastalarda hastanede yatış süresinde uzama, yara yeri iyileşmesinde gecikme, antibiyotik kullanımında artma dolayısıyla psikolojik ve finansal yükte artma, hatta bu enfeksiyonlar nedeniyle hayatlarını kaybetme gibi birçok sorun meydana gelebilmektedir.⁵ Bu nedenle CAE gelişmeden önce önlemlerin alınması gerekmektedir. Ameliyathanenin sterilizasyonuna daha çok önem verildiği görülürken, ameliyathane personelinin el hijyeni uygulamaları ve temasla bulaşan enfeksiyon önlemlerine daha az dikkat edildiği belirtilmektedir.⁶

Hasta veya kontamine çevre ile temas sonrası mikroorganizmalar el üzerinde 2-60 dakika canlı kalabilmektedir.⁷ El hijyenin sağlanması ile ellerin mikroorganizmalar ile kontaminasyonu önlenmekte, böylece basit ve maliyetsiz

bir şekilde bu mikroorganizmaların geçişi de engellenmektedir.^{6,8} Tüm bunların bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda el yıkama konusunda uyum oranlarının düşük olduğu göze çarpmaktadır. Farklı iki çalışma sonucunda da ameliyathanede çalışan sağlık personelinin el yıkama uyum oranlarının %14,6 ve %13 gibi düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir.^{6,9} Ameliyat sürecinde giyilen eldivenler mikroorganizmaların hastaya geçişini engellemeye yardımcı olsa da uygulanan her cerrahi işlemde yaklaşık %30 oranında eldivenlerde delinme meydana geldiği belirtilmektedir.^{10,11} Bu nedenle "Cerrahi El Antisepsisi" uygulamalarının standartlara uygun bir şekilde gerçekleştirilmesi önem taşımaktadır. Bu derleme makalede cerrahi el yıkamada kanıt temelli yaklaşımların ve ilgili çalışma sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

Genellikle literatürde de belirtildiği gibi cerrahi el antisepsisi için temel olarak iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar geleneksel yöntem cerrahi el yıkama ve alkol bazlı el antisepsitiği ile ovalamadır.^{4,8,12,13} Aşağıda bu iki yöntemle ilgili el yıkama basamakları ve karşılaştırmalı çalışma verileri ele alınacaktır.

Geleneksel Yöntem Cerrahi El Yıkama

Ellerin antiseptik bir ajanla yıkanması kavramı 1800'lü yılların sonunda Lister'in cerrahi prosedür öncesi elleri karbolik asitle yıkamaya teşvik etmesiyle ortaya çıkmış olup, günümüze kadar doktorların ve hemşirelerin/ebelerin antisepsi uygulamalarında da etkisini sürdürmüştür.^{14,15} El yıkamada amaç ameliyat öncesinde bakteri sayısını olabildiğince azaltmaktır.⁸ Cerrahi el yıkamada genellikle %4 klorheksidin veya %7,5 povidon iyot içerikli sabunlar tercih edilmektedir.^{5,11,16} Povidon iyot ve klorheksidin bakteri sayısını azaltma açısından benzer etkinlik göstermektedir. Her iki ajan da ilk kullanımda bakteri sayısını %70-80 azaltırken tekrarlı uygulama sonucu bu oran %99'a kadar çıkmaktadır. Ameliyathanelerde daha fazla alerjik reaksiyona yol açtığı belirtilse de geleneksel olarak povidon iyot içerikli sabunlar klorheksidine kıyasla daha çok tercih edilmektedir. Bu solüsyonların yanı sıra ameliyathanelerde

triklosan, klorheksidin glukonat, iodofor veya sade sabunlar da antisepsi için kullanılabilir. ¹¹

Cerrahi el yıkama için sağlık personellerinin uygulaması gereken işlem basamakları aşağıdaki gibidir: ^{11,14,17}

1. Yüzük, saat, bilezik ve diğer el takıları çıkarılmalıdır.
2. Yıkama işlemi sırasında cerrahi maske takılmış olmalıdır.
3. Eğer görünür bir kirlenme varsa eller ve kollar aşağıdan yukarıya doğru dairesel hareketlerle sabunla yıkanmalıdır.
4. Akan suyun altında tırnak altları, tırnak temizleyici ile temizlenmelidir.
5. Eller ve kollar akan suda durulanmalıdır.
6. Firma talimatlarına göre onaylı antimikrobiyal üründen uygulanmalıdır.
7. Islak kollara ve ellere yumuşak, aşındırıcı özelliği olmayan bir süngerle uygulanmalıdır.
8. Eller yukarıda tutularak firma talimatlarına göre süngerle tüm cilt yüzeyleri 3-5 dakika boyunca yıkanmalıdır. Beş dakikadan uzun süreli yıkamalarda etkililik açısından farklılık bulunmamaktadır.
9. Su tasarrufu için, mümkünse, kullanılmadığı zaman musluk kapatılmalıdır.
10. Kıyafetlere su sıçratmaktan kaçınılmalıdır.
11. Kullanılan süngerler uygun bir şekilde atılmalıdır.
12. Eller yukarıda tutularak, akan suyun altında parmak uçlarından dirseklere doğru eller ve kollar durulanmalıdır.
13. Steril önlük ve eldivenler giyilmeden önce steril havlu ile eller ve kollar kurulanmalıdır.

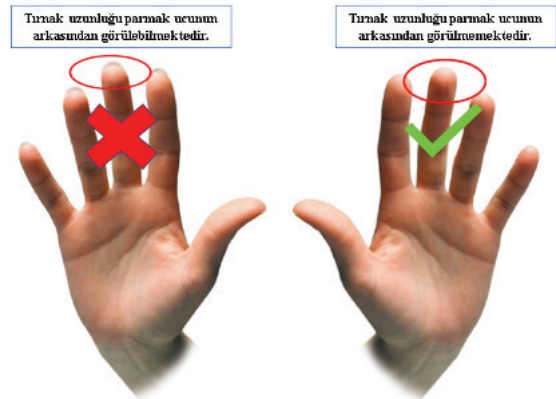
Cerrahi El Yıkamada Kanıta Dayalı Uygulamalar* 7,8,14,18,19	
WHO 2009	<ul style="list-style-type: none"> • El yıkamadan önce yüzük, saat ve bilezikler çıkarılmalı (II) • Yapay tırnak takılmamalı (IB) • Lavabolar su sıçrama riskini azaltacak şekilde dizayn edilmeli (II) • Ellerde görünür kirlenme varsa önce sade sabunla eller yıkanmalı (II) • Tırnakların altı akan suyun altında tırnak temizleyici kullanarak temizlenmeli (II) • Fırça kullanımı ciltte sıyrıklara ve tahrişe neden olduğu için kullanılmamalı (IB) • Antimikrobiyal sabun üreticilerinin önerdiği süre kadar, genellikle 2-5 dakika, eller ve kollar yıkanmalı. Uzun süre yıkama gerekli değil (IB)
AORN 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Ameliyathane personelinin tırnakları kısa, doğal olmalı. Tırnak uçları 2 mm'den uzun olmamalı (Şekil 1) ¹⁷ • Yapay tırnak takılmamalı • Ameliyathane personeli el dermatitini önlemek için önlem alınmalı • Sağlık bakım organizasyonları tarafından onaylanmış nemlendirici cilt ürünleri kullanılmalı • Eldiven giymeden önce eller kurulanmalı • Su sıcaklığı 21.1 °C-26.7 °C arasında olmalı • Ameliyathanede takı takılmamalı • Ameliyathane personeli steril önlük ve eldivenleri giymeden önce el antisepsisi sağlanmalı • Multidisipliner bir ekip ürün etkinliği, kokusuna, cilt toleransına, fiyatına göre el hijyeni ürünlerini seçmeli
CDC 2002	<ul style="list-style-type: none"> • El yıkamadan önce yüzük, saat ve bilezik gibi takılar çıkarılmalı (II) • Tırnakların altı akan suyun altında tırnak temizleyici kullanarak temizlenmeli (II) • Antimikrobiyal sabun üreticilerinin önerdiği süre kadar, genellikle 2-6 dakika, eller ve kollar yıkanmalı. Uzun süre yıkama gerekli değil (IB) • Antimikrobiyal ürünleri kullanırken üretici firmaların talimatları takip edilmeli (IB)

NICE 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Ameliyat ekibi ameliyattan önce el takılarını çıkarmalı • Ameliyattan önce yapay tırnak ve ojeler çıkarılmalı • Günün ilk ameliyatından önce akan suyun altında antiseptik bir solüsyonla ve tırnak temizleyici (tek kullanımlık fırça veya özel tırnak temizleyici) kullanarak el ve tırnaklar temiz görünene kadar yıkanmalıdır. • Devam eden ameliyatlarda öncesinde antiseptik solüsyonla yıkayarak ya da alkol bazlı el antiseptiği ile ovalanarak eller temizlenmeli. Görünür bir kirlenme varsa antiseptik solüsyonla tekrar yıkanmalı
TÜRK HASTANE İNFEKSİYONLARI ve KONTROLÜ DERNEĞİ EL HİJYENİ KILAVUZU 2008	<ul style="list-style-type: none"> • El yıkamadan önce yüzük, saat ve bilezik gibi takılar çıkarılmalı (II) • Eller kurutulduktan sonra steril eldiven giyilmeli (IB) • El yıkama lavaboları başka bir amaçla kullanılmamalıdır (II) • Tırnak altları sadece günün ilk ameliyatından önce temizlenmelidir (II)
<p>*Kamit düzeyi kategorileri CDC/HICPAC (Centers for Disease Control and Prevention/ Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee) sistemi temel alınarak belirtilmiştir.</p> <p>Kategori IA: İyi dizayn edilmiş deneysel, klinik veya epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiş, uygulamada kullanılması tavsiye edilen güçlü öneriler</p> <p>Kategori IB: Belirli deneysel, klinik veya epidemiyolojik çalışmalar ve güçlü bir teorik gerekçe ile desteklenen, uygulamada kullanılması tavsiye edilen güçlü öneriler</p> <p>Kategori IC: Yasal düzenleme veya standartlara göre uygulanması gereken kurallar</p> <p>Kategori II: Klinik veya epidemiyolojik çalışmalar veya teorik gerekçe ile desteklenen uygulamada kullanılması desteklenen öneriler</p> <p>Çözümlememiş Konu: Uygulama konulması için yeterli kanıt veya görüş birliğinin bulunmadığı konular</p>	

Alkol Bazlı El Antiseptiği İle Ovalama

Ellerde gözle görülebilir kirlenme olmadığı durumlarda alkol bazlı el antiseptiğinin kuru ellere uygulanıp ovalanması işlemidir.^{8,20} Antiseptikler arasında ciltteki mikroorganizmaları en çabuk öldüren ve sayılarını en hızlı azaltan grup alkollerdir.¹² Bu nedenle doğru ürünle ve doğru şekilde uygulandığında cerrahi el yıkama kadar etkili olduğu belirtilmektedir.^{8,16} Yapılan çalışmalara bakıldığında da alkol bazlı el antiseptiği ile ovalama tekniğinin geleneksel yöntem cerrahi el yıkama kadar etkin olduğu hatta bazı çalışmalarda antimikrobiyal etkisinin daha üstün olduğu görülmektedir.^{16,21-23} Bu etkinliğin sağlanabilmesi için antiseptik ürünün en az %60 oranında alkol içermesi ve ellerin tamamen kuruyana kadar ovalanması gerekmektedir.¹⁷ Bu teknikte etkin ürün olarak genelde n-propanol, izopropanol ve etanol kullanılmaktadır.⁸ Ürünler seçilir-

ken güvenlik, amaç ve kullanım, kullanım kolaylığı, ciltte yarattığı etki, koku, renk, diğer ürünlerle uyumu, geri bildirimler, etkinlik, kalite standartları ve maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır.^{4,17} Geleneksel cerrahi el yıkama tekniğinde antimikrobiyal solüsyonla yaklaşık beş dakika kadar yıkama gerekirken; aynı etkinlik sadece sabun ve su ile bir dakika el yıkama ve takiben alkollü el antiseptiğiyle, kullanılan ürünün içeriği ve talimatları da göz önünde bulundurularak yaklaşık 1,5-2 dakikalık uygulama ile de sağlanabilmektedir.^{4,23} Ayrıca geleneksel cerrahi el yıkamada ciltte alerji, dermatit gibi yan etkiler daha fazla iken ovalama tekniğinde daha az görülmektedir. Aynı zamanda su ve zamandan tasarruf edilerek hasta güvenliği aynı şekilde korunabilmektedir.^{10,16} Her iki yöntemin antimikrobiyal etkinliği, yan etkileri, geçici ve kalıcı flora üzerindeki etkinlikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Ameliyathane personeli için ideal tırnak uzunluğu
Kaynak: Patrick M, Van Wicklin SA. Implementing AORN Recommended Practices for Hand Hygiene. AORN J 2012;95(4):492-507.

Tablo 1. Geleneksel El Yıkama ile Alkol Bazlı El Antiseptiği ile Ovalama Tekniği Arasındaki Farklılıklar

	Cerrahi El Yıkama Tekniği		
	Geleneksel El Yıkama	Alkol Bazlı El Antiseptiği ile Ovalama	
Etkin ürün	En sık kullanılan ürünler %4 klorheksidin veya %7,5 povidon iyottur.		
Antimikrobiyal etki	Klorheksidin Glukonat <ul style="list-style-type: none">Bakteri sporları üzerinde etkisizGram (+) pozitif ve gram (-) negatif bakterilere karşı etkili.Zarfsız virüsler (mikobakteriler, enterovirüs, rota adeno vb.) üzerine zayıf etkiZarflı virüslere (HIV, sitomegalovirus vb.) karşı güçlü etki	Povidon İyot <ul style="list-style-type: none">Gram (+) pozitif ve gram (-) negatif mikroorganizmalar üzerinde bakterisidal etkiMikobakterilere, mantarlara ve virüslere karşı alkollerden daha zayıf etkiSporlara karşı etkili ancak ciltte en az uzun temas dakika bekleme süresi gerekli	<ul style="list-style-type: none">Bakteri, mantar, virüsler ve mikobakterilere karşı etkiliSporlar ve protozoon kistlerine karşı etkisiz
Yan etkileri	Klorheksidin Glukonat <ul style="list-style-type: none">Cilt irritasyonuAllerjiGöz teması olursa konjunktivit	Povidon İyot <ul style="list-style-type: none">Diğer cilt antiseptiklerine göre en sık cilt irritasyonu yapan gruptur.Uyumsuz üretim ve saklama koşullarında gram negatif basiller ile kontamine olabilir.Ciltten absorbe olup özellikle yenidoğan ve prematürelde hipotiroidiye neden olabilir.	<ul style="list-style-type: none">Sporlara karşı etkisizYanıcı ve parlayıcı özellikTekrarlı uygulamalar sonucu ciltte kuruluk ve tahrişKirli ortamlarda etkisizİyi havalandırılmayan ortamlarda solunum problemleri
Geçici flora üzerindeki etkinlik	%99,9		
Kalıcı flora üzerindeki etkinlik	%50		

Kaynak: Esen Ş, Ersöz G, Gürler B, Karabay O, Koçoğlu E, Metin D, et al. Dezenfeksiyon Antisepti Sterilizasyon Rehberi. Perçin Renders D, Metin DY, editörler. İstanbul; 2019. Simon AC. Hand hygiene, the crusade of the infection control specialist. Alcohol-based handrub: The solution! Acta Clin Belg. 2004;59(4):189-93.

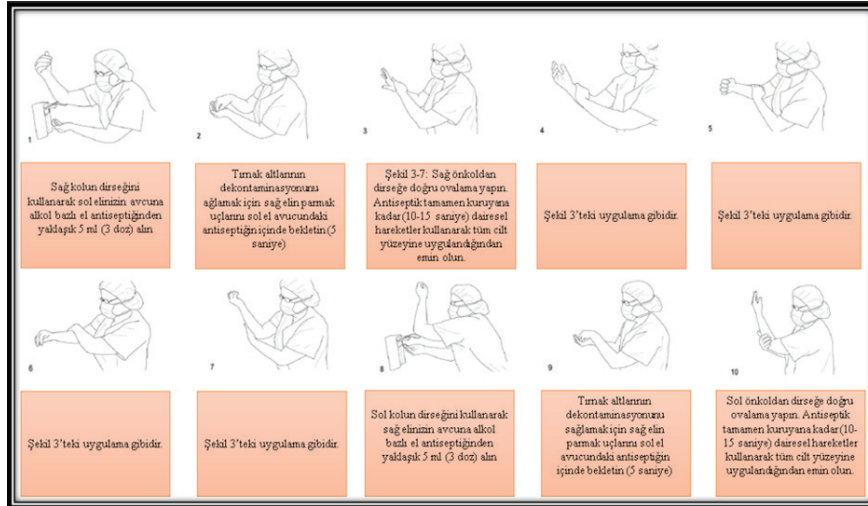
Alkol içerikli el antiseptiği ile ovalama yönteminin avantajlarının yanı sıra yangın riski veya geleneksel cerrahi el yıkamadan daha fazla uygulama hatasına yatkınlık olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır.^{10,11,17} Ameliyathane de yangınları önlemek için odalarda, koridorlarda ve koridorlara açılan alanlarda 1,2 litreden fazla alkollü antiseptik bulundurulmamalı, elektrik kaynaklarının (priz vs.) yaklaşık 15 cm yakınına yerleştirilmemeli ve güvenlik uygulamaları konusunda sıkı düzenlemeler yapılmalıdır. Antiseptik kapları tek kullanımlık olmalı ve başka bir kaptan tekrar doldurulmamalıdır.¹⁷ Alkol bazlı el antiseptiği ile ovalama geleneksel el yıkama kadar etkili olsa da kalıcı etkinliği azdır bu nedenle günün ilk ameliyatından önce, günlük faaliyetler (tuvalet, yemek vs.) öncesinde ve sonrasında eller geleneksel yöntemle yıkanmalıdır. Ayrıca ovalama tekniğinde, eller kurutulmadan giyilen eldivenler deride kurumalara ve çatlaklara neden olabilmektedir.⁸

Bunun yanı sıra alkole karşı aşırı duyarlılık, güçlü kokulara karşı gelişen solunumsal alerjiler, gözle temas sonucu konjunktivit veya kornea hasarı gibi istenmeyen etkilerle karşılaşılabilir.⁴

Alkol bazlı el antiseptiği ile ovalama tekniği uygulanırken hataların engellenmesi için aşağıdaki basamaklar takip edilmelidir (Şekil 2):^{7,8,17}

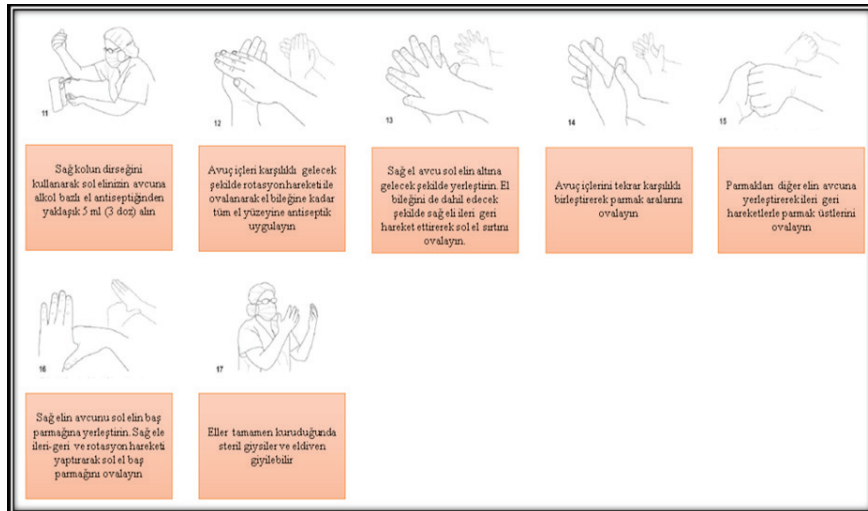
1. Yüzük, saat, bilezik ve diğer el takıları çıkarılır.
2. Yıkama işlemi öncesinde cerrahi maske takılır.
3. Eğer görünür bir kirlenme varsa eller ve kollar aşağıdan yukarıya doğru dairesel hareketlerle sabunla yıkanır.
4. Akan suyun altında tırnak altları, tırnak temizleyici (tek kullanımlık fırça veya özel tırnak temizleyici) ile temizlenir.
5. Eller ve kollar akan suda durulur.

6. Eller ve kollar tek kullanımlık kâğıt havlularla kurulur.
7. Firma talimatlarına göre uygun miktarda (genellikle 15-25 ml) antiseptik ellere ve kollara uygulanır
8. Önerildiği şekilde tekrar uygulanır.
9. Eller ve kollar tamamen kuruyana kadar ovalanır.
10. Eller ve kollar tamamen kuruduktan sonra cerrahi önlük ve eldivenler giyilir.



Şekil 2. Alkol Bazlı El Antiseptiği ile Ovalama Tekniği

Kaynak: WHO. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: a Summary. World Health Organization. 2009.



Şekil 2. Alkol Bazlı El Antiseptiği ile Ovalama Tekniği (Devam)

Kaynak: WHO. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: a Summary. World Health Organization. 2009.

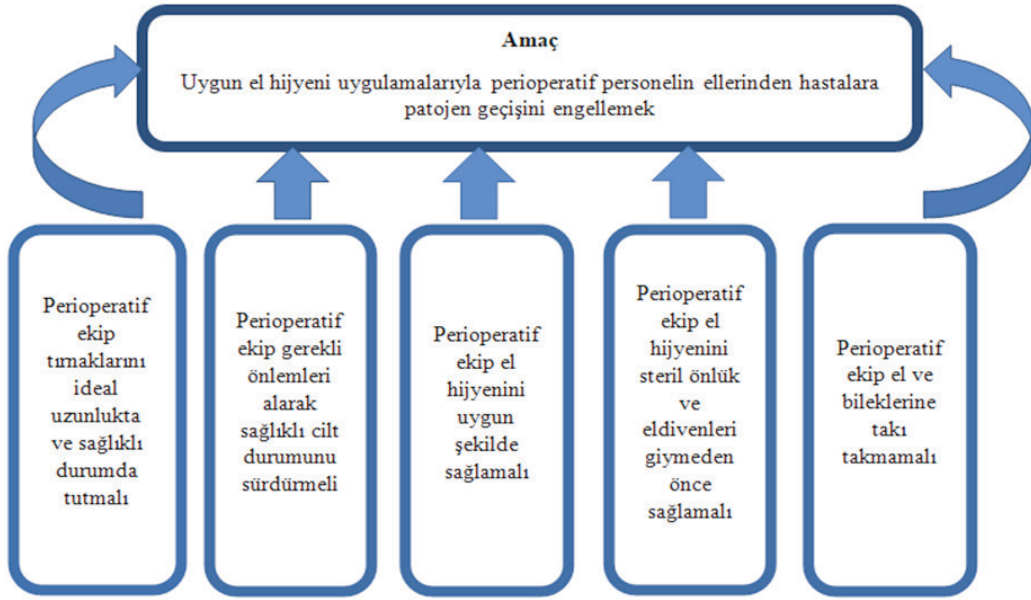
SONUÇ

Sonuç olarak cerrahi alanda el antisepsisinin sağlanabilmesi için;

- Perioperatif ekibin tırnaklarının ideal durumda olması
- Gerekli önlemleri alarak sağlıklı cilt durumunu sür-

dürmesi

- El hijyenini uygun şekilde sağlaması
- El antisepsisini steril önlük ve eldivenleri giymeden önce gerçekleştirmesi
- El ve bileklerde takı bulunmaması gerekmektedir (Şekil 3).¹³



Şekil 3. AORN El Hijyeni Önerileri

Kaynak: Goldberg JL. Guideline Implementation: Hand Hygiene. AORN J 2017;105(2):203-12.

Kaynaklar

1. HAI Data, 2018. <https://www.cdc.gov/hai/data/index.html>. (Erişim tarihi: 27.01.2020)
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: surgical site infections. In: ECDC Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018.
3. Surgical Site Infection. 2019. <https://psnet.ahrq.gov/primers/primer/45/Surgical-Site-Infections>. (Erişim tarihi: 27.01.2020)
4. WHO. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016
5. Liu LQ, Mehigan S. The effects of surgical hand scrubbing protocols on skin integrity and surgical site infection rates: A systematic review. *AORN J* 2016;103(5):468–82.
6. Khan A, Nausheen S. Compliance of surgical hand washing before surgery: Role of remote video surveillance. *J Pak Med Assoc* 2017;67(1):92–6.
7. WHO. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: a Summary. World Health Organization. 2009.
8. Türk Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği. El Hijyeni Kılavuzu. *Hastan Enfeksiyonları Derg* 2008;12(1):1–30.
9. Paudel A, Bista B. Compliance of surgical hand scrub in operation theatre of teaching hospital, Chitwan. *J Chitwan Med Coll* 2019;9(1):36–40.
10. Chou PY, Doyle AJ, Arai S, Burke PJ, Bailey TR. Antibacterial Efficacy of Several Surgical Hand Preparation Products Used by Veterinary Students. *Vet Surg* 2016;45:515–22.
11. Widmer AF. Surgical hand hygiene: Scrub or rub? *J Hosp Infect* 2013;83(SUPPL. 1):S35–9.
12. Esen Ş, Ersöz G, Gürler B, Karabay O, Koçoğlu E, Metin D, et al. Dezenfeksiyon Antiseptik Sterilizasyon Rehberi. Perçin Renders D, Metin DY, editörler. İstanbul; 2019.
13. Goldberg JL. Guideline Implementation: Hand Hygiene. *AORN J* 2017;105(2):203–12.
14. CDC. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force 2002;51:1–45.
15. Lundy KS. The History of Health Care and Nursing. In: Masters K, editor. *Role Development in Professional Nursing Practice*. Second Edition; 2009. p. 10.
16. Shen NJ, Pan SC, Sheng WH, Tien KL, Chen ML, Chang SC, et al. Comparative antimicrobial efficacy of alcohol-based hand rub and conventional surgical scrub in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:322–8.
17. Patrick M, Van Wicklin SA. Implementing AORN Recommended Practices for Hand Hygiene. *AORN J* 2012;95(4):492–507.
18. NICE. Surgical site infections: prevention and treatment. 2019.
19. AORN. Guideline Summary: Hand Hygiene. *AORN J* 2017;105(2):213–7.
20. Tanner J, Dumville JC, Norman G, Fortnam M. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(1).
21. Kareem SA, Mahmood AA, Hussein ZR. Alcohol Based Handrub versus Traditional Hand Scrub as Surgical Hand Disinfection in a Tertiary Eye Teaching Hospital in Iraq. *J Clin Exp Ophthalmol* 2014;5(3):340.
22. Howard JD, Jowett C, Faoagali J, McKenzie B. New method for assessing hand disinfection shows that pre-operative alcohol/chlorhexidine rub is as effective as a traditional surgical scrub. *J Hosp Infect* 2014;88:78–83.
23. Tsai JC, Lin YK, Huang YJ, Loh EW, Wen HY, Wang CH, et al. Antiseptic Effect of Conventional Povidone-Iodine Scrub, Chlorhexidine Scrub, and Waterless Hand Rub in a Surgical Room: A Randomized Controlled Trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(4):417–22.
24. Simon AC. Hand hygiene, the crusade of the infection control specialist. Alcohol-based handrub: The solution! *Acta Clin Belg* 2004;59(4):189–93.

Hereditör Adenomatöz Polipozis Sendromlarında Profilaktik Cerrahi: Ne Zaman ve Nasıl? Güncel Yaklaşımlar ve Literatür Derlemesi

Prophylactic Surgery in Hereditary Adenomatosis Polyposis Syndromes:
When and How? - Update and Literature Review

Emrah Akın¹, Furkan Küçük¹, Fatih Altıntoprak²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Emrah Akın

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği Sakarya/Adapazarı/Türkiye

T: +90 264 888 40 00 E-mail: emrahakin@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 08.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 04.09.2020

Orcid:

Emrah Akın: <https://orcid.org/0000-0003-0224-3834>

Furkan Küçük: <https://orcid.org/0000-0002-2558-9144>

Fatih Altıntoprak: <https://orcid.org/0000-0002-3939-8293>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):528-535) DOI: 10.31832/smj.734079

Öz

Hereditör adenomatöz polipozis sendromları; Familial Adenomatöz Polipozis (FAP), Atenuie Familial Adenomatöz Polipozis (AFAP), MUTHY ilişkili Adenomatöz Polipozis (MAP) ve Polimeraz Proofreading Sendrom (PPS) olarak tanımlanan farklı hastalıkları bünyesinde barındırmaktadır. Hastalar fenotip özellikleri, genotip ilişkili prezantasyon, yaş, cerrahinin zamanlaması, kapsamı ve tekniği gibi çeşitli faktörlerin bir arada değerlendirildiği profilaktik cerrahi için adaydır. Günümüzde klinik, moleküler ve teknik ilerlemeler daha az invazif ve riski uyarlanmış cerrahi ile birlikte bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerini sunmaktadır. Malignite gelişmeden önce hedef organın ortadan kaldırılması olarak tanımlanan profilaktik cerrahi seçeneği bu sendromlarda gündeme gelmektedir. Bu yazıda; tanımlanan sendromlardaki genetik altyapı ve klinik prezantasyon farkları gözden geçirilip, profilaktik cerrahinin zamanlaması ve seçenekleri güncel literatür verileri ışığında derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler hereditör sendromlar; FAP; profilaktik cerrahi

Abstract

Hereditary adenomatous polyposis syndromes; It includes different diseases defined as Family Adenomatous Polyposis (FAP), Attenuated Family Adenomatous Polyposis (AFAP), MUTHY-associated Adenomatous Polyposis (MAP), and Polymerase Proofreading Syndrome (PPS). Patients are candidates for prophylactic surgery, in which various factors such as phenotype characteristics, genotype related presentations, age, timing, scope, and technique of surgery are evaluated together. Currently, clinical, molecular, and technical advances offer individualized treatment options with minimally invasive and risk-adapted surgery. Prophylactic surgery is the resection of the target organ before development of malignancy occurs in these syndromes. In this text; The genetic background and clinical presentation differences in defined syndromes were reviewed and the timing and options of prophylactic surgery were compiled with current literature data.

Keywords hereditary syndromes; FAP; prophylactic surgery

GİRİŞ

Herediter adenomatöz polipozis sendromlarının moleküler altyapısı ilk olarak 1987'de Bodmer ve 1991'de Groden tarafından 5q21 kromozomunda yerleşmiş olan APC geninin ortaya konularak Familial Adenomatöz Polipozis sendromunun (FAP) bildirilmesiyle anlaşılmıştır.¹ 2002 yılında atenüe formda polipozis zemininde üç bireyde otozomal resesif MUTHY mutasyonu tespit edilmesiyle MUTHY ilişkili Adenomatöz Polipozis (MAP) tanımlanmıştır.

Bu hastalıkların gelişimine neden olan genetik bozukluğu belirleyip düzenlemek olan asıl tedavi amacı, ilerleyen yıllarda genetik biliminin ana hedefleri arasında olacaktır. Fakat günümüzde bu hastalıklara yaklaşımın ana amacını genetik bozukluğu taşıyan bireyleri belirleyerek olası malignite gelişmeden önleyici tedaviyi gerçekleştirecek beklenen sağ kalımda ve hayat kalitesinde azalmanın önüne geçmektir. Ayrıca bu aşamada planlanacak profilaktik cerrahi ile olası malignite geliştikten sonra karşılaşılabilecek olan multimodal onkolojik tedavi yükünden de bireyi kurtarmaktır.

Bu yazıda herediter adenomatöz polipozis sendromlarındaki profilaktik cerrahi tedavi zamanlaması ve cerrahi prosedür seçenekleri gözden geçirilmektedir.

Familial adenomatöz polipozis sendromu

Adenokarsinoma dönüşen 100'den fazla adenomatöz polip ile karakterize otozomal dominant kalıttır.² İnsidansı yenidoğanda 1/7.000-12000 ve K/E oranı eşittir.³ Polipler en sık yirmili yaşlarda ortaya çıkar.⁴ Son tanı FAP ailesinin tüm üyelerinde %65-90 oranında APC gen mutasyonu izlenir (Tablo 1). Ekstra-kolonik tutulum olarak epidermoid kistler, kemikte osteom, desmoid tümör, gastrik fundik polip, retinal pigment epitelde konjenital hipertrofi görülebilir.⁵ Beyin tümörü ve medulloblastomun eşlik ettiği varyantı Turcot Sendromu olarak bilinir. Histopatolojik özelliği poliplerde normal popülasyonda rastlanılmayan single kriptomli bölümlerinde görülen mikroadenom olarak

tanımlanan displastik veya adenomatöz epitel hücreleridir.²

	Ortalama tanı yaşı/yıl	Gen	Polip sayısı	Ortalama kanser riski %
FAP*	38-41	APC	>100	100
AFAP**	55-58	APC	10-99	69
MAP***	48-50	MUTHY	0-100	43-100

*Familial adenomatöz polipozis**Atenue familial adenomatöz polipozis***MUTHY ilişkili adenomatöz polipozis

Tanıda genetik testler; klinik tanının kesin olmadığı polipozisli bireylerin test edilmesi amacıyla, 10'dan fazla adenom veya ekstra-kolonik manifestasyonları olan fakat alta yatan patojenik mutasyonu olmayan bireyler için ve bir de bilinen germline mutasyonu olan bireyin ailesine sendromun teşhisini koymak için uygulanır. Şüpheli adenomatözis durumunda APC ve MUTHY gen mutasyon analizi yapılmalıdır.⁶ Sadece klinik tarama çeşitli nedenlere bağlı olarak (hastanın yaşına, belirli mutasyon ile ilişkili polipozisin şiddetine, ailenin bireyleri arasındaki fenotipik ekspresyon farklılıklarına) zaman zaman değişken olabilmekte ve güvenilir olmayabilmektedir.⁷ Polipozis zemininde geç başlangıçlı ve iyi sağ kalımla karakterize kodon mutasyonları mevcut iken (0-178 ve 312-412 arası) erken başlangıçlı ve agresif seyirli kodon mutasyonları (1249-1549 arası) da bulunmaktadır.⁸⁻¹¹

Etkilenen ailelerde sürveyans 12-15 yaşından itibaren başlatılmalıdır.^{12,13} Ağır polipozis yükü, şiddetli displazi, tubulovillöz histopatoloji, 5 mm'den daha büyük çoklu adenomlar ve kanama, diyare, gelişme geriliği, anemi ve ağır stres gibi komplikasyonlarda profilaktik cerrahi düşünülmelidir.¹⁴ Tedavide proktektomili veya proktektomisz kolektomiler önerilmektedir. Rektal adenom sayısı 20'den az, kolonik adenom sayısı 1000'den az, 1252-1464 arası genetik mutasyonlar var ise proktektomi gerekmez.¹⁵ Bir Hollanda çalışmasında FAP hastalarında 3'kodonda mutasyonu olan hastaların 5'kodonda mutasyonu olanlara göre 1250 kat daha fazla rektum kanseri olma riski olduğu

bildirilmiş, bu hastalarda rektal polipozis ve total kolektomi sonrası sekonder rektal kanser riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir.^{13,16} Bununla birlikte iyi seçilmiş, adenomları 5 mm'den küçük olan, agresif abdominal desmoid aile öyküsü olan ve tam asemptomatik hastalarda profilaktik cerrahi ertelenebilir. Yine de FAP hastaları genelde 20' li yaşlarında opere edilirler, bu stratejinin sonucu olarak desmoid tümörler ve üst gis kanserleri bu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadırlar.¹⁷

Atenüe familial polipozis sendromu (AFAP)

Adenomatöz yapıdaki polip sayısı 10-99 olup kalıtsal otozomal dominanttır. Genelde sağ kolonu tutma eğilimi fazladır. APC 'nin 5' gibi uzak proksimal ucundaki, 3' gibi uzak distal ucundaki ya da ekzon 9 gibi belirli lokalizasyonlarındaki mutasyonlardan kaynaklanır. Tam veya parsiyel delesyonlar AFAP 'a yol açar. Adenomların ortaya çıkma yaşı FAP 'tan 10-20 yıl geçtir (Tablo 2). Kümülatif kolorektal kanser (KRK) riski %69'dur. Ortalama görülme yaşı 55-58 'dir.⁶ Tedavide kolonoskopik polipektomiler yapıp yıllarca bu şekilde takip edilip hiç cerrahi gerekemeyen hastalar olabilmektedir. Endoskopik olarak kontrol edilemeyen hastalarda cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. Prosedür olarak total kolektomi-ileo rektal anastomoz veya rektumun etkilendiği klinik prezentasyonda restoratif proktokolektomi önerilen cerrahi prosedürlerdir. Total kolektomi uygulanmış ve rektumun bırakıldığı AFAP 'lı hastaları içeren bir çalışmada ortalama 7,8 yıllık takip sonucu rektumda ortalama 3-4 adet yeni polip geliştiği tespit edilmiş ve sadece bir hastada maligniteye dönüşüm bildirilmiştir.¹⁸

		Süreyans başlama yaşı/yıl	İnterval/ yıl	Yöntem
FAP*				
	kolon	12-15	1-2	fleksibl rekto-sigmoidoskopi
	üst gis	25-30	1-5	osefago-gastro-duodenoskopi
AFAP**				
	kolon	18-20	1-2	kolonoskopi
	üst gis	25-30	1-5	osefago-gastro-duodenoskopi
MAP***				
	kolon	25-30	1-2	kolonoskopi
	üst gis	30-35	polip sıklığına göre	osefago-gastro-duodenoskopi

*Familial adenomatöz polipozis sendromu**Atenue familial adenomatöz polipozis sendromu***MUTHY ilişkili atenue polipozis sendromu

Süreyans; cerrahi sonrası rektum veya ileal poşun yıllık endoskopik kontrolü, var ise ileostominin 2 yılda bir fizik muayenesini içerir.¹⁹

MUTHY ilişkili polipozis sendromu (MAP)

Otozomal resesif kalıtsaldır. Baz eksizyon tamir geni MUTHY'de biallelik patolojik varyant sonucu oluşur.²⁰ En yaygın formları Y179C ve G396D 'dir.²¹⁻²³ Toplum bazlı 8 çalışmanın sonucuna göre MAP hastalarının %35'inde hiç polip görülmezken, %22'sinde <10 polip bulunur. Ortalama KRK görülme yaşı 48 olup risk 50 yaşında %19, 60 yaşında %53'tür.²⁴ KRK hastalarının %1'inden azı MAP için homozigottur. Heterozigot olanlarda KRK riski %5-7 'lere yükselir. Predominant polip tipi adenom olmasına rağmen, multipl hiperplastik ve/veya sesil polipler de görülebilir. Üst GİS polipleri kliniğe eşlik edebilir. Osteomlar, retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, diş kistleri, sebace bez tümörleri ile karakterize fenotipi Muir-Torre Sendromu olarak adlandırılmıştır.²⁵ Tanıda MUTHY patojenik germline mutasyonu açısından test yapılır. Biallelik bireylerin aileleri süreyansa alınır, monoallelik germline varyantlar kolon kanseri riskinde küçük bir artışla seyrettiğinden 1° akrabasında kolon kanseri görülen aile bireyleriyle uyumlu muamele edilirler. Süreyans 40 yaşından önce veya ailede KRK'in ilk tanısından 10 yıl

önce her 5 yılda bir yapılacak kolonoskopiler ile olur.²⁶ Tedavide endoskopik polipektomiler yapılır, endoskopilerin yeterli olmadığı vakalarda profilaktik kolektomi önerilir.

Polimeraz proofreading associated polipozis

Genç yaşta kolon ve endometrium kanserine yol açan yeni tanımlanan bir sendromdur. Erken başlangıçlı 858 hastanın incelendiği güncel bir çalışmada yeni bir POLD1 mutasyonu ve bilinen bir POLE mutasyonu tanımlanmıştır. Baskın olarak kalıtsal ve penetrasyon gücü yüksek görünmektedir.^{27,28} Tedavisi ve sürveyans ile ilgili konsensus yoktur. Poliplerin sıklığı kanser ve ekstra-kolonik fenotip henüz ortaya konamamıştır. Ancak yakın endoskopik sürveyans ve kolektomi gerekecek gibi görülmektedir.

Cerrahi prosedür

Fenotipik ekspresyon, penetrasyon derinlikleri ve hastalığın gelişimindeki farklılıklar profilaktik kolorektal cerrahi prosedürün içeriği ve zamanlamasının belirgin şekilde farklı olması gerektiğini göstermektedir. Cerrahinin kesin endikasyonları ispatlanmış veya şüpheli kanser ve endoskopik olarak kontrol edilemeyen semptomlardır. Göreceli endikasyonlar ise çoklu adenom, adenomların >6 mm olması, multipl polip yapısı nedeniyle kolonun net değerlendirilmemesi ve polip sayısından bağımsız olarak high-grade displazi bulunmasıdır. Uygun cerrahi prosedürün ne olması gerektiği halen tartışmalıdır ve seçim postoperatif fonksiyonel sonuçlar, preoperatif anal sfinkter durumu ve hastanın tercihi göz önünde bulundurularak yapılır. Tekniklerin hepsi malignite gelişim riskini azaltır, hayat kalitesini arttırır ve cerrahi deneyime bağlı laparoskopik veya açık olarak uygulanabilmektedir. Günümüzde mümkünse minimal invazif cerrahinin kullanılması önerilmektedir.⁶ Minimal invazif teknikler veya açık yöntemle ameliyat edilen hastaların postoperatif komplikasyon, anastomoz kaçağı, 30 gün içerisinde yeniden başvuru, re-operasyon ve stoma kapatılma oranları benzerdir.²⁹ Aynı çalışmada açık cerrahide konversiyon oranı %9 olarak belirtilmiş olup deneyimli ellerde geçirilmiş cerrahi öyküsü olsa bile geniş adhezyolizislerle mesane ve pelvik organlara erişim

sağlanabildiği ve ameliyatın minimal invazif cerrahi tekniklerle tamamlanabileceği belirtilmiştir.

Minimal invazif tekniklerin kullanımının peroperatif azalmış cerrahi travma ile sonuçlanıp postoperatif desmoid tümör gelişimi riskini azalttığı düşünülmektedir.³⁰ Cleveland Klinikte yapılan bir çalışmada; total kolektomi-ileorektal anastomoz (İRA) sonrası desmoid tümör oluşma riskinin restoratif proktokolektomi (RPK) uygulanan hastalardan az olduğu bulunmuş ve bu çalışmada minimal invazif teknikleri IRA grubunda daha düşük desmoid tümör gelişme riskine yol açtığı belirtilmiştir.³¹ Daha sınırlı abdominal travma oluşması ileride karın duvarı desmoid tümör oluşumu oranında bir azalmaya neden olabilir. Desmoid tümör gelişiminde minimal invazif cerrahi tekniklerin kullanımı ile oluşacak azalmış risk, profilaksi için majör cerrahi geçiren esasen sağlıklı FAP 'li genç hastalar için ek bir kazanımdır.³² Minimal invazif teknikler bilindiği üzere inflamatuvar mediatörlerin salınımının azalmasını sağlayarak açık tekniklerle kıyaslandığında iyileşmiş pulmoner fonksiyon, bağırsak hareketlerinde hızlı geri dönüş ve azalmış hastane yatış süresi de vaat etmektedirler.

Total proktokolektomi ve uç ileostomi nadiren birinci seçenektir. Tercih edildiği durumlar ise pelvik taban veya sfinkteri invaze eden kanser, kabul edilemeyecek düzeyde zayıf anal sfinkter fonksiyonu, desmoid tutulum veya mezozonun aşırı derecede kısa olmasına bağlı ileal poşun teknik olarak oluşturulamamasıdır. Bazen de proktektomi yapılması gereken hastalar tarafından bağırsak alışkanlıklarının günde 5-6 kez ile kalıcı olarak artacağı gerekçesiyle bilinçli bir şekilde tercih edilebilir.³³

Total Kolektomi ve İleorektal Anastomoz (TK-İRA); düşük rektal yüke sahip, 1000'den az kolorektal polipin ve 20'den az rektal adenomu olan hastalarda tercih edilebilir.^{14,34} TK-İRA sonrası rektumun insitu bırakılması ile özellikle FAP sonrası rektal kanser riskinin 10 yılda %4-8, 25 yılda %26-32 artacağını göz önünde bulundurmak gerekir.^{35,36} Güncel çalışmalarda risk dereceleri Cleveland klinikte %0

iken Mayo kliniğın serisinde %32 olup değişkenlik göstermektedir.³⁷ Yine Heiskanen ve Jarvinen'in yayınladığı seride bu oran %9 olarak belirtilmiş olup rakamların farklı olmasına rağmen kanser gelişme riskinin zamanla arttığı bir gerçektir.¹² Postoperatif dönemde rektal segmentin 6 ay-1 yıllık aralıklarla endoskopik takibi önerilir. 5 mm'den küçük adenomlar gözlenebilir ya da forseps ile çıkarılabilir. 5 mm'den büyük adenomlar ise snare ile eksize edilmiştir. Bununla beraber defalarca tekrarlanan fulgurasyon ve polipektomiler sonrası rektal kompliyansın azalması ve skar dokusu altında kalacak flat kanserleri tanımlama zorluğu söz konusu olabilir.³⁸ Progresif polipozis, intraepitelial neoplazi veya artan erken kanser riski söz konusu olan %20-50 arası hasta grubunda tamamlayıcı proktectomiye takiben terminal ileostomi veya ileal poşo-anal anastomoz (İPAA) uygulamak gerekir.³

Restoratif Proktokolektomi (RPK) prosedürü açık, minimal invazif, el yardımcı, laparoskopik yardımcı veya single insizyon yöntemleri ile uygulanabilmektedir ve ileal poşun oluşturulması ile ilgili olarak da çeşitli alternatifler mevcuttur (J, S, W poş gibi). Uygun endikasyonları; yeterli anal sfinkter fonksiyonu olması, fizyolojik defekasyon işlevini koruma arzusu, gerekirse çoklu cerrahi prosedürlerin hasta tarafından kabul edilmiş olması, sağlam distal marjin elde edilebilmesi ve acil durum arz eden klinik bulguların (kanama, intussepsiyon, obstrüksiyon gibi) bulunmamasıdır.³⁹

TK-İRA ile RPK arasında tercih yapılırken fonksiyonel sonuçların ve kliniğın göz önünde bulundurulması önerilir. Bazı çalışmalar RPK sonrası artmış bağırsak hareketi, pasif inkontinans, insidental kirlenme ve morbidite bildirirken, bazı çalışmalar da aksine fonksiyonel sonuçlar ve hayat kalitesini benzer olarak bildirmiştir.⁴⁰⁻⁴² Opere edilen 925 hastanın sonuçlarının incelendiği ve tercih sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada; TK-İRA'nın %68,2, RPK'nın %36,8 oranında uygulandığı görülmüştür.⁴³ 27 cerrahın katıldığı ve tercihlerinin sorgulandığı 1700'den fazla hastayı içeren bir diğer çalışmada ise TK-İRA'nın daha

fazla seçildiği sonucuna ulaşılmıştır.⁴⁴

Bu hastalarda özellikle bahsedilmesi gereken iki durum daha vardır; Desmoid tümör ve üst GIS'de polip gelişim olasılıklarıdır. Desmoid tümörler; non-metastatik lokal invazif myofibroblastik proliferasyondur ve FAP'lı hastaların yaklaşık %12-17 'sinde karşılaşılabilen bir durumdur.^{45,46} Kodon 1310-2011 arası APC mutasyonu olan hastalarda oluşma riski daha fazladır.⁴⁷ En sık lokalizasyonu ince bağırsak mezenteri ve karın duvarıdır.⁴⁸ Bir meta-analizde profilaktik cerrahi uygulanmış FAP hastalarının %80 'inde 40 yaş öncesi ve ameliyattan ortalama 3,2 yıl sonra (6 ay-9 yıl) desmoid tümör gelişimi görüldüğü ifade edilmiştir.³² Klinik veriler cerrahi girişim sonrası desmoid tümörlerin oluşumunun arttığı yönündedir. Desmoid hücreler üzerinde cerrahi travmayı taklit edecek şekilde gerçekleştirilen hücre travması sonrası myofibroplastik proliferasyonu ölçen bir çalışmanın sonucuna göre; fibroblastların FAP'lı olan hastalarda FAP'lı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anormal bir hücre yanıtı gösterdiği gözlemlenmiştir.⁴⁹ Minimal invazif cerrahi tekniklerin; cerrahi travmanın minimize edilmesi, ameliyatta daha az ısı ve sıvı kaybı olması ve ameliyat sonrası dönemde karın duvarı geriliminin daha az olması nedenleri ile desmoid tümör gelişimini tetikleyecek mekanizmaları daha az uyararak desmoid tümör oluşma riskinin azalttığı düşünülmektedir.⁵⁰ İnce bağırsağın mezosunu tutan desmoidlerde eksizyon çoğu kez zor veya imkansızdır. Eğer bu amaçla geniş rezeksiyonlar yapılırsa bu kez de ileal poş uygulaması teknik olarak zor olabilmektedir.⁵¹ Desmoid tümörler rezeke edildiğinde de rekürrens oranı yüksek olup, tekrarlayan desmoid tümörler ilkinden daha agresif yapıda olabilmektedirler.

FAP'lı hastaların %80-90'ında duodenal veya periampuller adenom gelişme olasılığı mevcuttur ve bunların %36 'sında ileri polipozis, %3-5 'inde ise invazif kanser oluşabileceği belirtilmektedir.^{52,53} APC geninin ekzon 15 'inde özellikle kodon 1400 'ün distalindeki mutasyonların artmış üst GIS adenomları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁵⁴ Üst GIS poliplerinin en sık lokalizasyonu periampuller bölgedir ve

hastaların takibine 25-30 'lu yaşlarda üst GIS endoskopisi ve şüpheli poliplerin biopsisi ile başlamalıdır. Duodenal poliplerin şiddetini ölçen ve günümüzde yaygın olarak kullanılan Spiegelman sınıflama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3). Buna göre poliplerin sayı, boyut, histolojik yapı ve displazi şiddetine göre 1-3 arası puan verilerek bir sınıflandırma yapılır ve uygulanacak tedavi şekline karar vermekte kullanılır.⁵⁵ Evre IV Spiegelmann hastalarda duodenal kanser riski on yılda %36'dır.⁵⁶ Sürveyans 3-6 ay sıklıkta üst gis endoskopileri ile sağlanır.⁵⁷ Sebati eden veya tekrarlayan, duodenal yüksek dereceli displazili ve Spiegelman evre IV adenomlarda pankreas koruyucu duodenektomi veya pankretiko-duodenektomi önerilmektedir.¹⁴

Tablo 3 Duodenal adenomatöz poliplerde Spiegelmann evreleme sistemi

puan	polip sayısı	boyut/mm	histoloji	displazi
1	<4	0-4	tübüler	hafif
2	5-20	5-10	tübülo-villöz	orta
3	>20	>10	villöz	şiddetli
evre	puan	sürveyans sıklığı/yıl		
0	0	4		
I	<4	2-3		
II	5-6	1-3		
III	7-8	6 ay-1 yıl		
IV	9-12	3 ay-6 ay		

SONUÇ

Hereditör kolorektal polipozis sendromlarına neden olan ilgili genin işlevi hakkında bilgimiz arttıkça, hedefe yönelik tedavi protokollerimiz gelişecektir. Mevcut şartlarda özellikle kolon ve rektum söz konusu olduğunda bağırsak epitelindeki hızlı turnover genetik tedavi için çok fazla umut vermemektedir. Gelecekteki genetik gelişmeler belki de profilaktik cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırabilir ve ekstra-kolonik manifestasyonların önlenmesine yardımcı olabilir.

Kaynaklar

- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertson H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991;66:3:589-600. PMID:1651174
- Bussey HJR. *Familial polyposis coli. Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1975.
- Smith JC, Schaffer MW, Ballard BR, Smoot DT, Herline AJ, Adunyah SE, et al. Adenocarcinomas after prophylactic surgery for familial adenomatous polyposis. *J Cancer Ther* 2013;4:1:260-70. doi:10.4236/jct.2013.41033
- Vogelsang HE. Prophylactic surgery and extended oncological radicality in gastric and colorectal hereditary cancer syndromes. *Visc Med* 2019;35;4:231-9. doi:10.1159/000501919. Epub 2019 Jul 16
- Talbot IC, Burt R, Järvinen H, et al. *Familial adenomatous polyposis.* In: Hamilton SR, Aaltonen LA. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system.* Lyon: IARC Press 2000:120-5.
- Syngal S, Brand RE, Church MJ, Giardello FM, Hampel HI, Burt RW. ACG guidelines: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62. doi:10.1038/ajg.2014.435
- Vasen HF, Van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996;348:9025:433-5.
- Marabelli M, Molinaro V, Abou Khouzam R, Berrino E, Panero M, Balsamo A, et al. Colorectal Adenomatous Polyposis: Heterogeneity of susceptibility gene mutations and phenotypes in a cohort of Italian patients. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016;20:12:777-85.
- Newton KF, Mallinson EK, Bowen J, Lalloo F, Clancy T, Hill J, et al. Genotype-phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Gen* 2012;81;6:521-31.
- Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, Järvinen H, Bertario L, Kernéis S, et al. Family history, surgery and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:10:1229-34.
- Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995;4;3:337-40.
- Heiskanen I, Järvinen HJ. Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:9-13.
- Bulow C, Vasen HFA, Järvinen H, Björk J, Bisgaard ML, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119;6:1454-60. PMID:11113066
- Church J, Simmgang C. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum* 2003;46:1001-12.
- Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, Konvalinka D, Wijnen JT, Bakker E, et al. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut* 2008;57;1:71-6. doi:10.1136/gut.2006.117796
- Wu JS, Paul P, McGannon EA, Church J. APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998;1:227:57-62. doi:10.1097/00000658-199801000-00009
- Sinha A, Tekkis PP, Neale KF, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting intraabdominal desmoids in familial adenomatous polyposis: a single centre experience. *Tech Coloproctol* 2010;14:141-46.
- Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirid LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol* 2004;127:444-61. doi:10.1053/j.gastro.2004.05.003
- Saurin JC, Napoleon B, Gay G, Ponchon T, Arpurt JP, Boustiere C, et al. Endoscopic management of patients with familial adenomatous polyposis (FAP) following a colectomy. *Endoscopy* 2005;37:499-501. PMID:15844037.
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;27;348:791-9. PMID:12606733
- Kim DW, Kim JJ, Kang HC, Jang SG, Kim Ki, Yoon HJ, et al. Germline mutations of the MYH gene in Korean patients with multiple colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1173.
- Miyaki M, Iijima T, Yamaguchi T, Hishima T, Tamura K, Utsunomiya, et al. Germline mutations of the MYH gene in Japanese patients with multiple colorectal adenomas. *Mutat Res* 2005;578;1:430-3. PMID:15890374
- Gómez-Fernández N, Castellví-Bel S, Fernández-Rozadilla C, Balaguer F, Muñoz J, Madrigal L, et al. Molecular analysis of the APC and MUTYH genes in Galician and Catalanian FAP families: a different spectrum of mutations? *BMC Med Genet* 2009;10:57. doi:10.1186/1471-2350-10-57.
- Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012;308;5:485-92. doi:10.1001/jama.2012.8780.
- Zhang Y, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Chanock S, Welch R, et al. Genetic polymorphisms in base excision repair pathway genes and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15;2:353-8. PMID:16492928.
- Nielsen M, Hes FJ, Vasen HF, Van den Hout WB. Cost utility analysis of genetic screening in families of patients with germline MUTYH mutations. *BMC Med Genet* 2007;8:42.
- Palles C, Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2012;45;2:136-44. doi:10.1038/ng.2503
- Valle L, Hernández-Illán E, Bellido F, Alza G, Castillejo A, Castillejo MI, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *Hum Mol Genet* 2014;23;13:3506-12. doi:10.1093/hmg/ddu058.
- White I, Jenkins JT, Coomber R, Clark SK, Phillips RK, Kennedy RH. Outcomes of laparoscopic and open restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2014;101;9:1160-5. doi:10.1002/bjs.9535
- Bertario L, Presciuttini S, Sala P, Rossetti C, Pietrolusti M. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian registry of familial polyposis writing committee. *Semin Surg Oncol* 1994;10;3:225-34. doi:10.1002/ssu.2980100311
- Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999;86;9:1185-9. PMID:10504375
- Sinha A, Tekkis PP, Gibbons C, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Col Dis* 2011;13;1222-29. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02345.x
- Guillien JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al. ASCO/SSO review of current role of risk reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2006;28;28:4642-60. PMID:17008706
- Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996;110;4:1028-3. PMID:8612989
- Vasen HF, Van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, De Ruiter P, Baeten CG, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996;348;9025:433-35. doi:10.1016/s0140-6736(96)01340-2
- Bertario L, Russo A, Radice P, Varesco L, Eboli, Spinelli P, et al. Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis: Hereditary Colorectal Tumors Registry. *Ann Surg* 2000;231;4:538-43. doi:10.1097/00000658-200004000-00013
- Ambroze WL Jr, Dozois RR, Pemberton JH, Beart RW Jr, Ilstrup DM. Familial adenomatous polyposis: results following ileal pouch-anal anastomosis and ileorectostomy. *Dis Colon Rectum* 1992;35:12-5. PubMed: 1310269
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
- Geisler DP, Condon ET, Remzi FH. Single incision laparoscopic total proctocolectomy with ileopouch anal anastomosis. *Colorectal Dis* 2010;12;9:941-3. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02115.x. PMID:19895601
- Van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, Ooserveld P, Vasen HF. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1999;230;5:648-654. PMID:10561088
- Madden MV, Neale KF, Nicholls RJ, Langrebe JC, Chapman PD, Buessey, et al. Comparison of morbidity and function after colectomy with ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1991;78;7:789-92. PMID:1651799
- Soravia C, Klein L, Berk T, O'Connor BI, Cohen Z, McLeod RS, et al. Comparison of ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1999;42;8:1028-33.
- Ardoino I, Signoroni S, Malvicini E, Ricci MT, Biganzoli EM, Bertario L, et al. Long-term survival between total colectomy versus proctocolectomy in patients with FAP: a registry-based, observational cohort study. *Tumori* 2020;106;2:139-48. doi:10.1177/0300891619868019.
- Doss F, Morris AM, Wilson AR, Baxter NN. Life after surgery: surgeon assessments of quality of life among patients with familial adenomatous polyposis. *Dis colon rectum* 2018;61;10:1217-22. doi:10.1097/DCR.0000000000001146.
- Soravia C, Berk T, McLeod RS, et al. Desmoid disease in patients with familial adenomatous

- polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:363-9.
46. Penna C, Turet E, Parc R, et al: Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:263-8.
47. Bertario L, Russo A, Sala P, et al: Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003;21:1698-1707.
48. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'amico F, et al.; Hereditary Colorectal Tumours Registry. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 2001;95:102-7.
49. Sinha A. Characterisation of desmoids in familial adenomatous polyposis. Thesis. Imperial College London 2010. <https://spiral.imperial.ac.uk:8443/bitstream/10044/1/6359/>
50. Chittleborough TJ, Warriër SK, Heriöt AG, Kalady M, Church J. Dispelling misconceptions in the management of familial adenomatous polyposis. *ANZ J Surg* 2017;87:441-5.
51. Church JM: Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: Report of four cases. *Dis Colon Rectum* 1998;41:661-3.
52. Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S, Sivak MV, Van Stolk R, Jagelman DG, et al: Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992;35;12:1170-3.
53. Wallace MH, Phillips RK: Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998;85:742-50.
54. Heiskanen I, Jarvinen HJ: Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:157-62.
55. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2;8666:783-5.
56. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;50;5:636-41.
57. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scozec JY, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004;22;3:493-98. doi:10.1200/JCO.2004.06.028