

# Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025  
ISSN 1304-9623

Cilt 17 Sayı 3 2020  
Vol. Issue

## Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

### EDİTÖR

*Editor-in- Chief*

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

### EDİTÖRLER

*Editors*

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. M.Ali EREN

Doç.Dr. M.Emre ERKUŞ

Doç. Dr. Feridun AKKAFA

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Dr. Öğr. Üyesi Evren  
BÜYÜKFIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Halil  
KAZANASMAZ

**Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac**

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



# Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG  
Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

## SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına  
DEKAN / DEAN  
Prof.Dr. Mustafa DENİZ

ISSN 1304-9623

e- ISSN 1309-4025

<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>

## BAŞ EDITÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

## EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ  
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN  
Doç. Dr. Feridun AKKAFİ  
Doç.Dr. M.Emre ERKUŞ  
Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ  
Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT  
Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT  
Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

## YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT – İstanbul  
Prof.Dr. Akın İŞCAN – İstanbul  
Prof.Dr. Ali AKYÜZ – İstanbul  
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak  
Prof.Dr. Ali UZUNKOY - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara  
Prof.Dr. Fadile Yıldız ZEYREK - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara  
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ - Zonguldak  
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - Kahramanmaraş  
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR – Malatya  
Prof.Dr. Haktan KARAMAN – Diyarbakır  
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Halit OĞUZ - İstanbul  
Prof.Dr. Handan BİRBİÇER- Mersin  
Prof.Dr. İbrahim Can KÜRKCÜOĞLU - Şanlıurfa  
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa

Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa  
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Necati YENİCE - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ  
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon  
Prof.Dr. Özcan EREL – Ankara  
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Süleyman GANİDAĞLI - Gaziantep  
Prof.Dr. Tevfik SABUNCU - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM – Diyarbakır  
Prof.Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Ahmet ÇELİK - Mersin  
Doç.Dr. Elif OĞUZ - İstanbul

Doç.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT-Zonguldak  
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Ankara  
Doç.Dr. Neşe Gül HİLALİ - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak  
Doç.Dr. İsmail KOYUNCU – Şanlıurfa  
Doç.Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Halil AY - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Ataman GÖNEL - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Üyesi Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa  
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU – Gaziantep  
Dr.Öğr.Üyesi Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa  
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATIŞ - Şanlıurfa  
Dr.Öğr.Üyesi Zafer Hasan Ali SAK- Şanlıurfa

Doç.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa

## DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Mardin Yolu 22 Km. Osmanbey Kampüsü Haliliye/ ŞANLIURFA

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: [tipdergisi@harran.edu.tr](mailto:tipdergisi@harran.edu.tr)

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) “çift hakemli” dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal

\*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır;

The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty\* is currently indexed by;

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini

# Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

## YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar

1. Kapak Sayfası,
2. Türkçe Özet,
3. İngilizce Özet,
4. Makale Kısmı,
5. Açıklamalar,
6. Kaynaklar,
7. Tablolar,
8. Şekiller ve resimler,
9. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Yazarların Open Researcher and Contributor ID ([ORCID ID](#)) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

\*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç

\*\*Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

## YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

## 1 – KAPAK SAYFASI

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i olgu sunumlarında 6'yı editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır.

Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl ve kongre yeri olarak) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

## 2- TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir. Tablo ve şekiller tam metin dosyasına kaynaklardan sonra aşağıda belirtilen şekilde eklenmeli, ayrı bir dosya olarak yüklenmemelidir.

### a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz.) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir.

Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Materials and Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgular sunumlarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler; Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Kelimeler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en az üç en fazla beş anahtar kelime olmalıdır. Anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

### b) Makale

Yazı; Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

**Giriş:** Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

**Materyal ve metod:** Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metodlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

**Bulgular:** Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

**Tartışma:** Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde ( ) içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

### c) Kaynaklar



Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan ( ) içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”; ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda “et al.” , Türkçe kaynaklarda “ve ark.” yazılır. Dergi isimleri Index Medicus’a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

### ***Dergilerdeki yazılar***

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Türkiye’de yayımlanan ulusal dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3):160-70.

### ***Ek sayı (Supplement);***

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

### ***Henüz yayınlanmamış online makale;***

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

### ***Kitaplar;***

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London: WB Saunders, 1998:319-29.

### ***Kitaptan Bölüm;***

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahp aş Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblich E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

### ***İnternet makalesi***

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

### ***Web sitesi;***

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

### ***Tez;***

Gezer R: Rugae Palatina’ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

### **d) Açıklamalar**

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir

## e) Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır. Tablo numaralandırması (Tablo 1., Tablo 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

## f) Şekil ve Resimler

Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf "şekil" olarak adlandırılır. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Numaralandırması (Şekil 1., Şekil 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makale içine ayrı bir sayfada yüklenmelidir. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

## YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bunlar ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda Etik Kurul Onay Belgesinin makale gönderim sürecinde sisteme yüklenmeli ve izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) materyal ve metod bölümünde ve ayrıca makalenin tartışma kısmından sonra açıklamalar bölümünde belirtilmelidir. Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

- Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar
- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar, (Arşiv taraması yapılan çalışmalarda istenildiğinde çalışmanın yapıldığı kurumdaki izin belgesi de ayrıca sisteme yüklenmelidir.)

Olgu Sunumu - Serisinde hastanın açık kimliği paylaşılmamalı ve hastadan yayına izin verildiğine dair "Aydınlatılmış onam formu" nun alındığının belirtilmesi gerekmektedir

## HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

## SON KONTROL

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
5. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
6. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış olmalı.

***Yazım Kurallarına uymayan ve iThenticate programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan makaleler değerlendirmeye alınmadan red edilecektir.***

# Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

## WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration's)
8. Figure legend(s)

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

\* except abstract, table, figure and legends

\*\* no limitation

## PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the a r t i c l e should not exceed 100 character s in ori g i n a l articles and 80

Type	Word limit	Abstract Word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

#### Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Background, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ("http://www.bilimterimleri.com/") The abbreviations should not be used in the abstract.

#### Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis. Instructions to Authors Type Word limit Abstract word limit Tables and figures limit Reference limit Original article 4000\* 400 10 40 Case report 2000\* 200 2 10 Letter to editor 500 2 5 Image presentations 300 2 3 Review\*\* - - - - V

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

#### References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use "," between them and "-" should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

- 1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nazif delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.
- 2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references: 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319- 29.

Chapter in book references: 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635- 1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblich E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

#### Tables

Tables should be printed on a separate sheet with double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

#### Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

### ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

### REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

#### FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

# Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

## Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" 'ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

---

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,

2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.

3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.

4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

# Journal of Harran University Medical Faculty

## Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" (Journal of Harran University Medical Faculty) <http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd> during manuscript submission.

Article Title

---

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Journal of Harran University Medical Faculty" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

---

Author Name Surname	Sign	Date
---------------------	------	------

---

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.





# Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

## İçindekiler / Index

Cilt 17 Sayı 3 Yıl 2020  
Vol. Issue Year

### Araştırma Makalesi / Research Article

1. Şanlıurfa İlinde Görev Yapan Pediatri ve Çocuk Cerrahi Uzmanlarının Çocuk İstismarı ve İhmali Konusunda Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarının Değerlendirilmesi  
*Evaluation of Knowledge Levels and Attitudes of Pediatrics and Pediatric Surgery Specialists Working in Şanlıurfa Province on Child Abuse and Neglect*  
Sayfa/Page: 330-334  
Fethiye KILIÇASLAN, Sümeyra GÜNGÖREN, Sonay GÖKÇEOĞLU, Hamza AYAYDIN
2. Sıçanlarda Bisfenol A'nın Neden Olduğu Pankreatik Değişimler Üzerine Koenzim Q10'un Etkileri  
*The Effects of Coenzyme Q10 on Bisphenol A-Induced Pancreatic Changes in Rats*  
Sayfa/Page: 335-341  
Mustafa YILDIZ, Özay GÜLEŞ, Mustafa SANDIKÇI, Şadiye KUM
3. Çilek Zehirlenmesi: 57 Çocuk Hastanın Değerlendirilmesi  
*Strawberry Poisoning: An Evaluation of 57 Pediatric Patients*  
Sayfa/Page: 342-345  
İbrahim Hakan BUCAK, Habip ALMIŞ, Hilal AYDIN, Hüseyin TANRIVERDİ
4. BT Anjiyografi ile Saptanan Arkus Aorta Tiplendirilmesi ve İskemik İnme ile Olan İlişkisi  
*Aortic Arch Typing Diagnosed by CT Angiography and Its Relationship with Ischemic Stroke*  
Sayfa/Page: 346-350  
Hasan BAYINDIR, Sunay Sibel KARAYOL, Halil AY
5. Adıyaman İlinde Behçet Hastalığı: 150 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi  
*Behçet's Disease in Adıyaman Province : Retrospective Evaluation of 150 Patients*  
Sayfa/Page: 351-354  
Orhan ZENGİN
6. Akromegalide Ortalama Trombosit Volümünün Değerlendirilmesi ve Tedavi ile İlişkisi  
*Assessment of Mean Platelet Volume in Acromegaly And Its Relation With The Treatment*  
Sayfa/Page: 355-359  
Özlem Zeynep AKYAY, Alev SELEK, Adnan BATMAN, Berrin ÇETINARSLAN, Zeynep CANTÜRK, İlhan TARKUN
7. Türk Toplumunun COVID-19 Salgını Sonrası Belirlenen Acil Diş Hekimliği Uygulamaları Hakkındaki Bilgi Seviyelerinin Değerlendirilmesi  
*Evaluation of the Knowledge Levels of the Turkish Population on Emergency Dentistry Practices Determined After the COVID-19 Outbreak*  
Sayfa/Page: 360-365  
Ahmet ARAS, Sedef AKYOL, Şemsettin YILDIZ
8. Kuru Gözün Anksiyete ve Depresyon ile İlişkisi  
*The Relationship of Dry Eye with Anxiety And Depression*  
Sayfa/Page: 366-371  
Müge FIRAT
9. Mide ve Kolorektal Kanserli Hastalarda Serum Sistatin C Düzeyi ve CEA, CA 19-9 ile İlişkisinin İncelenmesi  
*Evaluation of Serum Cystatin C Levels And Its Relation with CEA, CA 19-9 in Patients with Gastric and Colorectal Cancer*  
Sayfa/Page: 372-377  
Emiş Deniz AKBULUT, Serpil ERDOĞAN, Serkan AKBULUT, Fatma Meriç YILMAZ
10. Kalp Hızı Değişkenliği ve Serebrovasküler Olaylar  
*Heart Rate Variability and Cerebrovascular Events*  
Sayfa/Page: 378-382  
Songül USALP, Bercem TAŞIN, Hatice KEMAL, Belma YAMAN, Onur AKPINAR, Levent CERİT, İlker GÜL, Aziz GÜNSEL, Hamza DUYGU

11. Şanlıurfa'da Sokakta Çalışan ve Çalışmayan Çocukların Sağlık Davranışlarının Belirlenmesi  
*Determination of Health Behaviours of Children Working and Non-Working On Streets in Şanlıurfa*  
Sayfa/Page; 383-388  
Abidin KÜÇÜK, Selma KAHRAMAN
12. Primer Perkütan Koroner Girişim Yapılan ST-Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsünde MELD-Albumin Skorunun Prediktif Rolü  
*The Predictive Role of MELD-Albumin Score in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention*  
Sayfa/Page; 389-396  
Seçkin DERELİ, Mustafa YENERÇAĞ, Ahmet KAYA
13. MDA-MB-231 Meme Kanseri Hücre Dizisinde Prostaglandin Endoperoksid H Sentaz 2 (PTGS2), Kalretikulin (CALR) ve Keratin-19 (KRT19) Genlerinin Transkripsiyon Aşamasında Anlatımlarının Araştırılması  
*Investigation of The Transcription Stages of Prostaglandin Endoperoxid H Synthase 2 (PTGS2), Calreticulin (CALR) and Keratin-19 (KRT19) Genes in the Breast Cancer MDA-MB-231*  
Sayfa/Page; 397-400  
Duygu KAYA YİĞİT, Süreyya BOZKURT
14. Hiperlökositoz Bulgusu ile Başvuran Akut Myelositer Lösemili Olgularda Lökoferez, Hidroksiüre ve Steroid Tedavilerinin Geriye Dönük Olarak Birbiri ile Karşılaştırılması  
*A Retrospective Comparison of Leukapheresis, Hydroxyurea and Steroid Therapies in Patients with Acute Myelocytic Leukemia who Present with Hyperleukocytosis*  
Sayfa/Page; 401-405  
Merve PAMUKÇUOĞLU, Mehmet Sezgin PEPELER
15. Evaluation of Neurodegenerative and Microvascular Changes in Branch Retinal Vein Occlusion After Regression of the Macular Edema  
*Retinal Ven Dal Tıkanıklığında Makula Ödeminin Gerilemesi Sonrası Mikrovasküler ve Nörodejeneratif Değişikliklerin İncelenmesi*  
Sayfa/Page; 406-411  
Şehnaz ÖZCALIŞKAN, Yasin ÖZCAN
16. Priapizm Tedavisi: Tek Merkez Sonuçları  
*Treatment of Priapism: A Single Center Experience*  
Sayfa/Page; 412-415  
Erkan ARSLAN, Hakan TÜRK, Eyüp Sabri PELİT
17. Monokoryonik Monoamniyotik İkiz Gebeliklerde Tersiyer Bir Merkezdeki Deneyimimiz  
*Management of Monochorionic Monoamniotic Twin Pregnancy Experience of a Tertiary Center*  
Sayfa/Page; 416-419  
Engin ÖZTÜRK, Emre EKMEKÇİ
18. Acil Serviste Akut Apandisit Tanısı Almış Çocuklarda Trombosit Kütle İndeksi ve Diğer Hemogram Parametrelerinin Tanısal Değeri  
*Diagnostic Value of Platelet Mass Index and Other Hemogram Parameters in Children Diagnosed with Acute Appendicitis in The Emergency Department*  
Sayfa/Page; 420-424  
Eyyup Sabri ŞEYHANLI
19. Does Diltiazem Provide Benefits on Allograft Functions in Kidney Transplant Recipients?  
*Circumcision Complications: Our Eight-Year Experience*  
Sayfa/Page; 425-430  
Mehmet Emin DEMİR, Özgür MERHAMETSİZ, Murathan UYAR, Murat SEVMİŞ, Sema AKTAŞ, Şinasi SEVMİŞ
20. Sağlık Çalışanlarının Riskli Gebelikler Eğitimi Etkinliğinin Değerlendirilmesi  
*Evaluation of the Effectiveness of Risky Pregnancies Education for Healthcare Professionals*  
Sayfa/Page; 431-437  
Uğurcan SAYILI, Çiğdem ÖZGÜR, Öznur BULUT GAZANFER, Abdullah SOLMAZ
21. Telogen Effluvium Tanılı Hastaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi  
*Retrospective Evaluation of Patients with The Diagnosis of Telogen Effluvium*  
Sayfa/Page; 438-441  
Dursun ÇADIRCI, Nuray KIVANÇ TERZİ, Ezgi DENİZLİ, Elif İpek KAPTAN, Hasan KARATAŞ, Şenay KOÇAKOĞLU
22. Timpanik Membran Anterior Perforasyonu Olan Hastalarda Endoskopik Kıkırdak Timpanoplasti Sonuçlarımız  
*Our Results of Endoscopic Cartilage Tympanoplasty in Patients with Tympanic Membrane Anterior Perforation*  
Sayfa/Page; 442-446  
Secaattin GÜLŞEN, Sercan ÇIKRIKCI

23. Kienböck Hastalığında Vaskülarize Kemik Grefti Uygulamasının Sonuçları  
*Results of Vascularized Bone Graft Application in The Kienböck Disease*  
Sayfa/Page; 447-453  
Ali LEVENT, Serkan SİPAHİOĞLU, Metin YAPTI, Mehmet Akif ALTAY , Baki Volkan ÇETİN
24. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV Geninin NGS ile Analizi: Tek Merkez Deneyimi  
*Analysis of the MEFV Gene by NGS in Patients with Familial Mediterranean Fever: A Single Center Experience*  
Sayfa/Page; 454-459  
Neslihan DÜZKALE TEKER, Özlem ÖZ
25. Rektum Kanserinde Cerrahi Yönetiminin Güncel Literatür Eşliğinde İncelenmesi  
*Review of Surgical Management in Rectal Cancer in The Light of Current Literature*  
Sayfa/Page; 460-466  
Esat Taylan UĞURLU, Ali Ulvi ÖNGÖREN
26. Kanserli Hastalarda Hastalık Algısı ve Yaşam Kalitesi  
*Illness Perception and Quality of Life in Patients with Cancer*  
Sayfa/Page; 467-474  
Tuğba MENEKLİ, Ferhan DOĞAN, Emin Tamer ELKIRAN
27. Çoklu İntrakraniyal Anevrizmalarda Prognozda Etkili Faktörler  
*Factors Affecting on the Prognosis in Multiple Intracranial Aneurysms*  
Sayfa/Page; 475-481  
Tezcan ÇALIŞKAN, Mehmet Sabri GÜRBÜZ, Mehmet Onur YÜKSEL, Mehmet Zafer BERKMAN
28. Kalın Dişeti Biotipine Sahip Hastalardaki Tekli Dişeti Çekilmelerinin Kronik Pozisyone Flep Tekniği ile Tedavisinin Klinik Değerlendirilmesi: Vaka Serisi  
*Clinical Evaluation of Coronally Positioned Flap in the Treatment of Single Gingival Recession Defects of Patients with Thick Gingival Biotype: Case Series*  
Sayfa/Page; 482-486  
Yusuf Ziya YÜNCÜ, Emre Gürkan EROĞLU, Eylem AYHAN ALKAN, Siddik KESKİN
29. Erken Gebelikte Kullanılan Vajinal, İntramusküler veya Kombine Progesteronun Serum Progesteron Düzeylerine Etkisinin Karşılaştırılması  
*Comparison of The Effect of Vaginal, Intramuscular or Combined Progesterone on Serum Progesterone Levels in Early Pregnancy*  
Sayfa/Page; 487-491  
Fatih YAĞBASAN, Mehmet Murat IŞIKALAN, Mehmet Cengiz ÇOLAKOĞLU

#### Olgu sunumu / Case Report

1. Yeni Tanı Primer Biliyer Kolanjitli Hasta: Olgu Sunumu  
*Newly Diagnosed Patient with Primary Biliary Cholangitis: Case Report*  
Sayfa/Page: 492-494  
Nuray KIVANÇ TERZİ, Mehmet Sidar GÜLER, Dursun ÇADIRCI, Ahmet UYANIKOĞLU
2. Palmar Bölgede Nervus Ulnaris ve Nervus Medianus Arasındaki "Ramus Communicans Cum Nervo Ulnari"  
*"Ramus Communicans Cum Nervo Ulnari" Between Ulnar Nerve and Median Nerve in Palmar Region*  
Sayfa/Page: 495-498  
Serdar BABACAN, Mustafa DENİZ

# Şanlıurfa İlinde Görev Yapan Pediatri ve Çocuk Cerrahi Uzmanlarının Çocuk İstismarı ve İhmali Konusunda Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Knowledge Levels and Attitudes of Pediatrics and Pediatric Surgery Specialists Working in Şanlıurfa Province on Child Abuse and Neglect

Fethiye KILIÇASLAN<sup>1</sup> , Sümeyra GÜNGÖREN<sup>2</sup> , Sonay GÖKÇEOĞLU<sup>3</sup> , Hamza AYAYDIN<sup>4</sup> 

1 Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

2 Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

3 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD, Şanlıurfa, Türkiye

4 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Şanlıurfa, Türkiye.

### Öz.

**Amaç:** Bu araştırma, çocuk istismar ve ihmalinin (ÇİVİ) tanınmasında ve önlenmesinde önemli rolü olan pediatri ve çocuk cerrahi uzmanlarının çocuk istismarı ve ihmalinin belirtileri ve riskleri ile ilgili bilgi düzeylerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya üniversite, eğitim-araştırma ve özel hastanelerde çalışan 52'si pediatri uzmanı ve 8'si çocuk cerrahi uzmanı olmak üzere toplam 60 hekim alınmıştır. Verilerin toplanmasında, bir sosyodemografik bilgi formu ve Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti ve Risklerinin Tanınması Ölçeği kullanılmıştır.

**Bulgular:** Pediatri ve çocuk cerrahi uzmanlarının ÇİVİ olguları ile sık karşılaştıkları ve bu olgularda zorluk yaşadıkları, en fazla zorluk yaşadıkları alanın ise ilgili kurumlara rapor etme/yasal süreç olarak belirlendi. Katılımcıların yarısından fazlasının eğitimleri sırasında ÇİVİ konusunda bilgi aldıkları ancak çoğunun aldıkları eğitimi yetersiz buldukları saptandı. Mezuniyet öncesi eğitim alanların, almayanlara göre toplam ölçek puan değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Pediatri uzmanlarının 'İhmali Çocuk Üzerindeki Belirtileri' alt ölçeği puanları çocuk cerrahi uzmanlarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Yaptığımız çalışmada katılımcıların ÇİVİ konusunda aldıkları eğitimi yetersiz buldukları ve alt ölçek puanlarında daha önce yapılan çalışmalara göre bazı iyileşmeler olsa bile ÇİVİ konusunda bilgi düzeylerinin yeterli olmadığı görülmüştür. Eğitimin, hekimlerin çocuk istismar ve ihmali yaklaşımında, bilgi düzeylerini belirgin düzeyde arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle özellikle mezuniyet öncesi olmak üzere mezuniyet sonrası eğitime de öncelik verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Bilgi düzeyi, Çocuk ihmali, Çocuk istismarı, Hekim

### Abstract

**Background:** This research was conducted based on the purpose to reveal the knowledge levels of pediatrics and pediatric surgeons, who have an important role in the recognition and prevention of child abuse and neglect (CAN).

**Materials and Methods:** A total of 60 physicians, including 52 pediatricians and 8 pediatric surgeons working in universities, education and research hospitals and private hospitals. A socio-demographic information form and the Identification of Symptoms and Risks of Child Abuse and Neglect Scale were used to collect the data.

**Results:** The pediatrics and pediatric surgeons frequently encounter with CAN cases and experience difficulties in these cases, and the most difficulties they experienced were reporting/legal process. It was found that more than half of the participants received information about CAN during their training, but most of them found the training they received insufficient. The scale score of those who received education before graduation was found to be significantly higher than those who did not ( $p<0.05$ ). Pediatricians' 'Symptoms of Neglect on Child' subscale scores were found to be significantly higher than pediatric surgeons' scores ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In our study, it was seen that the participants found the training they received on CAN to be insufficient and even if there were some improvements in the subscale scores compared to previous studies, their level of knowledge about CAN was not sufficient. It has been observed that education significantly increases doctors' knowledge level in their approach to child abuse and neglect. Therefore, there should be a priority given to post-graduate education and especially pre-graduation education.

**Key words:** Knowledge level, Child neglect, Child abuse, Physician

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Fethiye KILIÇASLAN

Mehmet Akif İnan Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk ve  
Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,  
Şanlıurfa, Türkiye.  
Tel: 05071916536, 0414 318 60 00  
e-mail: fethiyeklcaslan@gmail.com

Geliş tarihi / Received:  
05.06.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
08.10.2020

DOI: 10.35440/hutfd.747815

*Bu çalışma 30 Eylül-3 Ekim 2018 tarihlerinde Ünye-Ordu'da düzenlenen 3.ULUSLARARASI ÇOCUK KORUMA KONGRESİ'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.*

## Giriş

Çocuk istismarı ve ihmali önemli mortalite ve morbidite ile yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Çocuk istismarı ve ihmali bir yetişkin tarafından çocuğa yöneltilen, çocuğun sağlığını, fiziksel ve sosyal gelişimini olumsuz yönde etkileyen ya da kısıtlayan her türlü kötü davranış olarak tanımlanmaktadır (1). İstismar fiziksel, duygusal ve cinsel istismar gibi farklı biçimlerde ortaya çıkabilmektedir. "Çocuk ihmali" ise, başta anne ve baba olmak üzere, bakmakla yükümlü kimseler ve diğer yetişkinlerin çocuğun temel gereksinimlerini ihmal etmeleri sonucu, çocuğun bedensel, duygusal, ahlaki ya da sosyal gelişiminin engellenmesi olarak tanımlanmaktadır (2). Fiziksel, cinsel ve duygusal istismar ve çocukların çeşitli ihmal biçimleri, eşzamanlı ve daha sonraki dönemlerde psikopatoloji için önemli ölçüde artmış riskle ilişkilidir ve birçok klinik ortamda klinisyenler tarafından karşılaşılan yaygın sorunlar arasındadır (3). 2016 yılında çocuk koruma hizmeti sistemleri tarafından yayınlanan bir raporda ABD'de yaklaşık 676.000 çocuğun istismar ve ihmal mağduru olduğu doğrulandı (insidansı %0.91). Potansiyel kötü muamele için ise sayının çok daha fazla olduğu raporlandı (yaklaşık 3,5 milyon çocuk) (4). 2010 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre 7-18 yaş grubu çocuklarda, duygusal istismarın %51, fiziksel istismarın %43, cinsel istismarın %3 oranında görüldüğü saptanmıştır (5). Çocuk istismarı ve ihmalinin rapor edilmesi tüm devletler tarafından zorunlu tutulmaktadır ve doktorlar genellikle zorunlu bildirim yapan kişilerin başında gelmektedir. Bununla birlikte, daha önce yapılan çalışmalarda, doktorların genellikle çocuk istismarı ve ihmali belirleme ve tedavi etme konusunda bilgi, eğitim ve güvenden yoksun oldukları gösterilmiştir (6). 2012 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada hekimlerin %70.9'unun çocuk istismarı olgusu veya şüphesi ile karşılaştığında nasıl bir yol izlemeleri gerektiğini bilmedikleri saptanmıştır (7). Başka bir çalışma ise ÇİVİ konusunda hekimlerin yaklaşımlarında farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada hekimlerin bir olgu veya şüpheli durumla karşılaşması durumunda %15'inin bildirimden kaçındıklarını ve bildirimden kaçınan doktorların endişelerinin daha sonra çocuk ve ailesinin karşılaşılabileceği sorunlarla ilgili olduğunu belirtmişlerdir (8). Çocukluk çağı yaşamın en parlak ve önemli dönemlerindedir. Bu dönemde bir çocuğun korunması çocuğa bakan profesyonellerin sorumluluğundadır. Ebeveynlerin yanı sıra öğretmenler ve doktorların da çok önemli sorumlulukları bulunmaktadır.

Literatür incelememiz sonucu çocuk sayısının çok fazla olduğu Şanlıurfa ilinde bu konu ile ilgili çalışmaya rastlanmıştır. Bu araştırma, çocuk istismar ve ihmalinin tanınmasında ve önlenmesinde önemli rolü olan pediatriklerin ve çocuk cerrahlarının çocuk istismarı ve ihmalinin belirtileri ve riskleri ile ilgili bilgi düzeylerini, istismar ve ihmal konusunda aldıkları eğitim ve mesleki deneyimlerinin bu bilgi düzeylerine etkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

## Materyal ve Metod

Çalışmaya 15.06.2018 ve 15.09.2018 tarihleri arasında Şanlıurfa merkezde üniversite, eğitim-araştırma ve özel hastanelerde görev yapan 52'si pediatri uzmanı ve 8'i çocuk cerrahi uzmanı olmak üzere toplam 60 hekim alınmıştır. Verilerin toplanmasında, bir sosyodemografik bilgi formu ve Uysal ve arkadaşları tarafından geliştirilen 'Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti ve Risklerinin Tanınması Ölçeği' kullanılmıştır. Çalışma protokolü Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:07/06/2018; 06 no'lu oturum ve 25992 sayılı karar).

**Bilgi formu:** Bu formda katılımcıların sosyodemografik özellikleri, ÇİVİ ile ilgili eğitim alma durumları ve alınan eğitimin yeterliliği, bu olgular ile karşılaşma durumları ve karşılaştıklarında bildirim yapılıp-yapılmayacakları, çalıştıkları kurumda ÇİVİ olgusu ile karşılaştıklarında uygulanan prosedürün varlığı ve yeterliliği gibi sorular bulunmaktadır.

**Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti ve Risklerinin Tanınması Ölçeği:** Toplam 67 madde ve 6 alt boyuttan oluşan ölçek Aynur UYSAL tarafından 1998 yılında geliştirilmiştir (9). Ölçek; istismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri (19 madde), davranışsal belirtileri (15 madde), ihmal belirtileri (7 madde), istismar ve ihmale yatkın ebeveyn özellikleri (13 madde), istismar ve ihmale yatkın çocukların özellikleri (5 madde), çocuk istismarı ve ihmali ailesel özellikler (8 madde) alt boyutlarından oluşmaktadır. Ölçek kullanımı için Uysal'dan izin alınmıştır. Uysal'ın çalışmasında Alpha Katsayısı 0.92 olarak bulunmuştur. Alt ölçeklerde Alpha Katsayısı 0.59 ile 0.89 arasında olduğu belirtilmiştir. Kocaer'in çalışmasında da ölçeğin Cronbach's Alpha Katsayısı 0.81 ve alt ölçeklerin Alpha Katsayıları ise 0.47 ile 0.63 arasında bulunmuştur (10).

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 paket yazılım programından yararlanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun tespitinde Shapiro-Wilk normallik testi kullanılmış ve normal dağılıma uygun olmadığı belirlenmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistiklerden (sayı, yüzde, ortanca (median), minimum, maksimum) yararlanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlilerin analizi için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri tercih edildi. *p* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 60 hekimin %86.7 (n=52)'si pediatri uzmanı ve %13.3 (n=8)'ü çocuk cerrahi uzmanıydı. %28.3 (n=17)'ü kadın, %71.7 (n=43)'si erkek idi. Meslekte geçirdikleri süreye baktığımızda, %6.7 (n=4)'si 1 yıldan kısa süre, %33.3 (n=20)'ü 2-4 yıl, %38.3 (n=23)'ü 5-9 yıl ve %21.7 (n=13)'si 10 yıldan fazla süredir çalıştığını ifade etmiştir. %55 (n=33)'i uzmanlık öncesi eğitimleri sırasında ÇİVİ konusunda eğitim aldığını ancak eğitim alanların yarısından fazlası bu eğitimi yetersiz bulduğunu belirtmiştir.

%21.7 (n=13)'si mezuniyet sonrası ÇİVİ ile ilgili eğitimlere katıldığını, yine yarısından fazlası bu eğitimi yetersiz bulunduğunu belirtmiştir. %80 (n=48)'i meslek yaşamları süresince en az bir ÇİVİ olgusu ile karşılaştığını ve %81.25 (n=39)'i bu olgularda zorluk yaşadığını belirtmiştir. Hekimler bu olgularda en fazla ilgili kurumlarla iletişim/yasal süreç ve öykü-anamnez alma ile ilgili zorluk yaşadığını ifade etmiştir. İstismar olgusu veya şüphesi ile karşılaştıklarında hekimlerin tamamı bildirim yapacaklarını belirtmiştir.

**Tablo 1. Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti ve Risklerinin Tanımlanması Ölçeğinin meslek grubuna göre karşılaştırılması**

Alt Ölçekler Median (min-max)	Pediyatri Uzmanı (n=52)	Çocuk Cerrahi Uzmanı (n=8)	p
Genel ölçek puanı	3.87 (3.02-4.49)	3.74 (2.92-4.1)	0.098
İstismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri	3.95 (2.79-4.75)	3.95 (3.42-4.26)	0.606
Çocuktaki davranışsal belirtileri	3.87 (2.73-4.53)	3.7 (2.87-4.07)	0.248
İhmalin çocuk üzerindeki belirtileri	4 (2.86-4.86)	3.78 (3-4)	0.01
İstismar ve ihmale yakın ebeveynlerin özellikleri	3.69 (2.61-4.61)	3.5 (2.31-4.15)	0.1
İstismar ve ihmale yakın çocukların özellikleri	3.5 (2.4-4.8)	3.7 (2.6-4.2)	0.976
Çocuk istismarı ve ihmali ailesel özellikler	4 (2.75-4.87)	3.75 (3-4.75)	0.491

Hekimlerin bu konuya yönelik bilgi düzeyi ve farkındalıklarını belirlemek amacıyla uyguladığımız "Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti ve Riskleri Tanılama Ölçeği"nin sonuçları, meslek grubu, meslekte geçirdikleri süre, ÇİVİ konusunda almış oldukları eğitim ve ÇİVİ olgusu ile karşılaşma açısından değerlendirilmiştir.

Hekimlerin meslek grubu, meslekte geçirdikleri süre, mezuniyet sonrası ÇİVİ konusunda eğitim alma ve ÇİVİ olgusu ile karşılaşma açısından ölçekten alınan toplam puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Pediyatri uzmanlarının ölçeğin ihmal belirtileri alt boyutunda aldıkları toplam puan çocuk cerrahlarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0.01$ ) (Tablo 1).

Mezuniyet öncesi ÇİVİ konusunda eğitim alanların toplam puanı eğitim almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.002$ ). Ayrıca mezuniyet öncesi ÇİVİ konusunda eğitim alanların ölçeğin istismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri, davranışsal belirtileri, çocuk istismarı ve ihmali ailesel özellikler alt boyutlarından aldıkları toplam puanlar anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0.008$ ) ( $p=0.004$ ) ( $p=0.007$ ) (Tablo 2).

Hekimlerin meslekte geçirdikleri süre, mezuniyet sonrası ÇİVİ konusunda eğitim alma ve ÇİVİ olgusu ile karşılaşma açısından ölçeğin alt boyutlarından alınan toplam puanlar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2. Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti ve Risklerinin Tanımlanması Ölçeğinin öğrenim sırasında çocuk istismar ve ihmali konusunda alınan eğitime göre karşılaştırılması**

Alt Ölçekler Median (min-max)	Öğrenim sırasında bilgi alma		p
	Evet (n=33)	Hayır (n=27)	
Genel ölçek puanı	3.94 (3.36-4.49)	3.77 (2.92-4.2)	0.002
İstismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri	4.05 (3.26-4.74)	3.84 (2.79-4.75)	0.008
Çocuktaki davranışsal belirtileri	4 (2.73-4.53)	3.67 (2.87-4.33)	0.004
İhmalin çocuk üzerindeki belirtileri	4.14 (2.86-4.86)	3.86 (3-4.57)	0.071
İstismar ve ihmale yakın ebeveynlerin özellikleri	3.62 (2.94-4.3)	3.62 (2.31-4.61)	0.083
İstismar ve ihmale yakın çocukların özellikleri	3.6 (2.6-4.6)	3.4 (2.4-4.8)	0.213
Çocuk istismarı ve ihmali ailesel özellikler	4.12 (3.13-4.87)	3.88 (2.75-4.38)	0.007

## Tartışma

Bu çalışma Şanlıurfa ilinde görev yapan pediyatri uzmanları ve çocuk cerrahi uzmanlarının ÇİVİ ile ilgili bilgi düzeylerini ve farkındalıklarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Yapılan araştırma sonucu ülkemizde çocuk istismar ve ihmalinin müfredatta yer aldığı ve mezuniyet sonrasında da ÇİVİ ile ilgili eğitimlerde artış olduğu görülmesine rağmen araştırmamızda katılımcıların ÇİVİ konusunda bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu ve aldıkları eğitimi yetersiz buldukları bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan hekimlerin %55'i öğrenimleri sırasında ÇİVİ ile ilgili eğitim aldıklarını ve %21.7'si de mezuniyet sonrası eğitime katıldıklarını belirtmiştir. Ancak eğitime katılanların yarısından fazlası bu eğitimi yetersiz bulunduğunu belirtmiştir. Gölge ve ark. yaptıkları çalışmada hekimlerin %54.1'i öğrenimleri sırasında ÇİVİ ile ilgili eğitim aldıklarını ve %14.7'si de mezuniyet sonrası eğitime katıldıklarını, ancak eğitime katılanların yarısından fazlasının bu eğitimi yetersiz bulunduğunu belirtmiştir (7). Kocaeli'nde çalışmasında da hekimlerin %48.6'sı öğrenimleri sırasında ÇİVİ konusunda eğitim aldıklarını, ancak yarısından fazlası aldıkları bu eğitimi yeterli olmadığını belirtmiştir (10). Ülkemizde sağlık çalışanları ile yapılan başka bir çalışmada ise katılımcıların %40.9'unun lisans öğreniminde istismar konusunda eğitim aldığını ancak %68.2'sinin bu eğitimi yetersiz bulunduğunu ifade etmiştir (11). İsrail'de 2010 yılında yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının %80'inin şüpheli ÇİVİ vakalarına yaklaşım ile ilgili eğitime ihtiyaç duyduğunu

bildirmiştir (12). Hem yaptığımız çalışma hem de literatürdeki diğer çalışmaların bulguları yıllar içerisinde artan eğitime rağmen bu konuda bilgi gereksiniminin halen devam ettiğini göstermektedir. Çalışmamıza katılan hekimlerin %80'i meslek yaşamları süresince en az bir ÇİVİ olgusu ile karşılaştığını belirtmiştir. Bu oran Kocaer'in 2006'da yaptığı çalışmada %52.8 olarak bildirilirken, Gölge ve ark. 2010'da yaptıkları çalışmada %43.8 olarak bildirilmiştir (7, 10). Lazenbatt ve ark. yaptıkları çalışmada ise bu oran %60 olarak saptanmıştır (13). TÜİK verilerine göre çocuk mağdur sayısı 2014'te 74.064 iken 2016'da 83.552'ye yükselmiştir. Adli Sicil ve İstatistik Genel Müdürlüğüne göre cinsel suç mağduru olan çocukların yüzdesi 2014'ten 2016'ya %33 oranında artmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında araştırma grubumuzun ÇİVİ olgusu ile karşılaşma oranları yüksek bulunmuştur. Ülkemizdeki istismar sıklığı oranları ile karşılaştırdığımızda çalışmamızda bulduğumuz oranların düşük olduğu görülmektedir. Bu da bize istismar ve ihmal olgularının tanılarında eksiklikler olduğunu hatta çoğu vakanın gözden kaçtığını göstermektedir.

Araştırma grubundaki hekimler çocuk istismarı ve ihmali olgusuyla karşılaştıklarında en çok zorlandıkları konuları ilgili kurumlarla iletişim/yasal süreç ve öykü-anamnez alma olarak belirtmişlerdir. Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda da sağlık çalışanlarının en çok zorlandıkları konuları ilgili kurumlarla iletişim/yasal süreç ve öykü-anamnez alma olmuştur (8, 14). Sağlık çalışanlarının istismar olgusunu ortaya çıkarabilmesi için dikkatli bir anamnez almaları şarttır. Anamnez alırken uygun soruların sorulabilmesi için de mutlaka ÇİVİ'ye spesifik bir eğitim almaları gerekmektedir. Ayrıca yasal sürecin nasıl başlatıldığı ve takibi konusunda diğer kurumlarla bir araya gelmesi, karşılıklı ve etkin bir iletişimin sağlanması gerekmektedir.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu hekimlerin istismar olgusu veya şüphesi ile karşılaştıklarında tamamının bildirim yapacaklarıdır. Literatürdeki diğer çalışmalara baktığımızda sağlık çalışanlarının bildirim yapma konusunda çekimser davrandığını görmekteyiz. Kara ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada hekimlerin %15'inin bildirim yapmaktan kaçındığını belirtmişlerdir (8). Alsaleem ve ark. 2018 yılında Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada hekimlerin %64'ünün bildirim konusunda çekimser yaklaştığını bulmuşlardır (15). Al-Moosa, ve ark. Kuveyt'te ve Habib'in Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada ise pediatri uzmanlarının % 80'den fazlasının bildirimde bulunmak için yasal bir zorunluluk olup olmadığı veya hangi yasal otoritelere bildirim yapmaları gerektiğini bilmediklerini belirtmişlerdir (16, 17). Çocuk istismarının bildirişi konusundaki çekimserlik ülkeler arasında ve yıllar içerisinde farklılık göstermektedir. Ancak bildirim yapmama konusunda en çok suçlanan nedenin raporlama prosedürleri olduğu vurgulanmaktadır (15).

Hekimlerin ihmal ve istismar farkındalığını değerlendirmeye yönelik uyguladığımız ölçekte, genel ölçek puanından pediatri uzmanları aldıkları puanların ortanca değerleri 3.87 puan, çocuk cerrahi uzmanları 3.74 olduğu görülmüştür (Tablo 1). Çocuk istismarı ve ihmali tanılama ölçeğinden alınması istenen maximum değer 5.0 iken, yaptığımız çalışmada ve Türkiye'de yapılan birçok çalışmada bu puana ulaşamamıştır. Ayrıca alt ölçeklerde en yüksek puan aldıkları alanların sırayla 'çocuk istismarı ve ihmali ailesel özellikler', 'ihmalin çocuk üzerindeki belirtileri' ve 'istismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri' alt ölçekleridir. En düşük aldıkları alan ise 'ihmal ve istismara yatkın çocuk özellikleri' ve 'istismar ve ihmale yatkın ebeveynlerin özellikleri' olarak bulunmuştur. Gölge ve ark. yaptıkları çalışmada hekimlerde en fazla farkındalığın 'istismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri', en az farkındalığın ise 'istismara ve ihmale yatkın ebeveynin özellikleri' ve 'istismara ve ihmale yatkın çocuğun özellikleri' konusunda olduğu görülmüştür (7). Ayrıca Kocaer'in yapmış olduğu çalışmada da hekimlerin, 'istismara ve ihmale yatkın ebeveynin özellikleri' ve 'istismara ve ihmale yatkın çocuğun özellikleri' konularında en az farkındalığa sahip olduğu görülmektedir (10). Bu da bize bu alanlardaki farkındalıkta yıllar içerisinde bir gelişmenin olmadığını göstermektedir. Aynı ölçeğin kullanıldığı diğer çalışmalara kıyasla 'çocuk istismarı ve ihmali ailesel özellikler' ve 'ihmalin çocuk üzerindeki belirtileri' alt başlıklarında hekimlerin farkındalığının artmış olduğu çalışmamızın önemli bir bulgusudur. ÇİVİ konusunda çocuk ve aile ile ilgili risk etmenlerinin bilinmesi, istismarın erken dönemde fark edilmesi ayrıca tanı ve tedavi aşamasında katkı sağlaması açısından hayati önem taşımaktadır. Bu alanlardaki farkındalığı artmış olarak bulmamız güneydoğu bölgesinde çalışan hekimlerin istismar ve ihmal olgularıyla sık karşılaşması ve bunlara yönelik farkındalıklarının artmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Katılımcıların öğrenimleri sırasında ÇİVİ konusunda eğitim almaları 'istismarın çocuk üzerindeki fiziksel belirtileri' ve 'çocuktaki davranışsal belirtileri' alanlarında önemli farklılıkların gelişmesine katkısı olmuştur. Ayrıca mezuniyet öncesi eğitim alanının ÇİVİ konusundaki genel bilgi puanında anlamlı bir artış sağlamıştır. Gölge ve ark. yaptıkları çalışmada mezuniyet öncesi eğitim alanlarının 'istismar ve ihmale yatkın ebeveynlerin özellikleri' ni eğitim almayanlara göre daha iyi tanıdıkları bulunmuştur (7). Kara ve ark. yaptıkları çalışmada da genel bilgi puanı mezuniyet öncesi eğitim alanlarında almayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (8). Mezuniyet öncesi eğitimin ÇİVİ farkındalığındaki olumlu etkisine baktığımızda özellikle tıp fakültelerinde ÇİVİ konusunda verilen eğitimin süresinin artırılması gerekmektedir. Ayrıca mezuniyet sonrası da bu konu ile ilgili eğitim programlarının düzenlenmesi ÇİVİ konusunda bilgi düzeyini artıracak ve hekimlerin bu vakalara temas konusunda cesaretlerinin artmasını sağlayacaktır.



Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün az olması ve sadece belirli bir grupta yapılmış olması kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızın bulguları hekimlerin ÇİVİ konusunda bilgi açığının olduğunu göstermektedir. ÇİVİ'nin hekimler tarafından tanınması, bu tür istismar ve ihmallerden kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi azaltacak ayrıca çocuk için etkili bir koruma fırsatı sağlayacaktır. Hekim ve sağlık personeli ÇİVİ'yi tanıyamadığında ise bu durum devam edebilir ve çocuk nihayetinde daha ciddi hasar görebilir ve hatta ölebilir. Bu nedenle hekimlere ve diğer sağlık çalışanlarına verilecek ÇİVİ farkındalık eğitimlerinin artması, denetlenmesi ayrıca ÇİVİ ile ilgili daha geniş tabanlı çalışmaların yapılması çok önemlidir. Ayrıca sağlık alanında çalışan tüm personelin konuya ilişkin hukuki ve yasal boyutu bilmesi zorunlu kılınmalıdır.

Çocuk istismarı ve ihmalinin belirlenmesi, önlenmesi ve tedavisi için multidisipliner bir yaklaşımın önemi tartışılmazdır. Ancak hastane ortamlarında istismara ve ihmale maruz kalan çocuklarla ilk karşılaşan kişiler genellikle çocuk hekimleri olmaktadır. Dolayısıyla bu konuda anahtar rol oynayan özellikle çocuk hekimleri ve erken evrelerde çocukla karşılaşan diğer sağlık çalışanlarının bilinçlendirilmesi, istismar ve ihmal ile ilgili korku ve endişelerinin azaltılması bu ilk adımların daha etkili olabilmesi için çok önemlidir.

**Etik onam:** Çalışma için 07/06/2018 tarihli, 06 no'lu oturum ve E.25992 sayılı kararı ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

## Kaynaklar

1. Consultation on Child Abuse Prevention (1999: Geneva, Switzerland), World Health Organization. Violence and Injury Prevention Team & Global Forum for Health Research. (1999). Report of the Consultation on Child Abuse Prevention, 29-31 March 1999, WHO, Geneva. World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65900>.
2. Turhan E, Sangün Ö, İnandı T. "Birinci Basamakta Çocuk İstismarı ve Önlenmesi". Türk Tabipleri Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2006;15(9):153-7.
3. İzmirli M, Sur H, Polat N. Çocuğa karşı dayak olgusu ve Çocuk istismarı. Çocuk Forumu. 2000;3(1):37-49.
4. Kempe CH, Silverman FN, Steele BF, Droegemueller W, Silver HK. The battered child syndrome. JAMA. 1962;181:17-24.
5. T.C. Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu. Türkiye'de çocuk istismarı ve aile içi şiddet araştırması. 2010, UNICEF – Türkiye. <http://www.unicef.org.tr/files/bilgimerkezi/doc/cocuk-istismari-raporu-tr.pdf>.
6. Cohn F, Salmon ME, Stobo JD. Committee on the Training Needs of Health Professionals to Respond to Family Violence, Board on Children, Youth, and Families. Confronting Chronic Neglect: The Education and Training of Health Professionals on Family Violence Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press, 2002.
7. Gölge ZB, Hamzaoglu N, Türk B. Sağlık çalışanlarının çocuk istismarı ve ihmali konusundaki farkındalık düzeylerinin ölçülmesi. Adli Tıp Dergisi 2012;26(2):86-96.
8. Kara Ö, Çalışkan D, Suskan E. Ankara ilinde görev yapan çocuk asistanları, uzmanları ve pratisyen doktorların çocuk istismarı ve ihmali konusunda bilgi düzeyleri ve yaklaşımlarının karşılaştırılması. Türk Pediatri Arşivi. 2014;49: 57-65.
9. Uysal A. Çocuk İstismarı ve İhmalinin Belirti ve Risklerini Tanılamada

- Hemşire ve Ebelerin Bilgi Düzeylerinin Saptanması. Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1998.
10. Kocaer Ü. Hekim ve Hemşirelerin Çocuk İstismarı ve İhmaline Yönelik Farkındalık Düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2006.
  11. Metinyurt HA, Sarı HY. Sağlık Çalışanlarının Çocuk İhmali ve İstismarını Tanıma Düzeyleri. Çocuk ve Medeniyet Dergisi. 2016;1(1):101-21.
  12. Ben Yehuda Y, Attar-Schwartz S, Ziv A, Jedwab M, Benbenishty R. Child Abuse and Neglect: Reporting by Health Professionals and their Need for Training. Isr Med Assoc J. 2010;12(10):598-602.
  13. Lazenbatt A, Freeman R. Recognizing and reporting child physical abuse: a survey of primary healthcare professionals. J Adv Nurs. 2006;56(3):227-36.
  14. Bilgiç H. Denizli İl Merkezindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Görev Yapan Ebe ve Hemşirelerin Çocuk İstismarı ve İhmali Konusundaki Deneyimleri, Bilgi ve Farkındalık Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015.
  15. Alsalem SA, Alsalem MA, Asiri AM, Alkhidhran SS, Alqahtani WSS, Alzahrani MS, et al. Knowledge and attitude regarding child abuse among primary health care physician in Abha, Saudi Arabia. J Family Med Prim Care. 2019;8(2):706-10.
  16. Al-Moosa A, Al-Shajji J, Al-Fadhli A, Al-Bayed K, Adib SM. Pediatricians' knowledge, attitudes and experience regarding child maltreatment in Kuwait. Child Abuse Negl. 2003;27:1161-78.
  17. Habib HS. Pediatrician knowledge, perception, and experience on child abuse and neglect in Saudi Arabia. Ann Saudi Med. 2012;32(3):236-42.

## Sıçanlarda Bisfenol A'nın Neden Olduğu Pankreatik Değişimler Üzerine Koenzim Q10'un Etkileri

### The Effects of Coenzyme Q10 on Bisphenol A-Induced Pancreatic Changes in Rats

Mustafa YILDIZ<sup>1</sup> , Özay GÜLEŞ<sup>2</sup> , Mustafa SANDIKÇI<sup>3</sup> , Şadiye KUM<sup>3</sup> 

1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çan Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, Çan/Çanakkale, TÜRKİYE

2 Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

3 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

#### Öz.

**Amaç:** Çalışmada bisfenol A (BPA)'ya maruz bırakılan sıçanların pankreasındaki değişikliklerin belirlenmesi ve bu değişiklikler üzerine koenzim Q10 (KoQ10)'un etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlandı.

**Materyal ve metod:** Sıçanlar kontrol, sham, KoQ10, BPA ve KoQ10+BPA olmak üzere rastgele beş gruba ayrıldı. KoQ10 ve BPA uygulamaları on dört gün boyunca devam etti. Histopatolojik ve histomorfolojik incelemeler için pankreas kesitlerine Crossmon'un üçlü boyama yöntemi uygulandı. Ayrıca pankreas dokusunda immünohistokimyasal olarak östrojen reseptör  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) immünoreaktivitesi incelendi.

**Bulgular:** Pankreasın endokrin bölümündeki histopatolojik değişiklikler ile pankreatik beta hücrelerindeki ER $\alpha$  immünoreaktivitesinin kontrol grubuna göre BPA grubunda anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi. Ancak histomorfolojik bulgular açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Diğer taraftan, çalışmada incelenen parametreler üzerinde KoQ10'un anlamlı bir etkisi gözlenmedi.

**Sonuç:** BPA, pankreasta yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilir. Ayrıca ER $\alpha$  immünoreaktivitesini de değiştirebilir. Bununla birlikte, KoQ10'un BPA'ya maruz kalan sıçanların pankreasındaki muhtemel koruyucu etkilerini ortaya çıkarmak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Beta hücresi, Bisfenol A, Koenzim Q10, Östrojen reseptör  $\alpha$ , Pankreas

#### Abstract

**Background:** In the study, it was aimed to determine the changes in the pancreas of rats exposed to bisphenol A (BPA) and to reveal the effects of coenzyme Q10 (CoQ10) on these changes.

**Materials and Methods:** The rats were randomly divided into five groups as follows: control, sham, CoQ10, BPA and CoQ10+BPA. The applications of CoQ10 and BPA continued for fourteen days. Crossmon's triple staining method was applied to the pancreas sections for histopathological and histomorphological examinations. Also, estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) immunoreactivity on the pancreas tissue was examined immunohistochemically.

**Results:** It was determined that histopathological changes in the endocrine part of the pancreas and ER $\alpha$  immunoreactivity on the pancreatic beta cells significantly increased in BPA group compared to control group. But a significant difference wasn't found between the groups in terms of histomorphological findings. On the other hand, a significant effect of CoQ10 wasn't observed on the parameters analyzed in the study.

**Conclusion:** BPA might cause structural and functional disorders in the pancreas. Also, it might change ER $\alpha$  immunoreactivity, too. However, further studies are required to reveal the possible protective effects of CoQ10 in the pancreas of rats exposed to BPA.

**Key words:** Beta cell, Bisphenol A, Coenzyme Q10, Estrogen receptor  $\alpha$ , Pancreas

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILDIZ

Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi,  
Çan Uygulamalı Bilimler  
Yüksekokulu,  
İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü,  
17400, Çan/Çanakkale, TÜRKİYE

E-mail: mustafayildiz17@yahoo.com,  
mustafayildiz@comu.edu.tr

Tel: 0 (286) 4166188  
Fax: 0 (286) 4160653

**Geliş tarihi / Received:**  
13.02.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
12.10.2020

DOI: 10.35440/hutfd.688689

## Giriş

Bisfenol A (BPA), dünyada en fazla üretilen kimyasallardan biridir. Birçok gıda ambalajında hammadde olarak bulunan polikarbonat plastik ve epoksi reçinelerin üretiminde kullanılır (1). Ayrıca BPA östrojenik özelliğe sahip çevresel bir endokrin bozucudur (2). İnsanlarda BPA maruziyeti oral, inhalasyon ve dermal absorpsiyonla gerçekleşmektedir. BPA'nın insan sağlığına zararlı olduğu kanıtlanmış olup, BPA maruziyeti ile kanser, kısırlık ve diyabet gibi sağlık sorunları arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (3-6).

Pankreas ürettiği salgılarıyla hem enerji metabolizması hem de besinlerin sindiriminde rol oynayan bir organdır (7). Yapılan çalışmalarda, BPA'nın pankreasta insülin salınımını artırdığı (8), kan glukoz homeostazisini bozduğu (9) ve insülin direncini uyardığı bildirilmektedir (10). Bununla birlikte, pankreasta makrofaj sayısını azalttığı (11,12), düzenleyici T lenfosit (12) ve apoptotik hücre sayısını ise artırdığı tespit edilmiştir (11,12). Ayrıca BPA'nın pankreasta beta hücre sayısı ile proliferasyon kapasitesini (13) ve insülin salgılayan INS-1E hücrelerinde canlılık oranını azalttığı saptanmıştır (14). Yanı sıra, BPA'nın vücudun enerji metabolizmasını yavaşlattığı ve iskelet kasında insülin sinyalini bozduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle, BPA'nın diyabet gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (6). Diğer taraftan, BPA'nın pankreasın  $\alpha$  hücrelerinde  $Ca^{2+}$  sinyallerini zayıflattığı (15) ve glukagon ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (16). Ayrıca BPA plazma glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) seviyelerini önemli ölçüde azaltmakta, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ile nitrik oksit (NO) seviyelerini ise artırmaktadır. Bu sebeple, BPA'nın oksidatif strese neden olduğu da ifade edilmektedir (17).

Pankreas adacıklarında beta hücreleri östrojen reseptör  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) ve östrojen reseptör  $\beta$  (ER $\beta$ ) eksprese ederler (18). ER $\alpha$ , glukoz ve lipid metabolizmasında yer alan anahtar bir moleküldür. İnsülin biyosentezi ve sekresyonunda rol oynar. Beta hücrelerinin canlılıklarının sürdürülmesine katkı sağlar (19). Diğer taraftan; BPA, ER $\alpha$  ve ER $\beta$  ile etkileşime girebilir (20) ve pankreasta östrojen reseptörlerinin mRNA seviyelerini yükseltir (21). Bununla birlikte; ER $\alpha$ 'nın 17 $\beta$ -östrodiol ve çevresel östrojen BPA tarafından aktivasyonu pankreasta insülin biyosentezini artırır. ER $\alpha$ , 17 $\beta$ -östrodiol veya BPA tarafından fazla uyarılırsa aşırı insülin sinyali üretir. Bu durumun karaciğer ile kasta insülin direncinin oluşmasına ve beta hücrelerinin tükenmesine sebep olup, tip II diyabetin gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir (19).

Koenzim Q10 (KoQ10), mitokondriyal elektron taşıma zincirinin temel bileşenidir (22). Redoks özelliği ile elektronların enzimler arasında taşınmasını sağlayarak, ATP üretiminde önemli rol oynar (23). Ayrıca KoQ10, serbest radikal oluşumu ile protein, lipid ve DNA modifikasyonlarını önle-

yen en önemli antioksidanlarından biridir (24). Yapılan çalışmalarda, KoQ10'un pankreasta lipid peroksidasyonunu azalttığı (25) ve beta hücre hattı olan INS-1E hücrelerini oksidatif stres ile hücre ölümünden koruduğu bildirilmiştir (26). Bununla birlikte; KoQ10'un pankreasta histopatolojik değişiklikleri azalttığı, antioksidan enzimlerden SOD ve GSH aktivitelerini ise artırdığı tespit edilmiştir (27). Diğer taraftan, KoQ10'un diyabetik sıçanlarda açlık kan glukoz seviyesini düşürdüğü saptanmış olup, diyabet kaynaklı komplikasyonların önlenmesinde yararlı olduğu vurgulanmıştır (28).

Sunulan çalışmada, BPA'ya maruz kalan sıçanların pankreasındaki histomorfolojik ve histopatolojik değişiklikler ile ER $\alpha$  immünoaktivitesinin incelenmesi ayrıca KoQ10'un bu parametreler üzerindeki etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlandı.

## Materyal ve Metod

### Deney Hayvanları

Araştırmada 90 günlük, ortalama 350 gr ağırlığında, erişkin erkek Wistar albino cinsi 40 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Deney Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Sıçanlar  $24 \pm 1$  °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık / karanlık döngüsüyle konvansiyonel koşullar altında tutuldu. Ayrıca sıçanlar ad libitum yem ve su ile beslendi. Çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi. (Tarih:30/07/2019 No:64583101/2019/072)

### Deney Prosedürü

Sıçanlar kontrol (n= 8), sham (n= 8), KoQ10 (n= 8), BPA (n= 8) ve KoQ10+BPA (n= 8) olmak üzere rastgele beş gruba ayrıldı. Kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmadı. Sham grubuna oral gavaj yoluyla 2 ml/kg/gün dozunda mısır yağı verildi. KoQ10 grubuna 10 mg/kg/gün dozunda KoQ10 (Sigma C9538) 2 ml/kg/gün mısır yağı içinde çözülmüş şekilde oral gavaj yoluyla uygulandı. BPA grubuna 100 mg/kg/gün dozunda BPA (Sigma 239658) 2 ml/kg/gün mısır yağı içinde çözülmüş şekilde oral gavaj yoluyla verildi. KoQ10+BPA grubuna önce 1 ml/kg/gün mısır yağı içinde çözülmüş 10 mg/kg/gün dozunda KoQ10, 1 saat sonra ise 1 ml/kg/gün mısır yağı içinde çözülmüş 100 mg/kg/gün dozunda BPA oral gavaj yoluyla uygulandı (29, 30). KoQ10'un sıçanlara BPA uygulanmasından bir saat önce verilmesiyle KoQ10'un BPA'ya karşı koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı. Deney prosedürü 14 gün boyunca devam etti.

### Doku Örneklerinin Alınması

Deney sonunda sıçanlar intraperitoneal (IP) 75 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin anestezisi altında servikal dislokasyon yoluyla öldürüldü. Ardından pankreas örnekleri alındı. Doku örnekleri 24 saat süreyle % 10'luk tamponlu formalinde tespit edildi. Rutin histolojik işlemlerden sonra doku örnekleri parafine gömüldü ve 100  $\mu$ m ara ile 5  $\mu$ m kalınlıkta seri kesitler alındı.

### Histopatolojik ve Histomorfolojik Analizler

Histopatolojik ve histomorfolojik incelemeler için her hayvandan alınan iki kesit kullanıldı. Doku kesitleri histopatolojik değerlendirme için Crossmon'un üçlü boyama yöntemi ile boyandı. Ardından pankreasın endokrin bölümü olan Langerhans adacıkları vakuoler dejenerasyon açısından incelendi. Bu amaçla kesitler semikuantitatif olarak değerlendirildi ve hasarın şiddeti 0 (normal), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) olarak skorlandı (31). Böylece grupların histopatolojik hasar skorları belirlendi. Diğer taraftan, insülin antikoruna ile boyanan kesitlerde histomorfolojik olarak pankreasta adacık sayısı, adacık çapı, adacık alanı ve beta hücre alanı parametreleri incelendi. Adacık sayısı 10x büyütmede on farklı mikroskopik alanda adacıklar sayılarak belirlendi. Adacık çapı, adacık alanı ve beta hücre alanı değerleri ise her gruptan rastgele seçilen 50 adacığın 40x büyütmede ölçülmesiyle saptandı. Ölçüm ve sayım işlemleri görüntü analiz sistemi (Kameram 2.11.5.1) ile donatılmış bir ışık mikroskobu (Olympus BX51) ile yapıldı.

### İmmunohistokimyasal Analiz

Pankreasta insülin ve ER $\alpha$  immünoaktivitelerini belirlemek için streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi uygulandı. Doku örneklerinden elde edilen kesitler organosilane ile kaplı lamlara alındı. Kesitler ilk olarak deparafinizasyon işleminden geçirildi. Daha sonra antijen retrieval işlemi için 98 °C'de 0,01 M sodyum sitrat pH: 6 solüsyonu içinde mikrodalga fırında 3 defa 5 dk kaynatıldı. Ardından kesitler endojen peroksidaz aktivitesini gidermek için 10 dk distile su ile hazırlanmış %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'de bekletildi. Sonrasında kesitler 1 saat boyunca bloke edici çözelti (Reaktif A, Histostain-Plus Bulk Kit, Broad Spectrum, 85-9043; Invitrogen, Camarillo, CA) içinde tutuldu. Bu işlemden sonra, kesitler 1 gece boyunca +4 °C'de 1/200 oranında dilüe edilmiş olan primer antikorda (Bioss, rabbit anti-insulin polyclonal antibody, bs-0862R; Bioss, rabbit anti-ER alpha polyclonal antibody, bs-0122R) bekletildi. Ertesi gün kesitler, sırasıyla 1'er saat biotinli sekonder antikorda (Reaktif B, 85-9043; Invitrogen) ve streptavidin HRP'de (Horseradish peroksidaz) (Reaktif C, 85-904; Invitrogen) inkübe edildi. Daha sonra kesitler, antikor bağlanma gösteren hücrelerin boyanması için 2 dk 3,3'-diaminobenzidin (DAB)'de (Sigma D5637) bekletildi. Son olarak, kesitler Harris Hematoksilin ile 10 saniye boyandı ve entellan ile kapatıldı. Primer antikor yerine tris tamponunda (TBS, pH 7.4) inkübe edilen doku kesitleri ise negatif kontrol olarak değerlendirildi.

Pankreasın ekzokrin ve endokrin bölümlerinde ER $\alpha$  immünoaktivitesinin yoğunluğu her bir hayvana ait iki kesitte incelendi. Bu amaçla, 0 ile 3 arasında değerler verilen subjektif puanlama sistemi kullanıldı [0, immünoaktivite yok; 1, zayıf immünoaktivite; 2, orta immünoaktivite; 3, şiddetli immünoaktivite] (32). Skorumlama işlemi, görüntü analiz sistemi (Kameram 2.11.5.1) ile donatılmış bir ışık mikroskobu (Olympus BX51) ile yapıldı. Ayrıca kesitlerin ge-

rekli görülen yerlerinden kamera (Olympus DP20) ile fotoğraflar çekildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 17.00 paket programı kullanıldı. Bütün parametreler normal dağılım açısından değerlendirildi. Normal dağılım gösterenler için grup ortalamaları arasında farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldı. Farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Post Hoc Duncan testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyenlerin grup ortalamaları arasındaki farklılıkları Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Post hoc çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunuldu. Farklılıkları p<0.05 (\*) ve p<0.001 (\*\*\*) olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Sunulan çalışmada, insülin pozitif hücrelerin pankreasın endokrin bölümü olan Langerhans adacıklarında merkezi olarak yerleştikleri tespit edildi. Pankreas adacıklarındaki insülin immünoaktivitesi sitoplazmik olarak gözlemlendi. Bu bulgular tüm gruplarda benzerdi. Gruplar arasında adacık sayısı, adacık çapı, adacık alanı ve beta hücre alanı açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1).

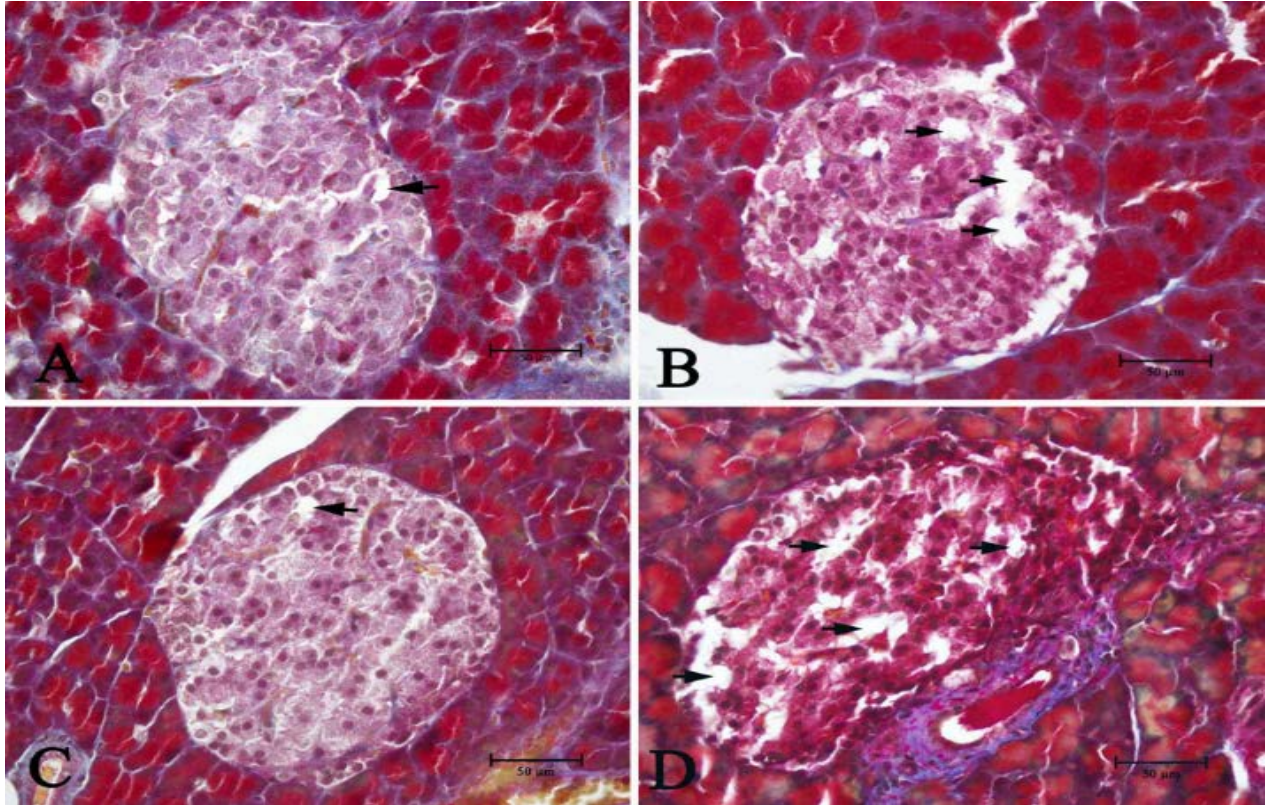
Tablo 1. Pankreas dokusundan elde edilen histomorfolojik veriler

Gruplar	n	Adacık sayısı	Adacık çapı ( $\mu$ m)	Adacık alanı ( $\mu$ m <sup>2</sup> )	Beta hücre alanı ( $\mu$ m <sup>2</sup> )
Kontrol	8	3,57 $\pm$ 0,16	148,00 $\pm$ 3,64	24576,67 $\pm$ 1054,60	19329,00 $\pm$ 894,65
Sham	8	3,43 $\pm$ 0,15	144,63 $\pm$ 2,94	24600,13 $\pm$ 877,58	18360,72 $\pm$ 627,57
KoQ10	8	3,85 $\pm$ 0,17	140,80 $\pm$ 3,42	21947,46 $\pm$ 1131,70	16744,46 $\pm$ 900,47
BPA	8	3,49 $\pm$ 0,16	144,0 $\pm$ 2,71	23926,31 $\pm$ 1015,36	18083,81 $\pm$ 783,29
KoQ10 + BPA	8	3,52 $\pm$ 0,16	143,64 $\pm$ 3,51	21680,30 $\pm$ 1018,70	18021,84 $\pm$ 991,21
p		ÖD	ÖD	ÖD	ÖD

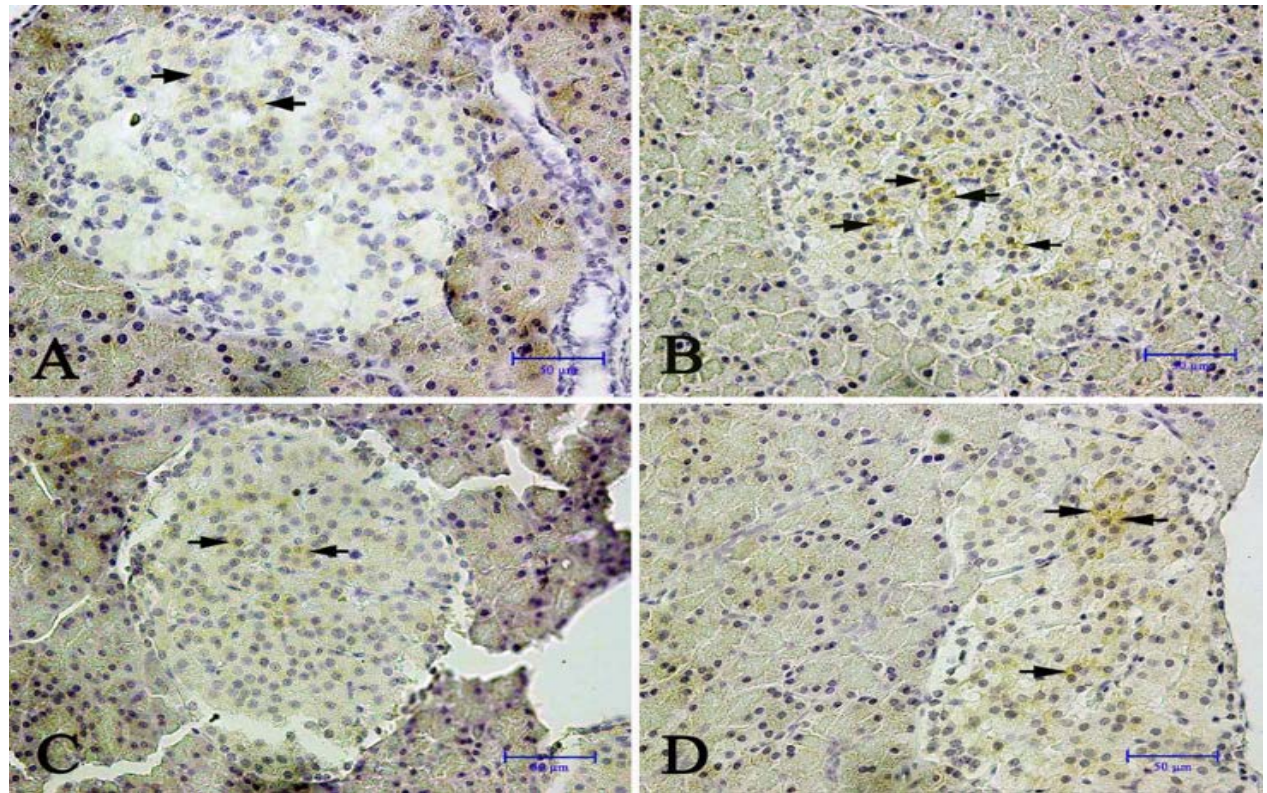
ÖD: Önemli değil.

Pankreas kesitleri üzerinde yapılan histopatolojik incelemede, BPA grubunda pankreasın endokrin bölümünde vakuoler dejenerasyon alanları dikkati çekti. Pankreasın ekzokrin bölümünde ise herhangi bir değişiklik belirlenmedi. Ayrıca bu histopatolojik değişiklik BPA grubuna benzer olarak KoQ10+BPA grubunun endokrin bölümünde de tespit edildi. Histopatolojik hasar skorunun kontrol, sham ve KoQ10 gruplarına kıyasla BPA ve KoQ10+BPA gruplarında anlamlı bir şekilde arttığı saptandı (p<0.001). Ancak BPA ile KoQ10+BPA grupları arasında histopatolojik hasar skoru açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2 ve Şekil 1).





**Şekil 1.** Kontrol (A), BPA (B), KoQ10 (C) ve KoQ10+BPA (D) gruplarına ait pankreas dokularının mikroskopik görünüşleri. Pankreasın endokrin bölümlerinde kontrol ve KoQ10 gruplarına göre BPA ve KoQ10+BPA gruplarında vakuoler dejenerasyonun anlamlı olarak arttığı gözlenmektedir (Oklar). Crossmon'un üçlü boyama yöntemi. Bar: 50 µm.



**Şekil 2.** Kontrol (A), BPA (B), KoQ10 (C) ve KoQ10+BPA (D) gruplarına ait pankreasların endokrin bölümlerindeki ERα immünoreaktivitesi (Oklar). ERα immünoreaktivitesinin kontrol ve KoQ10 gruplarına göre BPA grubunda anlamlı bir şekilde arttığı dikkati çekmektedir. Bununla birlikte; kontrol, KoQ10 ve KoQ10+BPA gruplarındaki ERα immünoreaktivitesi benzer olup, istatistiksel açıdan bir önem saptanmamıştır. Streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi. Bar: 50 µm.



Tablo 2. Pankreasın endokrin bölümündeki histopatolojik hasar skoru değerleri

Gruplar	n	Vakuoler dejenerasyon
Kontrol	8	0,21±0,04 <sup>b</sup>
Sham	8	0,25±0,04 <sup>b</sup>
KoQ10	8	0,22±0,04 <sup>b</sup>
BPA	8	0,42±0,05 <sup>a</sup>
KoQ10+BPA	8	0,55±0,06 <sup>a</sup>
p		***

<sup>a,b</sup> Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel açıdan önem vardır.

\*\*\*p<0.001.

Pankreasın ekzokrin ve endokrin bölümlerinde ERα pozitif boyanan hücrelerde sitoplazmik immünoaktivite gözlemlendi. Pankreasın ekzokrin bölümünde ERα immünoaktivitesinin yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Endokrin bölümünde ise, kontrol, sham ve KoQ10 gruplarına göre BPA grubunda ERα immünoaktivite yoğunluğunun anlamlı olarak arttığı tespit edildi (p<0.05). Bununla birlikte, BPA ve KoQ10+BPA grupları arasında ERα immünoaktivitesinin yoğunluğu açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3 ve Şekil 2).

Tablo 3. Pankreasın ekzokrin ve endokrin bölümlerinde ERα immünoaktivite yoğunlukları

Gruplar	n	Ekzokrin bölüm	Endokrin bölüm
Kontrol	8	1,22±0,05	0,70±0,06 <sup>b</sup>
Sham	8	1,13±0,04	0,73±0,05 <sup>b</sup>
KoQ10	8	1,09±0,05	0,71±0,07 <sup>b</sup>
BPA	8	1,11±0,05	0,91±0,05 <sup>a</sup>
KoQ10+BPA	8	1,24±0,05	0,86±0,05 <sup>a,b</sup>
p		ÖD	*

<sup>a,b</sup> Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel açıdan önem vardır.

ÖD: Önemli değil, \*p<0.05.

## Tartışma

Çevresel endokrin bozucu bir kimyasal olan BPA'nın pankreasta beta hücre kümesini, proliferasyon kapasitesini (9,16,17,31) ve glukagon ekspresyonunu artırdığı (16); beta hücre apoptozunu ise azalttığı bildirilmiştir (33). Bazı çalışmalarda ise anılan bulguların aksine BPA'nın pankreasta beta hücre kümesini ve proliferasyon kapasitesini azalttığı; buna karşın beta hücre apoptozunu artırdığı ifade edilmiştir (11-13). Diğer taraftan, BPA'nın pankreasta adacık alanı üzerinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı da tespit edilmiştir (17). Sunulan çalışmada ise, pankreasta adacık sayısı, adacık çapı, adacık alanı ve beta hücre alanı parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Buna göre, çalışmamızdaki adacık alanı bulgusu Özyayın ve ark. (17)'nin adacık alanı verisi ile uyumluluk göstermektedir. Bununla birlikte, yukarıda ifade edildiği üzere çalışmalardaki beta hücre kümesi bulgularının bizim çalışmamızdaki beta hücre alanı verilerin-

den farklı olması, uygulanan BPA dozu ve uygulama süresindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Diğer taraftan, çalışmamızda sıçanlara 100 mg/kg/gün olmak üzere tek BPA dozu uygulanmıştır. Ancak BPA'nın hem yüksek hem de düşük dozlarda pankreas üzerinde oluşturduğu etkileri ortaya çıkarabilmek için daha geniş çerçeveli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, BPA'nın pankreas beta hücre hattı olan INS-1E hücrelerinde nekroz sonucu hücre canlılığı azalttığı bildirilse de (14), BPA grubu ile kontrol grubu pankreasları arasında belirgin farkların olmadığı da ileri sürülmüştür (17). Diğer taraftan, BPA'nın karaciğer dokusunda nekrotik lezyonlara, konjesyon alanlarına (34,35), venlerde dilatasyona, kupffer hücrelerinde artışa ve lenfosit infiltrasyonuna yol açtığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, BPA maruziyetinin böbrekte proksimal tübüllerde dilatasyona, tübüler nekroza ve glomerüler konjesyona neden olduğu (34); ayrıca beyinde hiperkromatik hücre sayısını artırdığı rapor edilmiştir (36). Sunulan çalışmada ise, pankreasın endokrin bölümündeki histopatolojik hasar skorunun kontrol grubuna göre BPA grubunda anlamlı bir şekilde arttığı belirlendi. Çalışmamızdaki bu bulgu Özyayın ve ark. (17)'nin çalışması ile paralellik göstermemektedir. Bunun sebebi, çalışmamızda 100 mg/kg/gün olmak üzere yüksek BPA dozu kullanılırken, Özyayın ve ark. (17)'nin çalışmasında sırasıyla 5, 50 ve 500 µg/kg/gün olan düşük BPA dozlarının kullanılmasıdır. Bu yüzden pankreasta histopatolojik değişiklikler oluşmamış olabilir. Histopatolojik değişikliklerin gözlemlendiği diğer çalışmalara bakıldığında; Poormosavi ve ark. (34)'nin 10 mg/kg/gün, Aydoğan ve ark. (36) ile Korkmaz ve ark. (35)'nin ise 25 mg/kg/gün olan daha yüksek BPA dozlarını kullandıkları dikkati çekmektedir. Buna göre, BPA'nın doza bağlı olarak dokularda histopatolojik değişikliklerin oluşumunu tetikleyebileceği ve hücre fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği düşünülebilir. Bununla birlikte, araştırma imkanlarının kısıtlı olması nedeniyle plazma insulin ve glukoz seviyeleri ölçülemedi. Söz konusu parametreler pankreasta meydana gelen hasarın klinik yansımalarını değerlendirebilmek açısından oldukça önem arz ettiğinden, bundan sonra planlanacak çalışmalarda bu parametrelerin de incelenmesi önerilmektedir.

Pankreas beta hücrelerinde eksprese olan ERα, insulin biyosentezinin ve sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. ERα'nın 17β-östrodiol ve çevresel bir östrojen olan BPA tarafından aktivasyonu insulin biyosentezinin artışı sağlar (19). Yapılan çalışmalarda, BPA uygulanan diyabetik hayvanların pankreasında ERα mRNA seviyesinin arttığı bildirilmiştir (21). Bununla birlikte, BPA'nın ERα immünoaktivitesini endometriumda (37), meme bezi kanal epitel hücrelerinde (38) ve testiste artırdığı (39); buna karşın vajinada azalttığı tespit edilmiştir (40). Çalışmamızda ise, pankreasın endokrin bölümünde ERα immünoaktivitesinin kontrol grubuna göre BPA grubunda anlamlı bir şekilde

arttığı belirlendi. Çalışmamızdaki bu bulgu Ahmed ve ark. (40)'nin çalışmasıyla paralellik göstermemektedir. Bu durum, vücudun farklı organlarında ER $\alpha$ 'nın rolüne göre immünoreaktivitesinde çeşitlilik görülebileceği ile açıklanabilir. Diğer taraftan, elde edilen bu sonuç pankreas (21) ve diğer birçok organ (37-39) üzerine yapılmış çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Buna göre, ER $\alpha$ 'nın BPA tarafından uyarılması daha fazla insülin sinyali üretilmesine ve insülin biyosentezinin artmasına yol açabilir. Böylece vücutta glukoz homeostazisi bozulabilir ve insülin direncine yakınlık oluşabilir.

Protein, lipid ve DNA modifikasyonları ile serbest radikal oluşumunu önleyen en önemli antioksidanlarından biri KoQ10'dur (24). Yapılan çalışmalarda, KoQ10'un diyabetik sıçanlarda metformin ile birlikte uygulandığında pankreasta apoptotik hücre sayısını azalttığı ve adacıklardaki insülin boyanma yoğunluğunda önemli bir iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (41). Bununla birlikte, KoQ10'un deneysel pankreatit modelinde interstisyel ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve asiner hücre nekrozu gibi histopatolojik değişiklikleri azalttığı bildirilirken (27), diyabetik hayvanlarda pankreas lezyonlarının gelişmesini engellemediği de ileri sürülmüştür (25). Çalışmamızda ise, BPA grubu ile KoQ10+BPA grubu arasında histopatolojik veriler açısından önemli bir fark olmadığı saptandı. Elde edilen bu sonuç Sena ve ark. (25)'nin verileri ile uyumluluk göstermektedir. Diğer taraftan, Akdeniz diyetine eklenen KoQ10'un tokluk serum ER $\alpha$  mRNA seviyesini artırdığı saptanmıştır (42). Sunulan bu çalışmada ise, pankreasın endokrin bölümündeki ER $\alpha$  immünoreaktivitesi açısından BPA grubuna ile KoQ10+BPA grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Buna göre, KoQ10'un BPA maruziyeti deney modelinde pankreas üzerindeki etkilerini ortaya çıkarabilmek için farklı doz ve sürelerde etkisini araştıran başka çalışmaların yapılması gereklidir.

**Sonuç olarak;** BPA, pankreasta ER $\alpha$  immünoreaktivitesini değiştirebilir ve histofizyolojik bozukluklara neden olabilir. Bununla birlikte, KoQ10'un BPA'ya maruz kalan sıçanların pankreasındaki olası etkilerini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Etik onam:** Çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi (Tarih:30/07/2019 No:64583101/2019/072).

## Kaynaklar

1. Suzuki A, Sugihara A, Uchida K, Sato T, Ohta Y, Katsu Y, et al. Developmental effects of perinatal exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on reproductive organs in female mice. *Reprod Toxicol*. 2002;16(2):107-16.
2. Tan BL, Kassim NM, Mohd MA. Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicol Lett*. 2003;143(3):261-70.
3. Markey CM, Michaelson CL, Veson EC, Sonnenschein C, Soto AM. The mouse uterotrophic assay: a reevaluation of its validity in assessing the estrogenicity of bisphenol A. *Environ Health Perspect*.

2001;109(1):55-60.

4. Song H, Zhang T, Yang P, Li M, Yang Y, Wang Y, et al. Low doses of bisphenol A stimulate the proliferation of breast cancer cells via ERK1/2/ERR $\gamma$  signals. *Toxicol In Vitro*. 2015;30(1 Pt B):521-8.
5. Qiu LL, Wang X, Zhang XH, Zhang Z, Gu J, Liu L, et al. Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicol Lett*. 2013;219(2):116-24.
6. Batista TM, Alonso-Magdalena P, Vieira E, Amaral ME, Cederroth CR, Nef S, et al. Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. *PLoS One*. 2012;7(3):e33814.
7. Filiz AK. Pankreas fiziyojisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2017;10(3):122-5.
8. Adachi T, Yasuda K, Mori C, Yoshinaga M, Aoki N, Tsujimoto G, et al. Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(5):713-9.
9. Ding S, Fan Y, Zhao N, Yang H, Ye X, He D, et al. High-fat diet aggravates glucose homeostasis disorder caused by chronic exposure to bisphenol A. *J Endocrinol*. 2014;221(1): 167-79.
10. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*. 2006;114(1):106-12.
11. Bodin J, Bølling AK, Samuelsen M, Becher R, Løvik M, Nygaard UC. Long-term bisphenol A exposure accelerates insulinitis development in diabetes-prone NOD mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(3):349-58.
12. Bodin J, Bølling AK, Becher R, Kuper F, Løvik M, Nygaard UC. Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol Sci*. 2014;137(2):311-23.
13. Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Quesada I, Nadal Á. Bisphenol-A treatment during pregnancy in mice: a new window of susceptibility for the development of diabetes in mothers later in life. *Endocrinology*. 2015;156(5):1659-70.
14. Weldingh NM, Jørgensen-Kaur L, Becher R, Holme JA, Bodin J, Nygaard UC, et al. Bisphenol A is more potent than phthalate metabolites in reducing pancreatic  $\beta$ -cell function. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4614379.
15. Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Soria B, et al. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca<sup>2+</sup> signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):969-77.
16. Whitehead R, Guan H, Arany E, Cernea M, Yang K. Prenatal exposure to bisphenol A alters mouse fetal pancreatic morphology and islet composition. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;25(3):171-9.
17. Ozaydin T, Oznurlu Y, Sur E, Celik I, Uluisik D, Dayan MO. Effects of bisphenol A on antioxidant system and lipid profile in rats. *Biotech Histochem*. 2018;93(4):231-8.
18. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Ripoll C, Fuentes E, Quesada I, et al. Role of estrogen receptors alpha, beta and GPER1/GPR30 in pancreatic beta-cells. *Front Biosci*. 2011;16:251-60.
19. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for bloodglucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304(1-2):63-8.
20. Gao H, Yang BJ, Li N, Feng LM, Shi XY, Zhao WH, et al. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e211.
21. Kang HS, Yang H, Ahn C, Kang HY, Hong EJ, Jaung EB. Effects of xenoestrogens on streptozotocin-induced diabetic mice. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(2):273-82.
22. Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. *Front Physiol*. 2018;9:44.



23. Sun IL, Sun EE, Crane FL, Morré DJ. Evidence for coenzyme Q function in transplasma membrane electron transport. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;172(3):979-84.
24. Saini R. Coenzyme Q10: The essential nutrient. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(3):466-7.
25. Sena CM, Nunes E, Gomes A, Santos MS, Proença T, Martins MI, et al. Supplementation of coenzyme Q10 and alpha tocopherol lowers glycosylated hemoglobin level and lipid peroxidation in pancreas of diabetic rats. *Nutr Res.* 2008;28(2):113-21.
26. Lorza-Gil E, de Souza JC, García-Arévalo M, Vettorazzi JF, Marques AC, Salerno AG, et al. Coenzyme Q10 protects against  $\beta$ -cell toxicity induced by pravastatin treatment of hypercholesterolemia. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):11047-59.
27. Mirmalek SA, Boushehrinejad AG, Yavari H, Kardeh B, Parsa Y, Salimi-Tabatabaee SA, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of coenzyme Q10 on L-arginine-induced acute pancreatitis in rat. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5818479.
28. Modi KP, Vishwakarma SL, Goyal RK, Bhatt PA. Beneficial effects of coenzyme Q10 in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Iranian Journal Of Pharmacology & Therapeutics.* 2006;5:61-5.
29. Yousaf B, Amina, Liu G, Wang R, Qadir A, Ali MU, et al. Bisphenol A exposure and healing effects of *Adiantum capillus-veneris* L. Plant extract (APE) in bisphenol A-induced reproductive toxicity in albino rats. *Environmental Science and Pollution Research International.* 2016;23(12):11645-57.
30. Fouad AA, Al-Sultan AL, Yacoubi MT. Coenzyme Q10 counteracts testicular injury induced by sodium arsenite in rats. *European Journal of Pharmacology.* 2011;655(1-3):91-8.
31. Elbe H, Öztürk F, Taşlıdere E, Çetin A, Doğan Z, Avcı S, et al. Wistar albino sıçanlarda streptozotocin ile oluşan diyabetik pankreas hasarında caffeic acid phenethyl ester (CAPE)'in tedavi edici etkileri. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2015;2(1):22-9.
32. Sandıkcı M, Karagenc L, Yıldız M. Changes in the pancreas in experimental diabetes and the effect of lycopene on these changes: Proliferating, apoptotic, and estrogen receptor  $\alpha$  positive cells. *Anat Rec.* 2017;300(11):2000-7.
33. Garcia-Arévalo M, Alonso-Magdalena P, Servitja JM, Boronat-Belda T, Merino B, Villar-Pazos S, et al. Maternal exposure to bisphenol-A during pregnancy increases pancreatic  $\beta$  cell growth during early life in male mice offspring. *Endocrinology.* 2016;157(11):4158-71.
34. Poormoosavi SM, Najafzadehvarzi H, Behmanesh MA, Amirgholami R. Protective effects of asparagus officinalis extract against bisphenol A-induced toxicity in wistar rats. *Toxicol Rep.* 2018;5:427-33.
35. Korkmaz A, Ahabab MA, Kolankaya D, Barlas N. Influence of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol and octylphenol induced oxidative damages in liver of male rats. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(10):2865-71.
36. Aydoğan M, Korkmaz A, Barlas N, Kolankaya D. The effect of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol and octylphenol induced brain damages of male rats. *Toxicology.* 2008;249(1): 35-9.
37. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biol Reprod.* 2005;72(6):1344-51.
38. Ibrahim MA, Elbakry RH, Bayomy NA. Effect of bisphenol A on morphology, apoptosis and proliferation in the resting mammary gland of the adult albino rat. *Int J Exp Pathol.* 2016;97(1):27-36.
39. Takao T, Nanamiya W, Nazarloo HP, Matsumoto R, Asaba K, Hashimoto K. Exposure to the environmental estrogen bisphenol A differentially modulated estrogen receptor-alpha and -beta immunoreactivity and mRNA in male mouse testis. *Life Sci.* 2003;72(10):1159-69.
40. Ahmed RA, ElGhamrawy TA, Salama EE. Effect of prenatal exposure to bisphenol a on the vagina of albino rats: immunohistochemical and ultrastructural study. *Folia Morphol.* 2014;73(4):399-408.
41. Sun IO, Jin L, Jin J, Lim SW, Chung BH, Yang CW. The effects of addition of coenzyme Q10 to metformin on sirolimus-induced diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2): 365-74.
42. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, et al. Mediterranean diet supplemented with coenzyme Q10 modulates the postprandial metabolism of advanced glycation end products in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(3):340-6.

## Çilek Zehirlenmesi: 57 Çocuk Hastanın Değerlendirilmesi

## Strawberry Poisoning: An Evaluation of 57 Pediatric Patients

İbrahim Hakan BUCAK<sup>1</sup>, Habip ALMIŞ<sup>1</sup>, Hilal AYDIN<sup>2</sup>, Hüseyin TANRIVERDİ<sup>1</sup>

1 Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman/Türkiye  
2 Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Balıkesir, TÜRKİYE

## Öz.

**Amaç:** Gıda zehirlenmeleri toplumun genelini ilgilendiren, acil servislerde sürekli karşılaşılan bir sağlık problemidir. Bu çalışmada çilek yedikten sonra ürtiker gelişen 57 olgu ile ilgili deneyimlerimizin paylaşılması amaçlandı.

**Materyal ve metod:** Çilek yedikten sonra ürtiker gelişen 57 olgunun dosyaları retrospektif incelendi. Dosya kayıtlarından cinsiyet (erkek, kız), yaş (ay), çilek yeme durumu, kaç adet çilek yedikleri, acil servis başvuru şikayetleri ve laboratuvar tetkikleri incelendi. Çilek yedikleri belirlenen hastalar çalışma grubu (Grup 1) ve rutin çocuk sağlığı izlemi için hastanemize başvuran benzer yaş grubundan olgular kontrol grubu (Grup 2) olarak çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Grup 1'de olguların 40'ı (%70,2) kız, 17'si (%29,8) erkek ve yaş ortalamaları  $130,7 \pm 7,05$  (117-143) ay idi. Grup 2'deki olguların 98'i (%67,1) kız, 48'i (%32,9) erkek ve yaş ortalamaları  $132,1 \pm 7,05$  (120-144) ay idi. Acil servis başvuruları değerlendirildiğinde en sık şikayetin kaşıntı ve vücutta kızarıklık 20 (% 35,1) olduğu belirlendi. Tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldığında; beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil, eozinofil, ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

**Sonuç:** Toplu yaşama alanlarında birden çok bireyde ortaya çıkan döküntülerde ayırıcı tanı açısından tüketilen gıdanın sorgulanması önem arz etmektedir. Gıda maddesinin belirlenmesi durumunda ise mikrobiyolojik ve toksikolojik analizin yapılması yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Çilek, Çocuk, Zehirlenme

## Abstract

**Background:** Food poisonings are a health problem of concern to the general community and are constantly encountered in emergency departments. This study was intended to describe our experience of 57 cases of urticaria developing following strawberry consumption.

**Materials and Methods:** The records of 57 cases of urticaria developing following strawberry consumption were examined retrospectively. Sex (male, female), age (months), strawberry consumption status, number of strawberries eaten, emergency department presentation symptoms, and laboratory tests were examined from file records. Patients found to have consumed strawberries were enrolled as the study group (Group 1), and children of a similar age presenting to our hospital for routine child health checks were recruited as the study group (Group 2).

**Results:** Forty (70.2) of the patients in Group 1 were girls and 17 (29.8%) were boys, with a mean age of  $130.7 \pm 7.05$  (117-143) months. Ninety-eight (67.1%) of the cases in Group 2 were girls and 48 (32.9%) were boys, with a mean age of  $132.1 \pm 7.05$  (120-144) months. Analysis of emergency department presentations revealed that the most common symptom was itching and body rash in 20 (35.1%) cases. Comparison of complete body count parameters revealed statistically significant differences in terms of white blood cell count, neutrophil, lymphocyte, monocyte, basophil, eosinophil, mean platelet volume, and platelet count values.

**Conclusion:** It is important to inquire into foods consumed at differential diagnosis of eruptions occurring simultaneously in several individuals in communal living areas. Microbiological and toxicological analysis will be beneficial if the foodstuff is determined.

**Key words:** Strawberry, Child, Poisoning

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Doç Dr İbrahim Hakan BUCAK

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Merkez/ADİYAMANTel: +905072372752  
e-mail: ihbucak@hotmail.com,  
drhbucak@gmail.comGeliş tarihi / Received:  
25.06.2020Kabul tarihi / Accepted:  
07.10.2020

DOI: 10.35440/hutfd.757476

## Giriş

İnsanların güvenli gıdaya ulaşmaları en temel ihtiyaçlarıdır. Kontrol dışı toplu gıda üretimi, tüketimi ve denetimlerin yetersizliği güvenli gıdaya ulaşmakta önümüzde en önemli engel olarak durmaktadır (1,2). Gıda güvenliğinin değerlendirilmesi üç ana başlık altında gerçekleştirilmektedir; fiziksel tehlikeler (gıda içerisine karışmış olan metal, cam gibi maddeler vs), biyolojik tehlikeler (gıda içerisinde bulunan zararlı toksinler, bakteriler, viruslar vs) ve kimyasal tehlikeler (gıda içerisinde bulunmayıp sonrada eklenen gıda katkı maddeleri) (2). Gıda zehirlenmeleri; acil servise zehirlenme şikayeti ile başvuran olgular içerisinde ilaç zehirlenmelerinin ardından ikinci sırada gelmektedir (3). Gıda zehirlenmelerinde genel nüfus düşünüldüğünde çocukluk yaş grubu, özellikle öğrenciler, olguların neredeyse yarısını oluşturmaktadır (3,4).

Ürtiker en sık deri hastalıklarından biridir. Akut ve kronik (Altı haftadan daha uzun sürmesi halinde) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (5). İnsanlar tüm hayatları boyunca %15-25 arasında değişen oranda en az bir defa ürtiker atağı yaşamaktadır (5,6). Ürtiker etyolojisinde tetikleyici etken olarak; gıdalar, ilaçlar, böcek ısırıkları, sıcak veya soğuğa maruziyet, egzersiz gibi birçok etken sayılabilmekte iken idiyopatik olgular da oldukça yüksek orandadır (7).

Bu çalışmada üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi çocuk acil servisine başvuran, çilek yedikten sonra ürtiker gelişen 57 olgu ile ilgili deneyimlerimizin paylaşılması amaçlandı.

## Materyal ve Metod

Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi çocuk acil servisine 2019 yılı mart ayında aynı okulda okuyan 57 çocuk olgu vücutta kızarıklık, kaşıntı ve deri bulguları gelişmesi nedeni ile başvurdu. İlk değerlendirmede çilek yedikleri öğrenilen olgular gıda zehirlenmesi olarak kabul edildi. Çalışmada olgulara ait dosya kayıtları retrospektif değerlendirildi. Dosya kayıtlarından cinsiyet (erkek, kız), yaş (ay), çilek yeme durumu, kaç adet çilek yedikleri ve acil servis başvuru şikayetleri incelendi. Hasta dosyalarından acil servis başvurusu sırasında yapılan tetkikler de kayıt altına alındı. Çilek yedikleri belirlenen hastalar çalışma grubunu (Grup 1) oluşturur iken olguların karşılaştırılması için rutin çocuk sağlığı izlemi için hastanemize başvuran benzer yaş grubundan olgular kontrol grubu (Grup 2) olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmada Grup 1'e ait klinik özellikler sunuldu. Grup 1 ile Grup 2 arasında ise tam kan sayımı parametreleri açısından karşılaştırma yapıldı. Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (No:2019/3-16). Çalışmada elde edilen veriler SPSS (IBM, version 21.0, Chicago, IL) paket programı ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı istatistikler yanında nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi,

Fisher's Exact testi, parametrik testlerin değerlendirilmesinde Bağımsız Örneklem T Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çocuk acil servisine yedikleri çilek sonrasında kaşıntı, kollarında ve gövdede kızarıklık şikayeti ile 57 olgu başvurdu ve bu olgular çalışmaya dahil edildi (Grup 1). Grup 1'de olguların 40'ı (%70,2) kız, 17'si (%29,8) erkek ve yaş ortalamaları  $130,7 \pm 7,05$  (117-143) ay idi. Grup 2'deki olguların 98'i (%67,1) kız, 48'i (%32,9) erkek ve yaş ortalamaları  $132,1 \pm 7,05$  (120-144) ay idi. Gruplar arasında cinsiyet ( $p=0,739$ ) ve yaş ( $p=0,856$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmada elde edilen verilerin karşılaştırılması.

Cinsiyet	Grup 1		Grup 2	P
	Kız	Erkek		
	40 (%70,2)	17 (%29,8)	98 (%67,1) 48 (%32,9)	0,739*
Yaş (ay)	$130,7 \pm 7,05$ (117-143)		$132,1 \pm 7,05$ (120-144)	0,207**
Beyaz küre sayısı	$9223,40 \pm 2088,17$ (5786-16000)		$7537,66 \pm 1961,65$ (4222-19780)	<0,001**
Nötrofil	$4985,25 \pm 1699,07$ (2297-10200)		$3913,95 \pm 1668,76$ (1367-15117)	<0,001**
Lenfosit	$2993,3 \pm 599,95$ (1815-4407)		$2688,51 \pm 707,86$ (677-4646)	0,003**
Monosit	$630,3 \pm 186,66$ (399-1193)		$543,61 \pm 164,35$ (12-980)	0,003**
Bazofil	$190,65 \pm 94,36$ (41-397)		$136,21 \pm 189,36$ (20-1470)	0,007**
Eozinofil	$410,53 \pm 526,97$ (7-2162)		$280,05 \pm 211,02$ (6-939)	0,012**
Hemoglobin	$13,05 \pm 0,76$ (11,83-14,93)		$13,56 \pm 1,01$ (9,16-15,6)	0,68**
Hematokrit	$41,07 \pm 2,06$ (36,45-46,4)		$41,02 \pm 3,06$ (31,05-49,17)	0,924**
MCV	$81,21 \pm 5,15$ (57,93-89,16)		$80,94 \pm 4,9$ (60,5-90,6)	0,717**
Trombosit sayısı	$307152,63 \pm 62465,1$ (202500-439300)		$269547,94 \pm 61692,1$ (142000-444000)	<0,001**
MPV	$7,28 \pm 1,24$ (5,2-10,1)		$7,89 \pm 1,52$ (5,13-12,64)	0,008**

MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MPV: Ortalama trombosit hacmi,  $P < 0,05$ , \*Fischer exact test, \*\* T-Test

Tablo 2. Olguların hastaneye başvuru şikayetleri.

Şikayet	n (%)
Kaşıntı ve vücutta kızarıklık	20 (%35,1)
Kaşıntı	19 (%33,3)
Vücutta kızarıklık	6 (%10,5)
Yüzde yanma hissi	2 (%3,5)
Mide bulantısı	2 (%3,5)
Baş ağrısı	2 (%3,5)
Gözlerde kızarıklık	2 (%3,5)
Kusma	1 (%1,8)
Şikayeti yok	3 (%5,3)

Olguların acil servis başvuruları değerlendirildiğinde en sık şikayetin kaşıntı ve vücutta kızarıklık 20 (% 35,1) olduğu belirlendi (Tablo 2).

Grup 1 ve Grup 2'nin tam kan sayımı parametreleri açısından karşılaştırıldığında; beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil, eozinofil, ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 1).

### Tartışma

Gıda olarak adlandırılan besinler vücudumuzun temel ihtiyacı olan maddeleri içeren ürünlerdir. Dünya Gıda Zirvesi sonuç raporuna göre kişiler, aktif ve sağlıklı bir hayat sürdürebilmeleri için günlük gıda ihtiyaçlarına fiziksel ve ekonomik olarak ulaşabilmelidir (8). Ulaşılan gıdanın güvenli olması beklenen ve istenen bir durumdur. Gıda zehirlenmeleri toplumun genelini ilgilendiren, acil servislere sürekli karşılaşılan bir sağlık problemidir. Gıda kaynaklı zehirlenmelerin etyolojisinde daha çok enfeksiyöz nedenler ön plana çıkmaktadır. Enfeksiyöz sebepler dışında pestisit kalıntıları, ağır metaller, gıda içerisinde bulunan taş, metal gibi cisimler de kişilere zarar verebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2010 yılında 600 milyon insanın bakteriyel, parazit, virus ve kimyasal etkenlerle kontamine gıdaları tüketmeleri nedeni ile hastalandığını, hastalananlardan 420 bin kişinin öldüğünü ve ölenlerin %30'unun beş yaşından küçük çocuklardan oluştuğu bildirmiştir (9). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ise gıda kaynaklı zehirlenmeler ayrı bir başlıkta incelenmemiş olup 2009-2018 yılları arasında tüm yaş gruplarında gerçekleşen 281504 ölümün 11289'u travma-zehirlenmeler başlığı altında sunulmuştur (10). Yorulmaz ve ark'nın (11) 430 zehirlenme teşhisi konulan hastayı değerlendirdikleri çalışmada besin zehirlenmesi olan olgu sayısını 25 (%5,8) olarak belirtmişlerdir. Ülkemiz verilerinin daha detaylı kayıt altına alınması ile gıda kaynaklı zehirlenmeler ve buna bağlı morbidite/mortalite'nin azaltılması mümkün olabilecektir. Bu olguların adli vaka olmaları nedeni ile kayıtların daha özenli olması gerekmektedir.

Kişilerin günlük gıda tüketim alışkanlıkları da lifli gıdaların tüketiminin azalmasına, işlenmiş ve hazır gıdaların tüketiminin artışına neden olmaktadır. Bu beslenme tarzı sonucunda obezite ve obezitenin getirdiği sorunlar, katkılı gıdaların tüketilmesi ile allerjik reaksiyonlar gibi çok çeşitli sorunlar görülebilmektedir. Çalışmada tüketilen gıdanın "çilek" olması, çilek üretimine uygun olmayan bir mevsimde olayın meydana gelmesi dikkat çekmektedir. Çilek üretiminin ideal ısı 15-26.5 °C olup olayın gerçekleştiği ay olan mart ayı çilek üretimi için uygun olmayan bir aydır (12). Bu durumun açıklaması olarak; seralarda üretim yapılmasının kış aylarında da çilek tüketimini mümkün kılabilirdiği söylenebilir. Ayrıca dondurulmuş çilek tüketimi de göz ardı edilmemelidir. Literatür incelendiğinde dondurulmuş çilek ile bulaşan Hepatit A virus, Norovirus ve Escherichia Coli

(O157:H7) salgınları bildirilmiştir (13-15). Bizim çalışmada incelediğimiz olguların hiçbirinde gastroenterit bulgusuna rastlanmadı. Bu nedenle enfeksiyöz nedenlerin çalışmada incelediğimiz olguların klinik tablosunun oluşmasında rolü olmadığını düşünmekteyiz.

Akut ürtiker etyolojisinde viral etkenler (Adenovirus, İnfluenza vs), bakteriyel etkenler (Stafilokokkus aerius, Hemophilus influenza vs), ilaçlar (antibiyotikler, aşular vs), gıdalar (inek sütü, deniz ürünleri, yumurta vs), böcek ısırıkları, ve nedenin tespit edilemediği durumlar bulunmaktadır (16). Çilek yedikten sonra ürtiker gelişmesi akut allerjik bir reaksiyona işaret etmektedir. Literatürde akut ürtikere neden olan meyveler içerisinde çilek vurgulanmaktadır (17). Tam kan sayımı sonucuna göre Grup 1'de eozinofil sayısının Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması allerjik reaksiyonu desteklemektedir (p:0.012). Jarisch R ve ark. (18) gıda allerjilerini inceledikleri çalışmada çilek meyvesini histamin salgılatıcı olarak belirtmişlerdir. Histamin salgılanmasında ana rol alan hücreler bazofillerdir (19). Bizim çalışmamızda ise bazofil sayısında ÇG'de KG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.007). Klinik bulguların ortaya çıkışında histamin salınımının rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak neden her çilek meyvesini tüketen kişide değil de toplu olarak bu çalışmadaki kişilerin etkilendiğini açıklayamıyoruz. Burada mevcut klinik tablonun açıklanabilmesi için toksikolojik analiz yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Çilek meyvesinin fito-kimyasal ve besin içeriğinin bileşeni; güneş görme süresi, hasat zamanı, coğrafi köken ve iklimsel faktörlerden etkilenmektedir (20,21). Ağır metallerin önce toprakta birikmesi, ardından ağır metal birikmiş toprakta yetişen bitkilere geçtiği bilinmektedir. Çilek meyvesinin az verimli asidik toprakta yetişmesi daha fazla ağır metalin çilekte birikimine yol açmaktadır. Slovakya'da yapılan bir çalışmada çilek meyvesinin çinko, bakır, nikel, kurşun ve kadmiyum elementleri açısından yasal miktarlarda içerdiği belirtilmiştir (21). Hastalarımızda meydana gelen klinik bulguların oluşmasında çilek meyvesinde bulunabilecek ağır metallerin ve elementlerin rol oynayabileceğini öngörsek bile hastaların yediği çileklerden numune alamamış olmamız inceleme yapmamıza imkan tanımamıştır.

Toksikolojik analiz ile ilgili adli tıp çalışmaları incelendiğinde kişilerden alınacak doku ve kan örneklerinde toksikolojik analiz yapılmasının, ölüme sebebiyet veren olgularda nedeni açıklayan tek bulgu olabileceğini vurguladığı görülmektedir (22). Ayrıca toksikolojik analiz neticesinde zehirlenme olayının netleşmesi, gerekli antidot veya eliminasyon sağlayıcı tedavinin başlatılması veya tedavinin sonlandırılması kararına etki ettiği bildirilmiştir (23). Bu çalışmada çilek meyvesinin kimyasal analizi ile hasta olgulardan kan tetkiki alınarak toksikolojik analiz yapılamamasını çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendiriyoruz.

Çilek meyvesinin tüketilmesi ile allerjik reaksiyon gelişebileceği literatürde vurgulanmıştır. Çilek meyvesi tüketimi

sonrasında toplu ürtiker gelişmesi literatürde daha önce bildirilmemiştir. Toplu yaşama alanlarında birden çok bireyde ortaya çıkan döküntülerde ayırıcı tanı açısından tüketilen gıdanın sorgulanması önem arz etmektedir. Çalışmada sunduğumuz şekilde bir gıda maddesi belirlenmesi durumunda, belirlenen gıda maddesinin mikrobiyolojik ve toksikolojik analizinin yapılması yararlı olacaktır.

**Etik onam:** Çalışma, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi (Tarih:16/04/2019 No:2019/3-16).

## Kaynaklar

1. Erkmen O. Gıda kaynaklı tehlikeler ve güvenli gıda üretimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2010;53(3):220-35.
2. Çetin SA, Şahin B. Gıda Güvenliğinde Risk Faktörleri ve Hijyenin Önemi. Journal of Tourism and Gastronomy Studies. 2017;5(2):310-21.
3. Urazel B, Çelikal A, Karbeyaz K, Akkaya H. Gıda zehirlenmesine bağlı rapor düzenlenen adli olguların değerlendirilmesi. Dicle Med J. 2014;41(1):113-7.
4. Bütün C, Beyaztaş FY, Engin A, Büyükkayhan D, Can M. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na başvuran gıda zehirlenmesi olgularının değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2009;16(1):19-23.
5. Kudryavtseva AV, Neskorodova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(1):17-24.
6. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. Clin Immunol. 2005;114(3):284-92.
7. Williams KW, Sharma HP. Anaphylaxis and urticaria. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(1):199-219.
8. Hakan Bucak I, Tumgor G, Temiz F, Afat E, Yasemen Canöz P, Turgut M. Food insecurity: experience in a tertiary health center in Turkey. Minerva Pediatr. 2015;67(2):117-21.
9. [https://www.chp.gov.hk/files/pdf/review\\_on\\_the\\_global\\_and\\_local\\_epidemiology\\_of\\_food\\_poisoning\\_r.pdf](https://www.chp.gov.hk/files/pdf/review_on_the_global_and_local_epidemiology_of_food_poisoning_r.pdf) 15.06.2019
10. [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1083](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083) 16.06.2019
11. Yorulmaz A, Akbulut H, Yahya İ, Aktaş R, Emiroğlu HH, Peru H. Çocuk Acil Servisine Zehirlenme Nedeni ile Başvuran Olguların Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med. 2017;4:96-103.
12. Demirsoy L, Mısır D, Adak N. Topraksız Tarımda Çilek Yetiştiriciliği. ANADOLU. 2017;27(1):71-80.
13. Enkirch T, Eriksson R, Persson S, Schmid D, Aberle SW, Lof E, et al. Hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries by sequencing, Sweden and Austria, June to September 2018. Euro Surveill. 2018;23(41):1800528.
14. Bernard H, Faber M, Wilking H, Haller S, Höhle M, Schielke A, et al. Large multistate outbreak of norovirus gastroenteritis associated with frozen strawberries, Germany, 2012. Euro Surveill. 2014;19(8):20719.
15. Laidler MR, Tourdjman M, Buser GL, Hosteller T, Repp KK, Leman R, et al. Escherichia coli O157:H7 infections associated with consumption of locally grown strawberries contaminated by deer. Clin Infect Dis. 2013;57(8):1129-34.
16. Sabroe RA. Acute urticaria. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34(1):11-21.
17. Greaves MW, Sabroe RA. ABC of allergies. Allergy and the skin. I- Urticaria. BMJ. 1998;316(7138):1147-50.
18. Jarisch R, Beringer K, Hemmer W. Role of Food Allergy and Food Intolerance in Recurrent Urticaria. In: The Atopy Syndrome in the Third Millennium. Wüthrich B eds. Curr Probl Dermatol. Basel: Karger, 1999:64-73.
19. Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine Release from Mast

- Cells and Basophils. Handb Exp Pharmacol. 2017;241:121-39.
20. Giampieri F, Tulipani S, Alvarez-Suarez JM, Quiles JL, Mezzetti B, Battino M. The strawberry: composition, nutritional quality, and impact on human health. Nutrition. 2012;28(1):9-19.
21. Bystricka J, Musilova J, Trebichalsky P, Tomas J, Stanovic R, Bajcan D, et al. The relationships between content of heavy metals in soil and in strawberries. Int J Phytoremediation. 2016;18(6):553-8.
22. Karadeniz H, Birincioğlu İ, Zazoğlu S, Ketenci HÇ. The importance of the toxicological analysis of death cases caused by cyanide poisoning: A case report. J For Med. 2017;31(2):96-100.
23. Karaalp A. Zehirlenmelerde Toksikoloji Laboratuvarının Yeri. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2006;2(46):39-43.

# BT Anjiyografi ile Saptanan Arkus Aorta Tiplendirilmesi ve İskemik İnme ile Olan İlişkisi

## Aortic Arch Typing Diagnosed by CT Angiography and Its Relationship with Ischemic Stroke

Hasan BAYINDIR <sup>1</sup> , Sunay Sibel KARAYOL <sup>2</sup> , Halil AY <sup>1</sup> 

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Bir yıl içerisinde iskemik inme tanısı ile nöroloji kliniğine başvuran 379 hastanın, radyolojik görüntülerini retrospektif olarak inceleyerek arkus aorta tiplerinin ve varyasyonlarının belirlenmesi, aorta tiplerinin sıklığının tespiti ve iskemik inmenin lokalizasyonu ile olan ilişkilerini araştırmaktır.

**Materyal ve metod:** Şubat 2017-2018 tarihleri arasında nöroloji kliniğine iskemik inme tanısı ile başvuran 379 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Beyin manyetik rezonans görüntüleri (MRG), beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve karotis vertebral BT anjiyografileri incelendi. Arkus aorta tipleri, varyasyonları, sıklığı, iskemik inmenin lokalizasyonu ile olan ilişkileri belirlendi.

**Bulgular:** İskemik inme ile takip edilen ve karotis vertebral BT anjiyografi çekilen toplam 379 hastanın 219'u (%57.8) erkek, 160'ı (%42.2) kadın hastaydı. 288 hastada Tip1, 80 hastada Tip2 ve 11 hastada Tip3 arkus aorta mevcuttu. Çalışmaya katılan hastalardan 220'si ön sistem kaynaklı enfarkta, 159'u ise arka sistem kaynaklı enfarkta sahipti. Ön sistem enfaktı en çok %73,8 olarak Tip2 hastalarında vardı. Ön-arka ve sağ-sol dolaşım ayırımına göre yapılan değerlendirmede Tip1 arkuslu hastanın %30,9'unda, Tip2 arkuslu hastanın %61,2'sinde, Tip3 arkuslu hastanın %63,6'ünde sol-ön sistem kaynaklı enfarkt tespit edildi.

**Sonuç:** Tüm iskemik inmelerde ön sistem sirkülasyonu kaynaklı enfarktlar daha siktir. Arkus aorta tiplendirmesinde ise en sık Tip1 tespit edilmiştir. Ön sistem kaynaklı infarktların en sık Tip2 arkus aortada ve sol tarafı olduğu, arka sistem kaynaklı enfarktların ise daha sık Tip1 arkus aortalı hastalarda olduğu ve bu enfarktların da sağ arka sistem dolaşımında daha belirgin olarak izlendiği göze çarpmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Aortik ark, Aort tipleri, Arkus varyasyonları, İskemik inme

### Abstract

**Background:** The radiological images of 379 patients with a diagnosis of ischemic stroke who were admitted to neurology department in one year are retrospectively analyzed, to determine the types and variations of the aortic arch, frequency and its relationship with localization of ischemic stroke.

**Materials and Methods:** Retrospectively examined, the brain magnetic resonance imaging (MRI), brain computed tomography (CT) and carotid vertebral CT angiographies of 379 patients who were admitted to neurology department between february 2017 and 2018 were diagnosed with ischemic stroke. Arcus aorta types, variations, frequency and their relationship with localization of ischemic stroke were determined.

**Results:** 219 (57.8%) of the 379 cases were male and 160 (42.2%) were female patients with ischemic stroke diagnosed by carotid vertebral CT angiography. 288 patients had Type 1, 80 patients had Type 2, and 11 patients had Type 3 archus aorta. 220 of all patients had infarction originating from the anterior system and 159 had infarction originating from the posterior system. There was also type 2 cases with an anterior system rate of 73.8%. In the evaluation made according to the anterior-posterior and left-right circulation distinction, left-anterior infarct originated from 30.9% of the Type1 archus case, 61.2% of the Type2 case, and 63.6% of the Type3 case were detected.

**Conclusion:** Infarcts arising from anterior system circulation are more common in all ischemic strokes. Type 1 was the most common in the archus aorta typing. It was observed that the anterior system originated infarcts were the most common in the Type 2 archus aorta and left-sided, and the infarcts from the posterior system were more frequent in the cases with Type 1 archus aorta, and these infarcts were observed more clearly in the right posterior circulation.

**Key words:** Aortic arch, types of aorta, arcus variations, ischemic stroke.

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Öğr Üyesi Hasan Bayındır

Harran Üniversitesi Tıp fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
Osmanbey Kampüsü  
Haliliye/Şanlıurfa, Türkiye.  
Tel: 05054309147  
e-mail: h.bayindir@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:  
17.07.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
20.10.2020

DOI: 10.35440/hutfd.769032

8. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları  
Kongresi. 3-6 Mayıs 2018, Sheraton  
Çeşme Otel, İzmir'de P-026 numaralı  
e poster olarak sunulmuştur.



## Giriş

Akut iskemik inme, beyni besleyen arteriyel damarlardan birinde ani olarak gelişen tıkanıklığa bağlı olarak beyin dokusunda iskemi gelişmesine bağlı, beyin fonksiyonlarının yitilmesi ve buna bağlı olarak fokal nörolojik defisitlerle seyreden ciddi hayati tehlike oluşturan bir hastalık grubudur. İnme etyolojisinde aterosklerotik tromboemboliler başlıca nedenlerdendir. Çoğunlukla kötü prognozlu seyreden serebral hemisfer enfarktleri internal karotis arter veya proximal middle serebral arter (MCA) tıkanıklığına bağlı oluşur. İskemik inmede etyoloji, inmenin prognozunu, tedavi ve takip şeklini belirleyici bir faktördür (1). Akut iskemik inmenin başlıca tedavi prensibi kan akımının yeterli düzeyde tekrar sağlanması ve tıkanıklık bölgesindeki hipoperfüzyonun düzeltilmesidir (2).

Aortik ark'ın konjenital anomalilerinin, geleneksel olarak ilk sınıflandırması 1964 yılında James Stewart ve ark'ları tarafından tanımlanmıştır (3). Günümüzde tanısal görüntüleme metodlarında ortaya çıkan yeni gelişmelere bağlı olarak, vasküler yapıların anatomisi daha iyi anlaşılmış ve yeni tiplendirmeler yapılmıştır.

Arkus aorta üst extremite ve beyni besleyen vasküler yapıların orjini oluşturur. Yaklaşık olarak sekiz tip farklı arkus aorta tipi tanımlanmıştır. Bunlardan çoğunlukla ilk üç tip daha sıklıkla görülmektedir (4). Bu çalışmamızda 2017-2018 şubat ayları arasındaki bir yıllık dönem içinde hastanemiz nöroloji kliniğine iskemik inme tanısı ile başvuran ayaktan ya da yatarak tedavi gören 379 hastanın, çekilen beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleri, beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve karotis vertebral BT anjiyografileri retrospektif olarak incelenerek arkus aorta tiplerinin belirlenmesi, varyasyonları, arkus aorta tiplerinin sıklığının tespiti ve iskemik inme lokalizasyonu ile olan ilişkileri incelendi.

## Materyal ve Metod

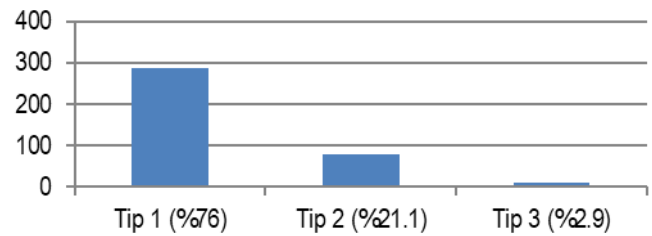
Çalışma için 07.06.2018 tarih 06 nolu oturum ve 28 nolu kararı ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. 2017-2018 şubat aylarını kapsayan bir yıl içerisinde nöroloji kliniğine iskemik inme tanısı ile başvuran, ayaktan veya yatarak tedavi edilen 379 hasta retrospektif olarak incelenmek üzere çalışmaya alındı. Dışlama kriterimiz yoktu. Hastaların ayrıntılı dosyaları incelendi. Radyolojik görüntüleri, hastane bilgi işlem sisteminde kullanılan PACS görüntüleme sistemi üzerinden değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet ve inmenin gerçekleştiği mevsim olarak kayıt altına alındı. Klinik ve radyolojik olarak iskemik inme tanısı alan hastaların beyin görüntüleri, lokalizasyon açısından çalışmaya katılan, radyoloji anabilim dalı tarafından değerlendirilerek sınıflandırıldı. Hastalara 1.5 Tesla Siemens Magnetom Symphony MR cihazı ile beyin MR ve difüzyon MR çekildi. Anterior serebral arter (ACA) ve middle serebral arter (MCA)'in beslediği frontal lob, parietal

lob ve temporal lobtaki enfarktler ön sistem (anterior) enfarktı olarak isimlendirildi. Oksipital lob, serebellum ve beyin sapında görülen enfarktler arka sistem (posterior) enfarktı olarak kayıt altına alındı. Ayrıca vasküler orjine göre değerlendirme olarak, sağ karotis arter ve sol karotis arter kaynaklı olarak gelişen iskemik inme lezyonları ön sistem (anterior sirkülasyon) enfarktı, her iki vertebral arter kaynaklı iskemik inmeler ise arka sistem (posterior sirkülasyon) enfarktı olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan hastaların karotis vertebral BT anjiyografileri GE 256 slice dual CT cihazı ile çekilmişti ve üç boyutlu rekonstrüksiyon yapılarak değerlendirildi. Arkus aortadan çıkan ana damarların çıkış sırası ve şekli göz önüne alınarak sınıflandırma yapıldı. Bu sınıflandırmada, aortik ark anomalileri ve varyasyonları Natsis ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri 8 tip olarak tanımladıkları sınıflandırma parametreleri kullanılarak yapıldı (4).

## Bulgular

Karotis vertebral BT anjiyografi çekilen toplam 379 hastanın 219'u (%57.8) erkek, 160'ı (%42.2) kadın hastaydı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $61.8 \pm 13.4$  idi. Erkeklerin yaş ortalaması  $62.7 \pm 13.1$ , kadınların yaş ortalaması  $60.5 \pm 13.8$  olarak bulundu.

288 hastada (%76) Tip1, 80 hastada (%21.1) Tip2 ve 11 hastada (%2.9) Tip3 arkus aorta mevcuttu. Çalışma popülasyonumuzda belirtilen 8 tip ile yapılan sınıflamada, ilk üç tip tespit edildi, geri kalan tiplere rastlanılmadı (Şekil 1).



Şekil 1. Arkus aorta tipleri

Çalışmaya alınan 379 hastadan 220'si (%58) ön sistem kaynaklı enfarkta, 159'u ise (%42) arka sistem kaynaklı enfarkta sahipti. Tip 1 Arkus aortası olan hastaların 154'ünde (%53.5), Tip2 arkuslu hastaların 59'unda (%73.8), Tip3 arkuslu hastaların 7'sinde (%63.6), ön sistem enfarktı vardı. Arka sistem sirkülasyon kaynaklı enfarktler da kendi içinde değerlendirildi. Tip1 arkuslu hastaların 134'ünde (%46.5), Tip2 arkuslu hastaların 21'inde (%26.8), Tip3 arkuslu hastaların ise 4'ünde (%36.4) arka sistem enfarktı mevcuttu (Tablo 1).

Toplam 379 hastanın 219'unda (%57.8) sol taraflı enfakt alanı vardı. Aortik ark tiplendirmesinde tespit edilen, 288 Tip1 arkuslu hastanın 149'unda (%51.7), 80 Tip2 hastanın 59'unda (%73.8), 11 Tip3 arkuslu hastanın tamamında (%100) sol sirkülasyon enfarktı vardı (Tablo 2).



Ön-arka ve sağ-sol sirkülasyon ayırımına göre yapılan değerlendirmede 288 Tip1 arkuslu hastanın 89'unda (%30.9), 80 Tip2 arkuslu hastanın 49'unda (%61.2), 11 Tip3 arkuslu hastanın 7'sinde (%63.6) sol ön sirkülasyon kaynaklı enfarkt tespit edildi. Ayrıca 75 Tip1 (%26) ve 11 Tip2 (%13.8) arkuslu hastada da sağ arka sirkülasyon enfarktı vardı (Tablo 3).

Tablo 1. Ön-arka dolaşım enfarktı dağılımı

	Anterior	Posterior	Toplam
Tip 1	154	134	288
	%53.5	%46.5	
Tip 2	59	21	80
	%73.8	%26.2	
Tip 3	7	4	11
	%63.6	%36.4	
Toplam	220	159	379
	%58	%42	

Tablo 2. Sağ-sol taraflı dolaşım enfarktı dağılımı

	Sağ	Sol	Toplam
Tip 1	139	149	288
	%48.3	%51.7	
Tip 2	21	59	80
	%26.2	%73.8	
Tip 3	-	11	11
	-	%100	
Toplam	160	219	379
	%42.2	%57.8	

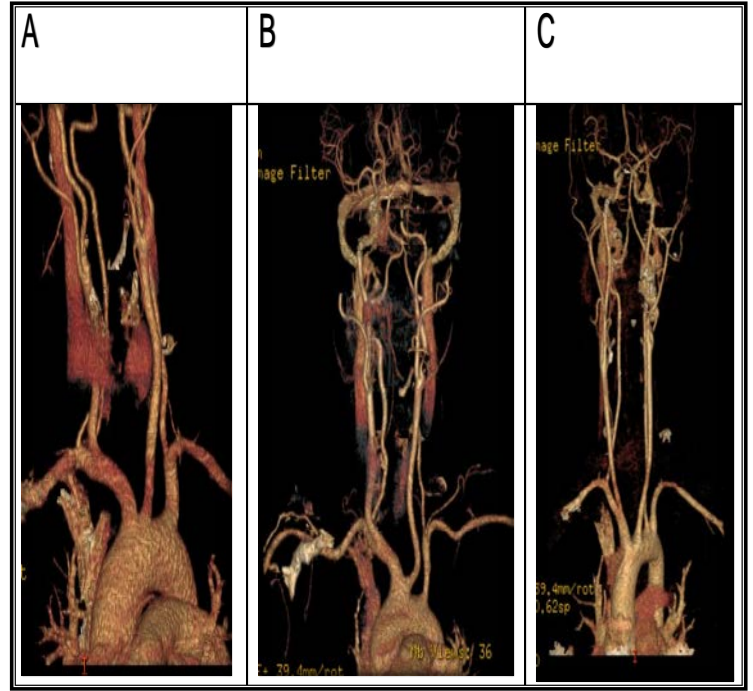
Tablo 3. Sağ- sol ve ön-arka dolaşım enfarkt sıklığının ayrı ayrı değerlendirilmesi

	Sağ anterior	Sol anterior	Sağ posterior	Sol posterior	Toplam
Tip 1	64	89	75	60	288
	%22.2	%30.9	%26	%20.8	%76
Tip 2	10	49	11	10	80
	%12.5	%61.2	%13.8	%12.5	%21.1
Tip 3	-	7	-	4	11
	-	%63.6	-	%36.4	%2.9
Toplam	74	145	86	74	379
	%19.5	%38.3	%22.7	%19.5	

379 hastanın alındığı çalışmamızda, arkus aorta tiplendirmesinde aortadan 8 dallanma tipinden en çok Tip1 (%76), sonrasında sırasıyla Tip2 (%21.1) ve Tip3 (%2.9) arkus aorta tespit edildi (Şekil 2).

Tüm iskemik inmelerde ön sistem sirkülasyon kaynaklı enfarktların daha sık olduğu görüldü. Arkus aorta tiplendirmesinde ön sistem sirkülasyon kaynaklı enfarktların en sık Tip2 arkus aortada olduğu görüldü. Ayrıca arkus aorta tiplendirmesinde arka sistem sirkülasyon kaynaklı enfarktların ise daha sık Tip1 arkus aortada olduğu ve bu enfarktların da sağ arka sistem sirkülasyonda daha belirgin olarak

izlendiği görüldü.



Şekil 2. Arkus aorta görüntüleri

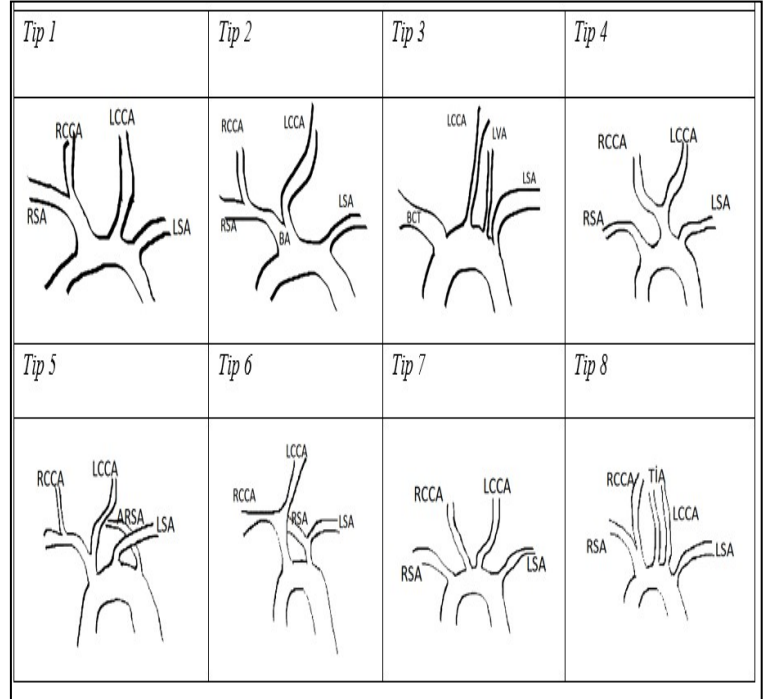
A: Tip1 arcus aorta,

B: Tip2 (bovine ark) arkus aorta,

C : Tip3 arkus aorta .

Kaynak: Kendi çalışma hastalarımızdan

Şekil 3. Arkus aorta tipleri



AA: Arkus aorta, BCT: Brakiyosefalik arter,

LCCA: Sol karotis komunis arter, LSA: Sol subklaviyen arter,

RCCA: Sağ karotis komunis, RSA: Sağ subklaviyen arter, BA: Bovine

ark, LVA: Sol vertebral arter, ARSA: Aberran sağ subklaviyen arter,

TIA: Tiroid ima arter.

KAYNAK : Rojas M ve ark.(7)'dan esinlenerek kendi çizimlerimizdir.

## Tartışma

İskemik inmelerin etyolojik nedenleri arasında arkus aorta tiplerinin bir etken olduğu ve toplum içinde ne kadar sıklıkta görüldüğü tartışılmıştır. Arkus aorta tipleri ile iskemik inmenin yerleştiği serebral lokalizasyon arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Fetal gelişim sırasında, embriyolojik olarak trunkus arterizozus ve aort kesesinden altı dal çıkar (5). Fetal gelişimin farklı evrelerinde bazı dallar kaybolur ve beşinci dalın gelişimi tamamen oluşmaz. Her iki taraftaki aort dallarının kaybı başlıca ana vasküler yapıların oluşumunu bozar. Aortik ark sol dördüncü dal tarafından oluşturulur. Sağ subklaviyen arter, sağ dördüncü aortik ark, sağ dorsal aorta ve sağ yedinci inter segmental arterden kaynaklanır. Sağ komun karotis arter (CCA), sağ üçüncü aortik ark ve sol CCA da sol üçüncü aortik arktan oluşur. Sol subklaviyen arter sol yedinci inter segmental arterden kaynaklanır. Sol vertebral arter altıncı inter segmental arter kısımlarından oluşur. Embriyonik gelişimdeki herhangi bir aksaklık veya değişiklik aortik ark varyasyonlarına neden olur (6). Arkus aorta tiplendirmeleri 1'den 8'e kadar numaralandırılan tiplerden oluşur. Literatürde benzer şekilde bizim çalışmamızda da sıklıkla görülen tiplerden olan Tip1, Tip2 ve Tip3 arkus aorta tespit edilmiştir. Bunlardan daha sıklıkla karşılaşılan Tip1 arkus aorta, normal tip olarak adlandırılmış, diğer tiplendirmeler ise varyasyon olarak değerlendirilmiştir. Tip1 arkus aortanın görülme sıklığı %71-83 oranındadır. Benzer olarak bizim çalışmamızda da %76 olarak bulunmuştur.

Tip1 arkus aortadan sırasıyla brakioyosefalik trunkus, sol karotis komunis arter ve sol subklaviyen arter çıkar. Tip2 arkus aorta ya da genel adlandırması ile 'bovine ark' aorta, brakioyosefalik trunkus ve sol karotis komunis arter birlikte arkus aortadan ortak bir dal ile, yan tarafından da sol subklaviyen arter tek başına çıkar. Literatürde Tip2 yani, bovine ark aortanın sıklığı %15-21 olarak tanımlanmıştır. Tip2 arkus aorta ikinci sıklıkta görülen arkus aorta varyasyonudur. Bizim çalışmamızda da bu oranlara benzer olarak %21.1 sıklıkta tespit edilmiştir. Tip3 arkus aortada da sırasıyla, sağ brakioyosefalik trunkus, sol karotis komunis arter, sol vertebral arter doğrudan ve sol subklaviyen arter arkus aortadan çıkar. Tip3 arkus aorta %0.16-8.2 oranında görülür. Bizim çalışmamızda Tip3 arkus aorta %2.9 oranında görülmüştür. Tip4 arkus aorta %0.8-23 gibi geniş bir aralıkta farklı oranlarda görülebilir. Tip4 arkus aortada brakioyosefalik trunkus yoktur. Sağ subklaviyen arter ve sol subklaviyen arter doğrudan arkus aortadan çıkarken, her iki karotis komunis ortak tek bir dal ile çıkar. Tip5 arkus aortada sırasıyla, her iki karotis komunis ortak tek bir dal ile çıkarken, sol subklaviyen arter ve aberran sağ subklaviyen arter ayrı olarak çıkar. Aberran sağ subklaviyen arter soldan çıkıp sağa doğru dönerek ilerler. Tip6 arkus aortada Tip5 arkus aortaya benzer şekilde her iki karotis arter ortak tek bir dal

ile, farklı olarak her iki subklaviyen arter de orta tek dal olarak, yani arkus aortadan iki trunkus halinde çıkar. Tip7 arkus aortada sırasıyla sağ subklaviyen arter, sağ karotis komunis, sol karotis komunis ve sol subklaviyen arter ayrı ayrı çıkar. Tip8 arkus aortadan da brakioyosefalik trunkus, tiroid ima arter, sol karotis komunis ve sol subklaviyen arter çıkar (4,7) (Şekil 3).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde en sık görülen ilk üç tip olan Tip1, Tip2 ve Tip3 arkus aorta görülmüştür. Bunlar içinde en sık olarak %76 oranında Tip1 arkus aorta bulunmuştur. Geriye kalan Tip4, Tip5, Tip6, Tip7 ve Tip8 arkus aorta tespit edilmemiştir.

Bovine ark aorta, sol CCA'nın brakioyosefalik arter ile ortak bir gövdeden ortaya çıktığı durumda tanımlanır (8). Almanya'da 2019 yılında Tip2 bovine ark aortalı hastalarda yapılan çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmış ve aortada, bovine arka bağlı oluşan kan akımı akış özelliği değişikliğine bağlı olarak, %25.7 görülme sıklığı ile Tip2 bovine arklı hastalarda daha sık iskemik inme görüldüğü bildirilmiştir (9). Bovine ark aortalı kişilerde aort disseksiyonu da benzer şekilde daha sıkça görülmekte ve buna bağlı iskemik inme sıklığında artış olmaktadır (10).

Bizim çalışmamızda da arkus aorta tiplerinin iskemik inme ile olan birlikteliği araştırılmış. En çok ön sistem sirkülasyonlu enfarktler tespit edilmiş. Tip2 arkuslu olguların %73.8'inde, Tip3 olguların %63.6'sında ve Tip1 olguların %53.5'inde ön sistem sirkülasyonlu enfarktler görülmüştür. Tipler arasında yapılan değerlendirmede anatomik özelliklere bağlı olarak literatüre benzer, Tip2 bovine ark'lı arkus aortalı olgularda, iskemik inmenin daha belirgin olarak ön sistem sirkülasyona bağlı olarak geliştiği görülmüştür.

Yine anatomik yapılarla bağlı olarak Tip3 arkus aortalı olguların tamamı sol karotis komunis ve sol vertebral arter kaynaklı iskemik inmeye neden olduğu görülmüştür. İlgili çekici olarak Tip3 arkus aortalı olgularda hiç sağ taraflı enfarkt tespit edilmemiştir.

Her iki karotis komunis arter (anterior sirkülasyon) ve her iki vertebral arter (posterior sirkülasyon) tek tek değerlendirildiğinde, Tip2 arkus aortalı olgularda %61.2 oranında sol anterior (sol karotis komunis) sirkülasyonlu enfarkt olduğu tespit edilmiştir.

Posterior sirkülasyonlu enfarktler da taraf ayrımı açısından değerlendirilmiş ve sağ posterior sirkülasyon (%22.7) enfarkt oranları, sola göre (%19.5) daha yüksek oranda bulunmuştur.

Anterior sirkülasyon enfarktleri tüm olgular içinde değerlendirilmiş sol anterior %38.3 oranında, sağ anterior %19.5 oranında bulunmuş. Sol anterior sirkülasyonlu enfarktlerin daha çok olduğu görülmüştür.

Tüm bu anatomik sınıflandırma ve iskemik inme lokalizasyonları birlikte değerlendirildiğinde, vasküler yapıların arkus aortadan çıkış sırası ve şekli göz önünde bulundurulurken, vasküler yatak içindeki kan akım hızının, damar duvar yapısı içinde plak oluşumuna, etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, retrospektif bir çalışma olması ve bu nedenle vasküler yapılarıdaki akım basınçlarının ölçüle-memesidir. Bu çalışma, arkus aorta varyasyonlarının iske-mik inmede etyolojik faktör olarak değerlendirilmesini ince-lemek isteyen ileriki çalışmalara fikir vermesi açısından paylaşılmıştır.


**Etik onam:** Çalışma için 07.06.2018 tarih 06 nolu oturum ve 28 nolu kararı ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

### Kaynaklar

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.
2. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein R. Acute Stroke Intervention A Systematic Review. JAMA. 2015;313(14):1451-62
3. Li S, Wena H, Liang M, Luo D, Qin Y, Liao Y et al. Congenital abnormalities of the aortic arch: revisiting the 1964 Stewart classification. Cardiovascular Pathology. 2019;39:38-50.
4. Natsis K, Tsiouridis I, Didagelos M, Fillipidis A, Vlassis K, Tsikaras P. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch in 633 anigraphies: clinical significance and literature review. Surg Radiol Anat. 2009;31(5):319-23.
5. Kellenberger CJ. Aortic arch malformations. Pediatr Radiol. 2010;40:876-84.
6. Kondori BJ, Asadi MH, Rahimian E, Tahsini MR. Anatomical Variations in Aortic Arch Branching Pattern. Arch Iran Med. 2016;19(1):72-74
7. Rojas M, Muete W, Quijano Y. Anatomical variations of the aortic arch in a sample of Colombian population. Rev. Fav. Med. 2017;65(1):49-54.
8. Han J, Xiang H, Ridley WE, Ridley LJ. Bovine aortic arch. Journal of medical imaging and radiation oncology. 2018;62(1):20-21.
9. Syperek A, Angermaier A, Kromrey ML, Hosten N, Kirsch M. The so-called "bovine aortic arch": a possible biomarker for embolic strokes? Neuroradiology. 2019;61(10):1165-72.
10. Dumfarth J, Peterss S, Kofler M, Plaikner M, Ziganshin BA, Schachner T et al. In DeBakey Type I Aortic Dissection, Bovine Aortic Arch Is Associated With Arch Tears and Stroke. The annals of thoracic surgery. 2017;104(6):2001-08.

## Adıyaman İlinde Behçet Hastalığı: 150 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi

## Behçet's Disease in Adıyaman Province : Retrospective Evaluation of 150 Patients

Orhan ZENGİN<sup>1</sup> 

1 Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Gaziantep, TÜRKİYE

## Öz.

**Amaç:** Behçet hastalığı kronik sistemik bir vaskülitir. Çeşitli etnik ve bölgesel gruplarda prevalans ve klinik bulgular farklılık göstermektedir. Çalışmamızın amacı ülkemiz için endemik olan Behçet hastalığının, Güneydoğu Anadolu bölgesinde yer alan Adıyaman ilindeki verilerini sunmaktır.

**Materyal ve metod:** Romatoloji kliniğinde takipli Uluslararası Çalışma Grupları Tanı Kriterlerine (İSG) göre (1990) kriterlerine göre tanı konulmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak klinik ve demografik özellikler kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 90'ı (%60) erkek, 60'ı (%40) kadın 150 hasta dahil edildi. Ortalama yaş  $37,76 \pm 9,09$  idi. Klinik bulgularda oral aft %100, genital ülser 82 (%59,4), göz tutulumu 47 (%35,6), cilt bulguları 34 (%26) ve vasküler tutulum 16 (%12,3) mevcuttu. Genital ülser kadınlarda, göz tutulumu ve cilt bulguları erkeklerde daha sık oranda görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla  $p=0,543$ ,  $p=0,233$ ,  $p=0,066$ ). Vasküler tutulum ise istatistiksel olarak anlamlı oranda erkeklerde daha fazla mevcut idi ( $p=0,048$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda hastalarda en sık görülen bulgu mukokutanöz lezyonlardır. Ülkemiz verilerinde genç erkeklerde hastalığın daha ağır seyrettiği gözlenmiştir. Çalışmamızda vasküler tutulumun erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olması, erkeklerde prognozun daha kötü olmasını açıklayabilir. Sonuç olarak çalışmamızın verileri Behçet hastalığının Güneydoğu'da, ülkemizdeki diğer bölgelerden bildirilen çalışmalara benzer klinik özellikler gösterdiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, Epidemiyoloji, Türkiye

## Abstract

**Background:** Behçet's disease is a chronic systemic vasculitis. The prevalence and clinical findings differ among various ethnic and regional groups. Our study aims to present the data of Behçet's disease, which is endemic in our country, in Adıyaman province of Southeastern Anatolia.

**Materials and Methods:** The clinical and demographic characteristics of the patients were retrospectively evaluated according to the criteria of the International Study Group (1990) and followed in the rheumatology clinic.

**Results:** Our study included a total of 150 patients, including 90 (60%) males, and 60 (40%) females. The mean age was  $37.76 \pm 9.09$  years. Clinical findings included oral aphthae (100%); genital ulcers, 82 (59.4%); eye involvement, 47 (35.6%); skin findings, 34 (26%); and vascular involvement, 16 (12.3%). Although genital ulcers were more common in women and eye involvement and skin findings were more common in men, there was no statistically significant difference ( $p = 0.543$ ,  $p = 0.233$ , and  $p = 0.066$ , respectively). Vascular involvement was significantly higher in men ( $p = 0.048$ ).

**Conclusion:** The most common finding in our study is mucocutaneous lesions. In our country's data, it was observed that Behçet's disease was more severe in young men. In our study, the fact that vascular involvement was significantly higher in men might explain the poor prognosis in men. As a result, our results suggest that Behçet's disease in the Southeast has similar clinical features as those reported from other regions in our country.

**Key words:** Behçet's disease, Epidemiology, Turkey

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Orhan ZENGİN

Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Gazi Muhtar Paşa Blv. No:37, 27090 Şehitkamil/Gaziantep, Türkiye.  
Tel: +90 342 324 11 11  
Faks: +90 342 324 16 17

e-mail: drorhanzengin@gmail.com

**Geliş tarihi / Received:**  
10.06.2020**Kabul tarihi / Accepted:**  
09.09.2020

DOI: 10.35440/hutfd.750305

*Bu çalışma 6 Haziran 2020'de Burdur Mehmet Akif Ersoy üniversitesinin düzenlediği 3. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.*

## Giriş

Behçet hastalığı (BH), ataklarla seyreden, kronik sistemik bir hastalıktır (1). Hastalık ilk kez 1937 yılında Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (2). BH patogenezinde genetik olarak yatkın kişilerde, viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya oto antijenlerle tetiklenen düzensiz bir immün yanıt olduğu düşünülmektedir (3,4).

Behçet hastalığında başta cilt ve mukoza tutulumu olmakla birlikte ek olarak göz, vasküler, eklem, nörolojik, gastrointestinal sistem tutulumları gösterebilmektedir. BH tüm dünyada görülmektedir ancak tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerde daha sıktır. Prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülke ise Türkiye'dir (5,6). BH tanısı klinik kriterler temel alınarak konulur. Tanıda en çok uluslararası çalışma grubu (İSG) kriterleri kullanılır (7).

Behçet klinik bulguları etnik köken ve çevresel faktörlerden oldukça fazla etkilenmektedir. Farklı ülkelerde ve bölgelerde değişen oranlarda sistemik tutulumlar bildirilmiştir. Biz de bu çalışmada Adıyaman şehrinde BH tanısıyla takip edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin ortaya konarak, ülkemiz ve dünya verileriyle kıyaslanmasını amaçladık.

## Materyal ve Metod

Bu çalışmada, romatoloji polikliniğinde takipli Uluslararası Çalışma Grupları Tanı Kriterlerine (İSG) göre BH tanısı konmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. İSG'ye göre (1990): Oral aftöz ülserlere ek olarak (12 ayda en az 3 defa herhangi bir şekil, boyut ve sayıda) aşağıdaki 4 majör belirtilerden az 2 tanesi:

1. Genital ülserler
2. Deri lezyonları (Papülo-püstüller, folikülit, eritema nodozum, kortikosteroidlere bağlı olmayan ergenlik sonrası dönemdeki akne)
3. Göz enflamasyonları (İritis, üveitis, retinal vaskülit, vitritis)
4. Paterji reaksiyonu bulunmalıdır (7).

Çalışmaya 18 yaş üstü tüm hastalar alındı ve çalışmaya toplam 150 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki yaşları, klinik bulguları, paterji testi, HLA-B51 pozitifliği, aile öyküsü, tanı aldıktan sonraki tedaviler ile tedavi yanıtları, ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Hastalar organ tutulumuna göre; mukokütanöz, oküler, vasküler, enteral ve nörobeçet olmak üzere alt gruplara ayrıldı.

Çalışma için etik kurulu onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik kurulundan 2018/8-1 nolu karar ile alınmıştır.

**İstatistiksel analizler** SPSS versiyon 20 yazılımı ile yapıldı. Değişkenler ile normal dağılım arasındaki ilişki analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı veriler ortalama ve standart sapma veya sayı (%) olarak verilmiştir. Gruplar arası değerler karşılaştırılmasında

Ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya toplam 150 hasta dahil edildi. Hastaların 90'ı (%60) erkek, 60'ı (%40) kadındı. Ortalama yaş  $37,76 \pm 9,09$  idi. İlk semptomdan tanı almalarına kadar geçen süre (tanıda gecikme süresi) ortalama  $2,99 \pm 1,26$  yıldır. Behçet hastalığı tanısını alma yaşı ortalaması ise  $33,01 \pm 6,41$  idi. HLA B51 hastaların 55'inde çalışılmıştı, 20 hastada (%36,4) pozitifti. Ailesinde Behçet hastası olanların oranı %6,6 idi ( $n=10$ ) (Tablo 1).

Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde oral aft %100 ile en sık bulguydu. Oral aftı sırasıyla genital ülser 82 (%59,4), göz tutulumu 47 (%35,6), cilt bulguları 34 (%26) (%11,5 eritema nodozum, %14,5 psödofolikülit), artrit 33 (%24,8), vasküler tutulum 16 (%12,3) ve nörolojik tutulum 5 (%3,8) izlenmekteydi. En az gastrointestinal tutulum mevcuttu 1 (%0,8). Hastaların 104'üne paterji yapılmıştı ve 26'sında (%25) pozitif idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Hastalar (n=150)
Yaş	$37,76 \pm 9,09$
Cinsiyet	
Erkek	90 (%60)
Kadın	60 (%40)
Tanı yaşı	$33,01 \pm 6,41$
Tanıda gecikme süresi (yıl)	$2,99 \pm 1,26$
Ailede behçet öyküsü	10 (%6,6)
HLA B51 pozitifliği	20 (%36,4)
Oral aft	150 (%100)
Genital aft	82 (%59,4)
Göz tutulumu	47 (%35,6)
Eritema nodozum ve/veya psödofolikülit	34 (%26)
Artrit	33 (%24,8)
Vasküler tutulum	16 (%12,3)
Nörolojik tutulum	5 (%3,8)
Gastrointestinal tutulum	1 (%0,8)
Paterji pozitifliği	26 (%25)

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma veya sayı (%) olarak verilmiştir.

Tedavide ilaçlardan en fazla kullanılanı 114 hasta (%88,4) kolşisin idi. Onu sırasıyla 62 (%48,1) azatioprin, steroid 62 (%48,1), 12 (%9,3) siklosporin, 9 (%7) interferon-alfa, 5 (%3,9) metotreksat, 5 (%3,9) varfarin, 4 (%3,1) siklofosfamid, 3 (%2,3) adalimumab, 2 (%1,6) asetilsalisilik asit, 2 (%1,6) infliksimab, 2 (%1,6) sülfasalazin izlenmekteydi.

Kolşisin tedavisi alan hastalarda ishal en sık görülen yan

etki idi. Steroid kullanan hastalarda GIS yakınmaları, kilo alımı, akne yakınmaları (%13) gözlemlenmiştir. Steroid alan 3 (%2,3) hastada avasküler nekroz gelişmişti. Hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, HLA B51 pozitifliği, artrit sıklığı, nörolojik tutulum ve paterji pozitifliği benzerdi. Genital ülser kadınlarda, göz tutulumu ve cilt bulguları (eritema nodozum ve psödofollikülit) erkeklerde daha sık oranda görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,543, p=0,233, p=0,066). Vasküler tutulum ise istatistiksel olarak anlamlı oranda erkeklerde daha fazla mevcut idi (p= 0,048) (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyete göre hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Erkek (n=90)	Kadın (n=60)	p değeri
Yaş	37,74 ± 9,35	37,78 ± 8,75	0,293
Tanı yaşı	33,52 ± 6,59	32,28 ± 6,13	0,299
Tanıda gecikme süresi (yıl)	3,23 ± 1,50	2,67 ± 0,76	0,307
HLA B51 pozitifliği	14 (%37,8)	6 (%33,0)	0,110
Oral aft	90 (%100)	60 (%100)	0,184
Genital aft	47 (%57,3)	35 (%62,5)	0,543
Göz tutulumu	31 (%39,7)	16 (%29,6)	0,233
Eritema nodozum ve/veya psödofollikülit	24 (%29,9)	11 (%20,4)	0,066
Artrit	19 (%24,7)	14 (%25)	0,966
Vasküler tutulum	13 (%17,1)	3 (%5,6)	0,048*
Nörolojik tutulum	3 (%5,7)	2 (%2,6)	0,547
Paterji pozitifliği	17 (%25,8)	9 (%23,7)	0,814

Değerler ortalama ± standart sapma veya sayı (%) olarak verilmiştir. \*p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Tartışma

Behçet Hastalığı kronik seyirli, vaskülit temelli inflamatuvar bir hastalıktır. Çeşitli etnik ve bölgesel gruplarda BH'nın prevalansı ve klinik bulguları farklılık göstermektedir (8,9). Bu çalışmanın amacı ülkemiz için endemik olan Behçet hastalığının, Güneydoğu Anadolu bölgesinde yer alan bir ilin verilerini sunmaktır.

Hastalık 20-40 yaş arası genç erişkinlerde daha sıklıkla görülmektedir. BH başlangıç yaşı çoğunlukla 24,7 ile 35,2 arası bildirilmiştir (10,11). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı 33,01 ± 6,41 idi. Ortalama tanıda gecikme süresi 2,99 ± 1,26 yıl idi. Hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında tanı yaşı ve tanıda gecikme süresi açısından anlamlı farklılık yoktu.

BH tüm dünyada görülmele Türkiye, İran ve Uzak Doğu ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkelerdir. Ülkemizde Behçet'le ilgili yapılan çalışmalarda prevalans çeşitli bölgelerde 8-42/10000 arasında bulunmuştur (8,12). Oral

%92-100 ve genital ülserler %57-93 tüm ülkelerde hastalığın en sık görülen klinik özellikleridir. Ülkemizde genital ülser sıklığı %70,2- %88,2 olarak bildirilmiştir (7,13). Bizim çalışmamızda oral aft oranı %100 iken genital aft %59,4 oranında bulunmuş olup önceki çalışmalara benzerdir. Cilt lezyonlarından en sıkı görülenleri başlıca eritema nodozum ve papülopüstüler/akneiform lezyonlardır. Papülopüstüler lezyonları aknedden ayırmak zordur ve vücudun herhangi bir yerinde olabilirler (14). Ülkemizdeki yapılan çalışmalarda papülopüstüler döküntüler %55,4-%59,5 oranında bildirilmiştir. Eritema nodozum ise Türkiye verilerinde %44,2-45,5 arasında bildirilmiştir (2,15). Bu çalışmada eritema nodozum sıklığı %11,5, papülopüstüler lezyonlar %14,5 oranında saptandı ki bu değerler ülkemiz verilerine göre düşük görünmektedir.

Behçet'in klasik tutulum yerlerinde olan göz tutulumu Ortadoğu'da %28,9-76 ve Avrupa'da %35-92 oranında bildirilmiştir. Göz tutulumunda en sık şekli olan Behçet üveiti genellikle 3. dekatta başlar ve erkeklerde daha siktir (13,16). Bizim çalışmamızda da bu verilere uyumlu şekilde göz tutulumu hastaların %35,6'inde tespit edilmiştir.

Behçet'te kas iskelet sistemi tutulumu ana klinik özelliklerden biridir. Artrit genellikle intermitan, non-eroziv ve monoartikülerdir. Eklem tutulumu farklı ülkelerde %40-70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (17-19). Mevcut çalışmada artrit sıklığı %24,8 gibi azımsanmayacak oranda bulunmuştur. Bu sonuç bize Behçet kliniğinde klasik tutulumların yanında artritin de göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Vasküler tutulum Behçet'te morbidite ve mortalitenin majör nedenlerindedir. Literatürde çalışmalarda %1,8-%57,1 arasında değişen oranlarda vasküler tutulum bildirilmiştir. Daha önce yapılan Ortadoğu kökenli çalışmalarda %17-%40, Uzak Doğu ülkelerinde %1,8-%11 oranlarında değişmektedir (20,21). Bizim çalışmamızda olguların 16'sında (%12,3) vasküler tutulum mevcuttu. Bu veri, Ortadoğu ülkeleri ile benzerlik gösteriyordu. BH'da tanı kriterlerinden olan nörolojik tutulum hastalığın en ciddi klinik tablolardan biridir. Literatürde tutulum sıklığı oldukça değişken oranlarda bildirilmiştir. Türkiye verilerinde bu oran yaklaşık %5-%7 arasındadır (22). Bizim çalışmamızdaki oran %3,8'dir. Bu sonuç daha önceki Türkiye çalışmaları olduğu gibi diğer ülke verilerine göre düşük orandadır.

BH'da klinik bulgular cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda kadınlarda genital ülser ve eritema nodozum daha fazla iken, erkeklerde papülopüstüler lezyonlar, tromboflebit, oküler, nörolojik, pulmoner ve vasküler tutulum daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca genç erkeklerde hastalığın daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (2,23,24). Bu çalışmada erkek hasta sıklığı (%60) kadınlardan (%40) fazlaydı. Hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında artrit sıklığı, nörolojik tutulum ve paterji pozitifliği benzerdi. Genital ülser kadınlarda, göz



tutulumu ve cilt bulguları erkeklerde daha sık oranda görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Vasküler tutulum ise istatistiksel olarak anlamlı oranda erkeklerde daha fazla mevcut idi ( $p=0,048$ ). Vasküler tutulumun kadınlara nazaran erkeklerde fazla olması erkeklerde prognozun daha kötü olmasını açıklayabilir.

Bu çalışmada Adıyaman'da romatoloji kliniğinde izlenmiş hastaların demografik ve klinik bulguları sunulmuştur. Olgularımızda mukokutanöz bulguların ön planda olduğu, bunun yanında önemli ölçüde göz tutulumu, eklem tutulumu ve vasküler tutulum olduğu görülmüştür. Bu bulgular Behçet'in Güneydoğu'da, ülkemizdeki diğer bölgelerden bildirilen çalışmalarla benzer klinik özellikler gösterdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta sayısının az olması dışında HLA-B51 ve paterji gibi testlerin her hastaya yapılmamış olması kısıtlılık olarak düşünülebilir. Ayrıca daha uzun takip süreli hasta verileri prognoz ve tedavi yanıtları açısından daha yol gösterici olabilir.

**Etik onam:** Çalışma için etik kurulu onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik kurulundan 2018/8-1 nolu karar ile alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(9):1903-22.
2. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):346-51.
3. Alpsoy E. Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2003;37(2):92-9.
4. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı; Etyopatogeneizde Yeni Kavramlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3(9):8-14.
5. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):803-6.
6. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60-76.
7. International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
8. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):297-350.
9. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1(25):3-9.
10. Hegab S, Mutava S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clin Immunol*. 2000;96(3):174-86.
11. Bang DS, Oh SH, Lee KH, Lee ES, Lee SN. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *J Korean Med Sci*. 2003;18(2):231-5.
12. Karıncaoğlu Y, Coskun BK, Seyhan M, Aki T. Demographical and clinical characteristics of Behçet's disease patients in Malatya and Elazığ. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2005;15(2):65-70.
13. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behçet's disease in Middle East. *Clin Dermatol*. 1999;17(2): 209-23.
14. Yazıcı H, Hekim N, Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A, Öz F et al. Sex factors in Behçet's syndrome. International Conference of Behçet's Disease, London. 1986;103:205-6.
15. Alpsoy E, Dönmez L, Önder M, Günastı S, Usta A, Karıncaoğlu Y.

Clinical course of Behçet's disease in 661 cases: a multicenter study. *Br J Dermatol*. 2007;157(5): 901-6.

16. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997;38(6): 411-22.

17. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):505-15.

18. Kim HA, Choi K W, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheum*. 1997;26(2):125-9.

19. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ. Joints manifestations in Behçet's disease: A review of 340 cases. *Rev Rheum*. 1998;65(5):299-307.

20. Bang D, Lee J, Lee E, S Lee, J S Choi, Y K Kim et al. Epidemiological and clinical survey of Behçet's disease in Korea: the first multicenter study. *J Korean Med. Sci* 2001;16(5):615-8.

21. El Menyawi MM, Raslan HM, Edrees A. Clinical features of Behçet's disease in Egypt. *Rheumatol Int*. 2009;29(6):641-6.







22. Akman-Demir G. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Turkderm*. 2009;43(2):61-4.

23. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, S Yurdakul, Y Ozyazgan, H Ozdogan et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(6):783-9.

24. Balta I, Akbay G, Kalkan G, Eksioğlu M. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2014;53(5):564-9.

## Assessment of Mean Platelet Volume in Acromegaly And Its Relation With The Treatment

### Akromegalide Ortalama Trombosit Volümünün Değerlendirilmesi ve Tedavi ile İlişkisi

Özlem Zeynep AKYAY<sup>1</sup> , Alev SELEK<sup>2</sup> , Adnan BATMAN<sup>3</sup> , Berrin ÇETINARSLAN<sup>2</sup> , Zeynep CANTÜRK<sup>2</sup> , İlhan TARKUN<sup>4</sup> 

1 Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Education and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, Şanlıurfa, Turkey

2 Kocaeli University School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Kocaeli, Turkey

3 Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, İstanbul, Turkey

4 Anadolu Medical Center, Department of Endocrinology and Metabolism, Kocaeli, Turkey

#### Abstract

**Background:** Mean platelet volume (MPV) is an independent risk factor of atherosclerosis and thrombotic events. We aimed this study evaluates the levels of MPV in acromegalic patients and its relationship with treatment.

**Materials and Methods:** In this study, we examined the levels of MPV in acromegalic patients before and after treatment and also at two years of remission. The results were also compared with a control group. A total of 80 patients treated at our clinic with the diagnosis of acromegaly age- and gender-matched nonacromegalic controls were reviewed retrospectively. Preoperative and postoperative MPV values as well as MPV values two years after controlling disease in patients with medical treatment were compared.

**Results:** MPV values were significantly higher in both the diabetic and non-diabetic acromegaly patients compared with the control subjects ( $p=0,02$ ). Postoperative MPV values were significantly reduced compared to preoperative values in patients cured after surgery ( $p=0,001$ ). Patients who achieved disease control with medical therapy after failure of surgical intervention demonstrated MPV values similar to those reported in patients cured with, even after two years from surgery ( $p=0,001$ ).

**Conclusions:** Our findings suggested that MPV would be a beneficial marker for atherosclerosis and inflammation in patients with acromegaly.

**Key Words:** Acromegaly, Atherosclerosis, Inflammation, Mean Platelet Volume

#### Öz.

**Amaç:** Ortalama trombosit volümü (MPV) ateroskleroz ve trombotik olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmamızda akromegalik hastalarda MPV düzeyini ve tedavi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda akromegali hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve remisyondan 2 yıl sonraki MPV düzeylerini değerlendirdik. Ayrıca sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırdık. Kliniğimizde takipli 80 akromegali hastası yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol grubu ile retrospektif olarak kıyaslandı. Preoperatif ve postoperatif MPV değerleri ile medikal tedavi alan hastalarda hastalık kontrolünden iki yıl sonraki MPV değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Diyabetik ve non-diyabetik akromegali hastalarında MPV düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ( $p=0,02$ ). Postoperatif kür sağlananlarda postoperatif MPV preoperatif MPV'ye göre anlamlı oranda düşüktü ( $p=0,001$ ). Cerrahi tedavi başarısızlığından sonra medikal tedavi ile hastalık kontrolü sağlananlarda MPV düzeyi cerrahi ile kür sağlananlarla ameliyattan iki yıl sonra bile benzerdi ( $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız, MPV'nin akromegali hastalarında ateroskleroz ve inflamasyon için yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akromegali, Ateroskleroz, İnflamasyon, Ortalama trombosit volümü

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Özlem Zeynep AKYAY

Department of Endocrinology and  
Methabolism,  
Şanlıurfa Mehmet Akif İnan  
Education and Research Hospital,  
Esentepe, Şanlıurfa, Turkey

E-mail:  
ozlemzeynepakyay@gmail.com  
Tel: +90 505 6151942

**Geliş tarihi / Received:**  
22.06.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
23.10.2020

DOI: 10.35440/hutfd.756424

## Introduction

Acromegaly is a rare condition caused by a pituitary adenoma that secretes growth hormone. Acromegaly has an estimated prevalence of around 60 per million and an annual incidence of 3-4 per million (1,2) Mortality among acromegaly patients is higher compared to the general population related to increased cardiovascular and cerebrovascular disorders. Cardiovascular causes are considered to be responsible for 60% of mortality in acromegaly (3). Glucose intolerance is observed in 29% - 45% of acromegalic patients, diabetes mellitus in 20%, hypertriglyceridemia in 19% - 40%, and hypertension in 20%, all more common than the general population (4,5). Although the presence of these factors contributes to the increase in cardiovascular risk, it is thought that, increased cardiovascular risk might not only be due to these risk factors (6). Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) are also believed to contribute to an increase in the risk of coronary artery disease and cardiovascular mortality due to their direct effects on endothelium (7) but the data in this regard are controversial.

Platelets play pivotal role in atherosclerosis and blood clotting (8,9). MPV is an indicator of platelet volume and activity. Larger platelets are younger, more reactive and hence they contain denser granules, secrete more serotonin and  $\beta$ -thromboglobulin and produce more thromboxane A<sub>2</sub> than smaller platelets. All these biochemical agents may be responsible for MPV elevation during ischemia and atherosclerosis and rapid consumption of small platelets and production of new larger platelets may be associated with increased MPV (10,11). Therefore, higher MPV levels would predict atherosclerosis and ischemia. MPV is an independent risk factor for atherothrombosis (12). Several studies have shown that increased MPV is also an independent risk factor for myocardial infarction, cerebral ischemia and transient ischemic attacks (13).

There are several platelet activation markers that contribute to atherosclerosis. Most of the markers in use today are expensive and time-consuming to measure, requiring special education and larger samples (14,15) MPV is easily determined as a part of routine complete blood count at a relatively low cost (10).

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating MPV levels in acromegaly patients with long term follow up after treatment

## Materials and Methods

Eighty acromegalic patients and 65 healthy subjects (matched for age, gender and presence of diabetes mellitus) as a control group were evaluated retrospectively. Demographic, laboratory and treatment details of all patients were reviewed from a prospectively designed database. Exclusion criteria are as follows: known congenital or acquired platelet disease, abnormal platelet count, active

infection, haematologic or chronic inflammatory diseases, pregnancy and those receiving anticoagulant and/or anti-aggregant treatments. Diagnosis of acromegaly in suspected population was made by laboratory values including, GH > 1  $\mu$ g/L, higher IGF-1 levels adjusted for age and gender and GH > 1  $\mu$ g/L after 75 gr oral glucose tolerance test (OGTT). Remission at 6th month was accepted as GH < 0.4ng/ml at baseline or after OGTT and IGF-1 between normal range adjusted for age and gender (16). Initially, MPV data of patients and controls were assessed and compared. In both groups hemoglobin A1c (HbA1c) levels and their relationship with MPV were determined. Secondly, Preoperative and 6th month postoperative MPV values, MPV values during medical treatment if cure was not achieved with surgery and also MPV values at two years follow up were evaluated and compared. Serum GH was assessed by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) (hGH kit, Architect c8000 Chemistry Analyzer, Abbott Diagnostics, IL,USA). Serum total IGF-1 was assessed by immunometric chemiluminescence assay (IMMULITE 2000, SIEMENS, USA). MPV was measured from EDTA-K2 (3.6 mg) anticoagulated whole blood within 2 hours of collection. . These blood samples were analyzed with an automatic blood counter (sysmex XE-2100 , japan coefficient of variation%3). The expected values for MPV in our laboratory range from 6 to 11 fl

This study was approved by the local ethics committee of our hospital (KOÜ KAEK 2015/176)

Statistical analyses were performed using SPSS 17.0 software. (indicate the source and year released) The data were first analyzed for normality using Kolmogorov-Smirnov tests. Nonparametric tests were employed when the distribution of the data was not normal. Variables were also evaluated with Pearson's and exact  $\chi^2$  tests. A P value <0.05 was considered statistically significant.

## Results

Mean age of patients and control group was 46 and 48 years, respectively, without statistical significance (p=0.240). 47% of acromegaly group (n=38) and 48% of the control group (n=31) were female (p =0,320). Diabetes mellitus was diagnosed in 24 (30 %) acromegalic patients and in 23 (35%) control subjects (p=0.143). Also the mean HbA1c levels were similar in two groups (p=0.640). Forty-one patients (51%) were surgically cured; 30 patients (38%) were cured after surgery with somatostatin analog treatment. The remaining 9 patients (11%) had uncontrolled disease.

Preoperative mean MPV values were significantly higher in both diabetic (8,50 $\pm$  1,40) and non-diabetic (8,60 $\pm$  0,78) acromegaly patients compared with the control subjects (7,6 $\pm$  1,5 in diabetics, 7,8 $\pm$  0,9 in nondiabetics) (p=0,02) (Table 1).

**Table 1.** Comparison of demographic data and MPV values between groups

	Acromegaly (n=80)		Control (n=65)		P Value
Gender (women/men)	38/42		31/34		0,320
Age (years)	46 ± 11		48 ± 11		0,240
Preoperative MPV (fl)	8,62 ± 1,48		7,77 ± 0,85		0,001
HbA1c % (for diabetics)	7,1 ± 2,8		6,9 ± 1,1		0,640
	DM	nonDM	DM	nonDM	
Preoperative MPV	8,50 ± 1,40	8,68 ± 0,78	7,65 ± 1,50	7,83 ± 0,90	0,02 *

DM: Diabetes mellitus, nonDM: non diabetes mellitus

\*There is no significant differences between DM and non-DM groups

The MPV values were significantly lower compared with preoperative values in patients who were completely cured after surgery (7,50 ± 1,02 versus 8,52 ± 1,46 and p=0,001). Patients who achieved disease control with medical therapy after the failure of surgical intervention demonstrated decreased mean MPV values similar to that reported in patients cured with surgery (8,66 ± 1,56 versus 8,02 ± 1,36 and p=0,001) (Table 2) There was no correlation between HbA1c and MPV values (p=0,06, r:0.251). Also no correlation was observed between MPV values and IGF-1 (P=0,838 r=0,024).

**Table 2.** Evaluation of MPV values of acromegaly patients according to treatment modalities.

	Preoperative MPV	Postoperative MPV	MPV after-surgery + medical treatment	P value
Entire group (n:80)	8,62 ± 1,48	8,10 ± 1,50	7,50 ± 1,90	0,001*
Surgical cure (n=41)	8,52 ± 1,46	7,50 ± 1,02	-	0,001*
Controlled disease (surgery + medical) (n:30)	8,66 ± 1,56	8,02 ± 1,36	7,38 ± 1,03	0,001
uncontrolled disease (surgery + medical) (n:9)	8,26 ± 0,86	8,05 ± 0,8	7,38 ± 0,63	0,64-0,32 Respectively

\*There is significant differences between all MPV values

In patients with postoperative complete cure mean MPV value following at least 2 years postoperatively was decreased compared to the levels at 6th month but the difference was not significant (p=0,059). The mean MPV level 2 years after remission in patients with medical treatment (7,30 ± 1,01) was also decreased significantly compared to the levels at 6th month after remission (p=0,005). (Table 3).

## Discussion

In this study we found that MPV values were significantly higher in acromegalic group than in the control group. Also,

there was significant decrease in MPV values in acromegalic patients whose disease was adequately controlled by surgical and medical treatments.

**Table 3.** Evaluation of acromegaly patients after 6 Months and 2 Years of treatment

	Post-op MPV	MPV after-surgery + medical treatment	MPV at two years follow-up	P value
All acromegaly group (n:80)	8,10 ± 1,50	7,50 ± 1,90	7,30 ± 1,01	0,001*
Controlled Disease (surgery + medical) (n:71)	7,50 ± 1,02	-	7,30 ± 1,01	0,059
Uncontrolled disease (surgery + medical) (n:9)	-	7,38 ± 1,03	7,30 ± 1,10	0,018

\*There are significant differences between all MPV values

Acromegalic patients have higher prevalence of cardiovascular disorders, such as hypertension, cardiomyopathy, arrhythmia, valvular heart disease, insulin resistance, dyslipidemia, and hyperfibrinogenemia. GH and IGF-1 may also contribute to the early development of atherosclerosis through their direct effects on vascular endothelium (17-20). However, studies investigating premature atherosclerosis in acromegaly had conflicting results (7,21-23).

Atherosclerosis has been associated with chronic inflammation (24). MPV is also related to inflammation and there was elevation in increased atherosclerotic lesions (25,26). Some previous studies showed that there is relationship between acromegaly and both atherosclerosis and inflammation markers (27-29).

Unubol et al. (30) show that MPV higher in active acromegalic patients than healthy subjects similar our study. We have also observed in our study that MPV was significantly higher in both diabetic and non-diabetic acromegaly patients compared with the control subjects.

Another study showed that MPV levels were higher in acromegalic patients compared to controls similar our study. They also found that MPV did not change after treatment, as opposed to our study (31).

In contrast to our study Ersoy et al. (32) reported that when MPV levels were compared, no significant differences were detected between acromegalic patients and control group, however, they observed a significant decrease in MPV with treatments alike results of our study. Although positive correlation between MPV and increased elevated plasma glucose levels has been shown in previous studies, (33-35) we did not find any correlation between HbA1c and MPV levels.

Ucler and et al. (36) was to evaluate the effect of disease control on MPV and RDW in acromegalic patients. They

have found significant increases in MPV and RDW in patients receiving SSA therapy but not significant changes found in MPV and RDW in groups of surgical treatment alone. In our study, MPV showed a significant decrease in patients who achieved remission on surgical treatment. Furthermore, MPV values also decreased in patients who did not achieve remission, although not statistically significant. Patients who achieved control with medical therapy after the failure of surgical intervention demonstrated MPV values similar to those reported in patients cured with surgery. The MPV values at least two years after remission of acromegaly were further decreased compared to postoperative sixth month levels. This result might show that, the risk of cardiovascular disease in acromegalic patients would disappear as healthy subjects on long term follow-up. We also demonstrated that, the MPV levels of patients on medical treatment continued to decrease reaching normal levels after long term treatment.

There are some limitations of the current study. We did not evaluate the markers of atherosclerosis and inflammation such as homocysteine and endothelin-1. Also the relation between MPV and atherosclerosis indicators such as CIMT, epicardial fatt tissue and aortic stiffness were not evaluated. We did not assessed body mass indexes and drug history of the patients and control group. Because our study had a retro-spective design and we don't have information of all patients. It is possible that BMI and drug history changes may affect MPV measurements.

#### Conclusion

In conclusion, our study showed MPV, which is a marker of atherosclerosis and inflammation, was decreased after GH and IGF-1 normalization in patients with acromegaly. Also maintaining remission in these patients caused further decrease in MPV levels. This result might indicate the improvement of atherosclerosis and inflammation in patients with acromegaly after treatment. Also, well-designed trials that include other atherosclerotic markers are warranted to confirm this association

**Ethical Approval:** Ethics committee approval was obtained from the Clinic Ethical Committee of the Kocaeli University (decision number 2015/176).

#### References

1. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. *Endocr Pract.* 2011; 17:1-44.
2. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lambert S, F. Casanueva, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3141-3148.
3. William L, McGuffin WL, Phillip G, Ronald K, William CR, Peter LF. Acromegaly and cardiovascular disorders: A prospective study. *Ann Intern Med* 1974;81:11-18
4. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone E, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:193-199.




5. Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S, Simpson L, Rose K. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hyperten* 1993; 6:260-270.
6. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogod AA, Aragon-Alason A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010; 31:301-342.
7. Kartal I, Oflaz H, Pamukcu B, Meriç M, Aral F, Özbey N, et al. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract* 2010; 64:39-44.
8. Gasparyan AY, Ayzazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
9. Arevalo-Lorido JC, Carretero-Gomez J, Villar-Vaca P. Mean platelet volume predicting carotid atherosclerosis in atherothrombotic ischemic stroke. *Ir J Med Sci* 2012;181:179-183.
10. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size :measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7:157-161.
11. Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? *Br Med J(Clin Res Ed)* 1984;289:1576-1578.
12. Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wall RM, Zomer AC, Bouman HJ, Verheugt FW, et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb and Haemost* 2009; 102:719-727.
13. Kosus N, Kosus A, Turhan N. Mean platelet volume as a marker of future cardiovascular disease risk in pregnant women with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Turk J Med Sci* 2012; 42:245-51.
14. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 2009; 103:20-26.
15. Nicholson NS, Panzer Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135:170-78.
16. Katznelson L, Laws Jr RE, Melmed S, Mollitch EM, Murad MH, Utz A, and Wass JAH. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 2014-2700.
17. Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moyamur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardial pathology or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1047-1053.
18. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbotson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:95-102.
19. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema R, Ernst E. van der Wal, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:71-75.
20. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic J, Vujisic B, Petrovic M, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med* 2002;112:610-6
21. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, Carolina DI Somma CD, et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3174-3179.
22. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, et al. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3766-3772.
23. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Möhlig M, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:879.
24. Rosenfeld ME. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 154-160.
25. Mayer FJ, Hoke M, Schillinger M, Minar E, Arbesu I, Koppensteiner

- R, et al. Mean platelet volume predicts outcome in patients with asymptomatic carotid artery disease. *Eur J Clin Invest* 2014; 44:22-28.
26. Hui M, Huandong L, Yu H, Xiaoming L, Wanyuan H, Jin X, et al. Mean Platelet Volume in Relation to Carotid Atherosclerosis in Normotensive, Euglycemic, and Normolipidemic Chinese Middle-Aged and Elderly Adults. *Angiology* 2014; 65:512-518.
27. Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. Serum tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8 levels in acromegalic patients: acromegaly may be associated with moderate inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 498-499.
28. Topaloglu O, Sayki AM, Turak O, Ginis Z, Sahin M, Cebeci M, et al. Three noninvasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 726-734
29. Ozkan C, Altinova AE, Cerit ET, Yayla C, Sahinarslan A, Sahin D, et al. Markers of early atherosclerosis, oxidative stress and inflammation in patients with acromegaly. *Pituitary* 2015;18:621-629
30. Unübol M, Güney E, Türe M, Eryılmaz U. Mean platelet volume and arterial stiffness in patients with acromegaly. *Anatol J Cardiol* 2014; 14: 456-463.
31. Arpaci D, Kuzu F, Unal M, Ilkhan SU, Buyukuysal MC, Bayraktaroglu T. Assessment of Mean Platelet Volume and its Effect on Disease Control in Patients with Acromegaly. *Clin Lab*. 2016 ;62:2167-2171
32. Ersoy R, Gul K, Solaroglu, Dirikoc A, Aydin C, Soydal C, Cakir B. Effect of a six-month treatment with octreotide long acting repeatable (LAR) on mean platelet volume in patients with acromegaly. *Endocrine Abstracts* 2008; 16: 431.
33. Lippi G, Salvagno GL, Nouvenne A, Meschi T, Borghi L, Targher G. The mean platelet volume is significantly associated with higher glycosylated hemoglobin in a large population of unselected outpatients. *Prim Care Diabetes* 2015; 9: 226-30.
34. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Correlation between mean platelet volume and fasting plasma glucose levels in prediabetic and normoglycemic individuals. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 14.
35. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich SS, Ramesh K, Afonso L. The association of red cell distribution width with glycosylated hemoglobin among healthy adults without diabetes mellitus. *Cardiology* 2012; 122: 129-132
36. Ucler R, Aslan M, Atmaca M, Alay M, Ademoglu EN, Candan Z, et al. The effect of disease control on mean platelet volume and red blood cell distribution in patients with acromegaly. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:6060-6066.



## Evaluation of the Knowledge Levels of the Turkish Population on Emergency Dentistry Practices Determined After the COVID-19 Outbreak

### Türk Toplumunun COVID-19 Salgını Sonrası Belirlenen Acil Diş Hekimliği Uygulamaları Hakkındaki Bilgi Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Ahmet ARAS<sup>1</sup> , Sedef AKYOL<sup>2</sup> , Şemsettin YILDIZ<sup>1</sup> 

1 Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Harran University, Sanliurfa, Turkey.

2 Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Harran University, Sanliurfa, Turkey.

#### Abstract

**Background:** Oral and dental treatments cause frequent exposure to saliva, blood, and other body fluids. Therefore, dental clinics are considered to be at high risk of coronavirus contamination. To reduce the risk of contamination, the Coronavirus Scientific Committee decided that only emergency dental applications (EDAs) should be performed. In this study, we aimed to evaluate the general population's knowledge, attitude, and practices regarding EDAs.

**Materials and Methods:** An online questionnaire was sent to people aged 16–70 years, using WhatsApp, email, and private social platforms, from April 1 to 7, 2020. The questionnaire was designed to gauge an individual's demographic characteristics, knowledge of EDAs, and attitude toward visiting dentists during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic.

**Results:** A total of 1112 individuals were included, and dentists were excluded. The participants were aged 16–68 years (mean age, 30.92 ± 11.14 years) and comprised 453 men and 659 women. The median value of the participants' knowledge scores was 13 (3–19), and the scores were significantly higher for women, university graduates, and healthcare professionals ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Although some participants were still unaware of the seriousness of COVID-19, most were aware of the risk of contamination at dental clinics and possessed sufficient knowledge about EDAs.

**Key Words:** COVID-19, Emergency Dental practices, Toothache

#### Öz.

**Amaç:** Ağız ve diş tedavileri sıklıkla tükürük, kan ve diğer vücut sıvılarına maruz kalmaya neden olur. Bu nedenle diş hekimliği kliniklerinde koronavirüs bulaşma riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Koronavirüs Bilim Kurulu, kontaminasyon riskini azaltmak için yalnızca acil diş tedavilerinin yapılması gerektiğine karar verdi. Bu çalışmada, genel popülasyonun acil diş tedavilerine ilişkin bilgi, tutum ve uygulamalarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** 1-7 Nisan 2020 tarihleri arasında WhatsApp, e-posta ve özel sosyal platformlar kullanılarak 16-70 yaş arası bireylere online bir anket gönderildi. Anket, bireylerin demografik özelliklerini, acil diş tedavileriyle ilgili bilgilerini ve koronavirüs (COVID-19) salgını süresince diş hekimliği kliniklere başvurularına yönelik tutumlarını tespit etmek üzere tasarlandı.

**Bulgular:** Anket çalışmamıza toplam 1112 kişi dahil edildi ve diş hekimleri dışlandı. 453 erkek ve 659 kadından oluşan 16-68 yaş aralığındaki katılımcıların yaş ortalaması 30.92 ± 11.14 idi. Katılımcıların acil diş tedavileri hakkındaki bilgi seviyeleri puanlandırıldığında, ortanca puan değeri 13 (3-19) olarak tespit edildi. Puanlar cinsiyet, eğitim durumu ve mesleğe göre karşılaştırıldığında; kadınlarda, üniversite mezunlarında ve sağlık çalışanlarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Katılımcıların bir kısmı hâla COVID-19'un ciddiyetinin farkında olmasa da, çoğunluğu diş hekimliği kliniklerindeki kontaminasyon riskinin farkındaydı ve acil diş tedavileri hakkında yeterli bilgiye sahipti.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Acil diş hekimliği uygulamaları, Diş ağrısı

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Ahmet ARAS. Assoc. Prof.

Department of Pediatric Dentistry,  
Faculty of Dentistry,  
University of Harran,  
Sanliurfa, Turkey.  
Tel.: +90 538 735 25 24  
E-mail: ahmetaras@harran.edu.tr

#### Geliş tarihi / Received:

14.10.2020

#### Kabul tarihi / Accepted:

02.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.810847

## Introduction

Coronavirus disease (COVID-19) is an emerging respiratory disease that was first detected in December 2019 in Wuhan, China. The causative virus is highly contagious and the main clinical symptoms of the disease are dry cough, fever, fatigue, shortness of breath, and muscle pain (1, 2). The World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 outbreak as a "pandemic" based on the evaluation of the contagiousness, spread, and other risk factors of the disease (3).

Coronaviruses are mainly transmitted through direct contact and droplets (4,5). Thus, COVID-19 is likely to be contracted by those who get exposed to high concentrations of aerosols in relatively closed environments. Consequently, such aerosols generated during routine dental treatments pose a potential risk to dentists, assistant staff, and patients (5). Because dentists communicate with patients face-to-face, and are exposed to their saliva, blood, and other body fluids, they are at a potential risk of acquiring COVID-19, and subsequently infecting others, as a result of using sharp instruments (6).

After careful consideration, the Coronavirus Scientific Community, established by the Ministry of Health, Republic of Turkey, decided to postpone urgent and non-compulsory dental applications. On March 23, 2020, the committee met to decide the criteria for the determination of emergency dental applications (EDAs) and the provision of services at dental institutions (7). Based on these decisions, EDAs were defined as follows:

- a) Treatment of severe toothache caused by pulpal inflammation
- b) Treatment of severe pain caused by pericoronitis or an impacted/infected 3rd molar
- c) Treatment of postoperative osteitis or alveolitis
- d) Treatment of an abscess and/or bacterial infection causing localised pain and swelling
- e) Treatment of a tooth fracture causing pain or soft tissue trauma
- f) Treatment of traumatic dental avulsion/luxation
- g) Treatment of fractures of the chin or other facial bones
- h) Treatment of acute and painful lesions/ulceration of the oral mucosa
- i) Treatment of life-threatening or uncontrolled bleeding
- j) Treatment of intraoral/extraoral infections that compromise the airway
- k) Essential treatment of patients who are receiving, or are planned for receiving, radio- and/or chemotherapy before organ transplantation
- l) Dental consultation for medical problems
- m) Suture removal procedures
- n) Treatment of injuries, by a non-aerosol generating method, that prevent the use of removable

dentures and repair of loss of temporary restorations/fractures

- o) Attending to dislocation and breakage of brackets and wires in patients undergoing orthodontic treatment

Although these decisions have been promptly conveyed to dental institutions, patients needing dental treatment should also have sufficient knowledge of when to visit the dentist. Otherwise, those requiring non-urgent care would continue to visit dental hospitals, thereby crowding these institutions and increasing the risk of disease transmission. Therefore, the level of knowledge and sensitivity of individuals regarding EDAs play an important role in reducing the risk of transmission of COVID-19. Since the knowledge of the general public on this subject remains unknown, we aimed to evaluate the knowledge, attitude, and practices of the general population regarding EDAs.

## Materials and Methods

The Ethics Committee of Harran University approved the study protocol and procedures, and informed consent was obtained from all participants before the formal survey was conducted (reference number: HRU/20.12.16).

A new questionnaire regarding emergency applications in dentistry was developed for this study. Four experts (one statistician, one maxillofacial radiologist, and two paediatric dentists) assessed the clarity of the statements and the adequacy of the content of the questionnaire that was prepared using Google forms. We performed a pilot survey with 10 participants who were later excluded from the final analysis. According to the suggestions of these participants, we revised the questions that used the term "disorder," those that were difficult to understand, and those with grammatical errors.

The final online questionnaire was sent to people aged 16–70 years by WhatsApp, email, and private social platforms, such as Instagram and Facebook. A stratified random sampling method was used in this cross-sectional observational study. Dental professionals were excluded from the study, and data were collected between April 1 and 7, 2020.

Participants were informed of the purpose, risks, and benefits of the study, and they had the option of opting out of the study. The questionnaire comprised 10 questions (single choice, numeric, and open-ended). First, the participants were directed to complete the self-report questionnaire, and minimal personal information (e.g., age, sex, and education status) was collected through four questions (Q1, Q2, Q3, and Q4). The participants were then asked to grade the urgency of dental applications and the risk of COVID-19 transmission in dental institutions between 1 and 10 (Q5, Q6). Thereafter, a question (Q7) with 19 sub-questions evaluated the participants' knowledge of emergency applications in dentistry.

**Table 1.** Distribution of demographic characteristics of participants along with their scores for the 5th and 6th questions and knowledge level scores of emergency dental applications

	n	Q5: Can you score the urgency of dental applications between 1 and 10?				Q6: Can you rate the risk of coronavirus transmission between 1 and 10 in dental institutions?				Q7: Which of the following conditions do you think is an emergency dental treatment? Please mark.			
		Median (min-max)	Mean rank	Test statistics	p-value	Median (min-max)	Mean rank	Test statistics	p-value	Median (min-max)	Mean rank	Test statistics	p-value
<b>GENDER</b>													
Female	659	8 (1-10)	588,35	U =	< 0.001*	7 (1-10)	567,19	U = 142216	0.176	13 (3-19)	582,33	U =	0.001*
Male	453	8 (1-10)	510,17	128276		7 (1-10)	540,94			12 (3-19)	518,92	132238	
<b>EDUCATION</b>													
Bachelor's and above	794	8 (1-10)	566,47	U = 118331	0.095	7 (1-10)	555,80	U = 125688	0.907	13 (3-19)	578,23	U = 108989	< 0.001*
High school and below	318	8 (1-10)	531,61			7 (1-10)	558,25			12 (3-18)	502,23		
<b>SECTOR</b>													
Health	269	9 (2-10)	662,03	U = 84995	< 0.001*	6 (1-10)	510,41	U = 100984	0.006*	13 (4-19)	628,94	U = 93897	< 0.001*
Others	843	8 (1-10)	522,83			7 (1-10)	571,21			12 (3-19)	533,38		

\*: p<0.05

**Table 2.** Distribution of the answers to question 7 that assessed the level of knowledge of EDAs

Q7: Which of the following conditions do you think is an emergency dental treatment? Please mark	True n (%)	False n (%)
Treatment of toothache experienced at the time of eating and drinking	816 (73.4)	296 (26.6)
Treatment of dental pain that is causing referred pain to the ear, head, and/or neck, and swelling in Wisdom tooth	619 (55.7)	493 (44.3)
Treatment of pain and non-healing wounds in the area of a previously extracted tooth	501 (45.1)	611 (54.9)
Implant treatment for missing teeth	1006 (90.5)	106 (9.5)
Treatment of sensitivity in teeth while eating and drinking cold items (ice cream, cold water, etc.)	941 (84.6)	171 (15.4)
Treatment of an abscess causing pain and swelling in the head and neck area	808 (72.7)	304 (27.3)
Treatment of tooth fracture causing pain and soft tissue injury	592 (53.2)	520 (46.8)
Treatment of a dislocated tooth due to impact or fall	546 (49.1)	566 (40.9)
Treatment of traumatic jaw fracture	911 (81.9)	201 (18.1)
Treatment of severe toothache that is disrupting sleep	729 (65.6)	383 (34.4)
Treatment of painful sores/ulcers within the mouth	667 (60.0)	445 (40.0)
Treatment of unexplained and continuous bleeding within the mouth	773 (69.5)	339 (30.5)
Treatment of a swelling in the head and neck area or an infection; large enough to compromise breathing	826 (74.3)	286 (25.7)
Treatment of bleeding gums during tooth-brushing with continuous bleeding for at least 5 minutes	767 (59.0)	345 (31.0)
Treatment of a patient who is referred to the dentist by a medical doctor for oral and dental treatments before organ transplantation	531 (47.8)	581 (52.2)
Removing remaining stitches from a previous operation	370 (33.3)	742 (66.7)
Treatment of a painful wound in the mouth created by previously made dentures	416 (37.4)	696 (72.6)
Treatment of bad breath	1027 (92.4)	85 (7.6)
Fixing broken metal wires that hurt the cheek tissues and were placed in the mouth to true the teeth (during orthodontic treatment)	481 (43.3)	631 (56.7)
Total	13,327 (63.1)	7,801 (36.9)

**Table 3.** Reasons of the participants to visit the dentist

Q9: Why did you visit a dentist?	n (%)
Severe toothache that was disrupting sleep	9 (19,1)
Toothache experienced during eating and drinking	6 (12,8)
Painful wound in the mouth created by previously made dentures	5 (10,7)
Abscess causing pain and swelling in the head and neck area	4 (8,5)
Sensitivity in teeth while eating and drinking cold items (ice cream, cold water)	4 (8,5)
Broken metal wires that hurt the cheek/lip and were placed within the mouth to true the teeth (orthodontic treatment)	4 (8,5)
Pain and non-healing wounds in the area of a previously extracted tooth	3 (6,4)
Tooth fracture causing pain and soft tissue injury	2 (4,3)
Referred dental pain to the ear, head, and/or neck; and swelling in the wisdom tooth	2 (4,3)
Non-stop, unexplained bleeding within the mouth	
Implant treatment for missing teeth	1 (2,1)
Referred to the dentist by a medical doctor for oral and dental treatments before organ transplantation	1 (2,1)
Removing remaining stitches from a previous operation	1 (2,1)
Dislocated tooth due to impact or fall	1 (2,1)
Painful sores/ulcers in the mouth	1 (2,1)
Others...	2 (4,3)
Total	47 (100,0)

**Table 4** Approach of the dentist toward patients who visited them during the COVID-19 pandemic

Q10: What did your dentist do about your complaint?	Urgent n (%)	Not urgent n (%)	Total n (%)
Dentist said that my situation was urgent, and he/she did what was necessary	27 (57.5)	8 (17.0)	35 (74.5)
Dentist said that the situation was not urgent, but he/she still treated me	6 (12.7)	2 (4.3)	8 (17.0)
Dentist said that my situation was not urgent, and he/she did not take care of it	1 (2.1)	3 (6.4)	4 (8.5)
Total	34 (72.3)	13 (27.7)	47 (100.0)

All these sub-questions had the following two responses to choose from: "Urgent" or "Not urgent." Incorrect and correct answers were assigned scores of 0 and 1, respectively. The total knowledge scores ranged from 0 to 19, and a higher score indicated better knowledge of EDAs. The Cronbach's alpha coefficient (indicating acceptable internal consistency) of our questionnaire was 0.73 (8). Finally, the participants were asked whether they felt the need to visit a dentist during the COVID-19 pandemic, and what would their attitude be like if they needed to do so (Q8). The participants who stated that they had visited their dentists were asked about the reasons for their visits and the dentist's approach to them during these visits (Q9, Q10). The data were analysed using Statistical Package for Social Science version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The median, minimum-maximum, and percentage values were calculated for descriptive statistics. The normality of the data distribution was tested using histograms and the Kolmogorov-Smirnov test. As the data were not normally distributed, the Mann-Whitney U-test was used for inter-group comparisons. The relationships between categorical variables were calculated using the Pearson chi-square test. In all analyses,  $p < 0.05$  was considered to indicate statistical significance.

## Results

A total of 1119 participants completed the survey questionnaire; however, seven respondents withdrew consent and were excluded. The final sample consisted of 1112 participants, aged 16–68 years (mean age:  $30.92 \pm 11.14$  years), and comprised 453 (40.7%) men and 659 (59.3%) women. Among the participants, 794 (71.4%) had a bachelor's or higher degree, and 269 (24.2%) were health workers. Distribution of the demographic characteristics of the participants and their scores regarding the knowledge level of EDA along with their responses to Q5 and Q6 are presented in Table 1. The risk of transmission of COVID-19 in dental institutions was rated to be significantly higher by women and health workers than by men ( $p < 0.05$ ) and other professionals ( $p < 0.05$ ), respectively. However, the urgency of dental application was scored significantly lower by health workers than by other professionals ( $p < 0.05$ ). No significant differences were observed in the scores of urgency of dental applications according to sex and educational status of the participants ( $p > 0.05$ ). In Q7 that comprised 19 sub-questions, the participants were questioned on their knowledge of EDAs. The participants' knowledge scores were calculated by assigning false and true answers with values of 0 and 1, respectively.

Knowledge scores were significantly higher in women, bachelor's degree holders, and healthcare professionals ( $p < 0.05$ ). Among the responses, 63.1% and 36.9% were true and false, respectively (Table 2). Most participants knew that implant treatment (90.5%) and treatment of bad breath (92.4%) were not urgent, while jaw fractures (81.9%) and common abscesses (72.7%) required urgent care.

In Q8, the participants were asked whether they needed to visit a dentist during this pandemic. Of the 421 (37.8%) participants who reported the need to visit the dentist, 47 (4.2%) had visited the dentist. There were 374 participants (33.6%) who did not visit the dentist due to the pandemic, while 516 participants (46.4%) stated that they did not visit the dentist, but would avoid doing so even if they needed to, because of the pandemic. Further, there were 175 participants (15.7%) who answered "I did not need, if I needed, I would not avoid visiting."

Among the 47 participants who visited a dentist, 34 visited the dentist for genuine emergent concerns, while 13 visited for non-urgent reasons (Table 3).

Thirty-four patients, who visited the dentist, responded with "Dentist said that my situation was urgent and he/she did what was necessary," while four responded with "Dentist said that my situation was not urgent and he/she did not take care of it" (Table 4).

## Discussion

Oral and dental treatments frequently expose dentists to saliva, blood, and other body fluids (4,9). In dental treatments, creation of large amounts of aerosols or droplets mixed with blood is inevitable. This makes dental institutions one of the biggest risk groups for COVID-19 contamination and transmission. Hence, the Coronavirus Scientific Committee decided that no dental procedures, other than emergency treatments, should be performed during the COVID-19 outbreak. This decision was announced on the websites of official entities, such as the Ministry of Health, and professional organisations and/or their social media accounts. As patients who require non-urgent treatment continue to visit dental hospitals, the crowding at these high-risk institutions will not decrease. Hence, in addition to dentists, it is important for the general population, who need dental treatment, to have sufficient knowledge of EDAs. Thus, this study aimed to evaluate the knowledge, attitude, and practices of individuals regarding EDAs.

In this study, 24.2% of participants were health workers. While the risk of transmission of COVID-19 in dental institutions was scored significantly higher by health workers than by other professionals, the urgency of dental applications was scored significantly lower by the former than by the latter ( $p < 0.05$ ). Since health workers face many emergencies in their professional lives, they may have considered dental applications to be less urgent.

In Q7 that consisted of 19 sub-questions, the participants were asked regarding their knowledge of EDAs. The total knowledge score ranged from 0 to 19, with a higher score indicating better knowledge of EDAs. The median value of the knowledge score was 13 (range, 3–19). Additionally, 63.1% of the answers were true. Based on these results, we can infer that most participants followed the new decisions regarding COVID-19 quickly and effectively in Turkey.

Among all participants, 46.4% reported that they did not need to visit the dentist and that they would avoid doing so even if needed, because of the pandemic. The number of participants who visited the dentist during the pandemic was only 47 (4.2%); of these, 72.3% met the criteria for EDAs. Participants generally avoided visiting the dentist during the pandemic, except in case of an emergency because participants were aware of the transmission risk at dental institutions and had sufficient knowledge of emergency dental conditions.

Unfortunately, eight (61.5%) of the 13 patients who visited for non-emergency situations, received treatment. According to one study, while 49.95% of Turkish dentists avoided performing aerosol-generating procedures as much as possible, 63.79% used strong intraoral suction during dental procedures (10). Although the treating dentists reported that they had adopted the necessary precautions, this result indicated that although in small number, there were clinicians and patients who were still unaware of the severity of COVID-19.

While many countries, such as Italy, Spain, and the USA, continue to face serious problems in their healthcare systems, Turkey has recovered smoothly from the outbreak (11). Due to the initial preventive measures introduced in Turkey, the number of cases has begun to reduce (11). The results of our study showed that the decision to postpone applications other than emergency treatments was taken at the right time to reduce the risk of COVID-19 transmission. It definitely helped to contain the disease, considering the risk of transmission and patient density in dental institutions. We believe that in countries that are still struggling with the pandemic, taking decisions to only perform emergency dental applications will aid in containing the COVID-19 outbreak.

During this pandemic, due to the limited access to Internet and online health information resources, the vulnerable sections of the society, such as the rural people at the grassroot level and the elderly, are more likely to have poor knowledge, inappropriate preventive practices, and negative attitudes toward COVID-19. Therefore, we believe that further research should be directed at assessing their knowledge of and attitude toward COVID-19. Besides the issue of limited representation by our sample, another limitation of our study was the inadequate and unstandardized

assessment of the knowledge, attitude, and practices of individuals regarding EDAs during the COVID-19 pandemic. Due to the very limited time available for developing the questionnaire, our patients were assessed with only simple questions.

In conclusion; although there were some participants who were unaware of the seriousness of COVID-19, most were aware of the risk of contamination at dental institutions, and had sufficient knowledge of EDAs. The decision of the scientific committee to postpone applications other than emergency treatments was an important factor for containing the COVID-19 outbreak.

**Acknowledgements** *Special thanks to all participants for their invaluable contribution to this study. The authors would like to thank Dr. Naci Murat for his contribution to statistical analysis.*

**Conflict of Interest:** *The authors declare that they have no conflict of interest.*

**Ethical Approval:** *This study was approved by the Harran University Clinical Research Ethics Committee (reference number: HRU/20.12.16) by the principles of the World Medical Association Helsinki Declaration, which was last revised in 2013.*

## References

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin. J Epidemiol.* 2020; 41: 145–51.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. (access Feb 16, 2020).
4. Zhong BL, Luo W, Li HM, Zhang QQ, Liu XG, Li WT, et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. *Int J Biol Sci.* 2020; 16: 1745.
5. Ge ZY, Yang LM, Xia JJ, Fu XH, Zhang YZ. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020; 21: 361–408.
6. Gamio L. The workers who face the greatest coronavirus risk. *New York Times*. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/03/15/business/economy/coronavirus-workerrisk>. (access March 15, 2020).
7. General Directorate of Public Health, Republic of Turkey. Emergency and Compulsory Service in Dentistry Applications. [http://www.tdb.org.tr/userfiles/files/SB\\_Halk\\_Sagligi\\_Gen\\_Mud\\_157.pdf](http://www.tdb.org.tr/userfiles/files/SB_Halk_Sagligi_Gen_Mud_157.pdf), 2020; 1: 3.
8. Taber KS. The use of Cronbach's alpha when developing and reporting research instruments in science education. *Res Sci Educ.* 2018; 48: 1273–96.
9. Cagetti MG., Cairoli JL., Senna A., and Campus, G. COVID-19 Outbreak in North Italy: An Overview on Dentistry. A Questionnaire Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17: 3835.
10. Duruk G, Gumusboga ZS, Colak C. Investigation of Turkish dentists' clinical attitudes and behaviors towards the COVID-19 pandemic: a survey study. *Braz Oral Res.* 2020; 34: e054.
11. Asenova R, Urgan M. Turkey's Struggle with Covid-19: A Cross-border View. *Euras J Fam Med.* 2020; 9: 61–9.



## Kuru Gözün Anksiyete ve Depresyon ile İlişkisi

## The Relationship of Dry Eye with Anxiety And Depression

Müge FIRAT<sup>1</sup> 

1 Turhal Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Turhal, Tokat, Türkiye

## Öz.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, kuru göz sendromunda anksiyeteye ve depresyona eğilimin daha önce psikiyatrik tanı veya tedavi almamış hastalarda değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** 32 kuru göz hastası ve 31 kontrol grubu hastasının dahil edildiği çalışmada, tüm katılımcılara Schirmer ve Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ) testleri, Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OSDI) uygulandı ve psikolojik değerlendirmeleri için Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı.

**Bulgular:** Her iki grup arasında schirmer, GKZ, OSDI değerleri arasında anlamlı fark vardır ( $p < 0,001$ ). BDÖ sonuçlarına göre hasta grubunun %53,1'i depresyon olan gruptaydı. Kontrol grubunda ise %35,5'i depresyon olan gruptaydı. Depresyon pozitif hasta sayısı kontrol grubunda daha düşük olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). BAÖ sonuçlarına göre hasta grubunda anksiyete olan %71,9 hasta bulunurken kontrol grubunda ise %41,9 hasta vardı. Gruplarda anksiyete varlığına göre istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Anksiyetesi olmayan hasta sayısı, kontrol grubunda hasta grubunun iki katı kadardır. Kontrol grubunda şiddetli anksiyetesi olanlar (%3,2) ile çalışma grubundaki şiddetli anksiyetesi olanlar (%21,9) arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada kuru göz sendromunun özellikle anksiyete ile ilişki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Kuru göz sendromu tedavi uyumunda ve psikiyatri kliniklerindeki tedavi uygulamalarında bu ilişkinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kuru Göz, Depresyon, Anksiyete

## Abstract

**Background:** The aim of this study was to evaluate the tendency to anxiety and depression in dry eye disease patients who had not previously received psychiatric diagnose or treatment.

**Materials and Methods:** The study included 32 dry eye, 31 control group patients. Schirmer, Tear Break Up Time (TBUT) and The Ocular Surface Disease Index (OSDI) were performed. Beck Anxiety Inventory and Beck Depression Inventory were used for psychological evaluation.

**Results:** Schirmer test, TBUT, OSDI values were significantly different in both groups ( $p < 0.001$ ). In the patient group 53.1% had positive depression score while 35.5% had positive depression score in the control group. Although the number of patients with depression was lower in the control group, there was no significant difference between the patient group ( $p > 0.05$ ). According to positive anxiety results, there was a statistically significant difference between the patient group (71.9% vs 41.9%) ( $p < 0.05$ ). The patients with severe anxiety were significantly lower in the control group (3.2% vs 21.9%) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, dry eye syndrome was associated with anxiety. This relationship needs to be taken into consideration in compliance with dry eye treatment and treatment practices in psychiatry clinics

**Key words:** Dry eye, Depression, Anxiety

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Müge FIRAT

Turhal Devlet Hastanesi  
Göz Hastalıkları Kliniği  
Mareşal Fevzi Çakmak mh. İskele  
Tepesi mevki  
60300 Turhal-Tokat

Tel: 03562755219  
05070504568

e-mail: mugefirat@hotmail.com

## Geliş tarihi / Received:

09.01.2020

## Kabul tarihi / Accepted:

30.10.2020

DOI: 10.35440/hutfd.672944

*Bu çalışmanın özeti, poster olarak TOD  
kış sempozyumunda sunulmuştur.  
(24-25 Ocak 2020/Antalya)*

## Giriş

Kuru göz sendromuna özgü oküler rahatsızlık semptomları, hastaların göz doktoruna en sık başvurma nedenleri arasındadır. Uygun lokal tedaviye rağmen kuru göz sendromu sıklıkla devam eder ve hem hasta hem de doktor için sürekli hayal kırıklığı yaratır. Kuru göz sendromu güncel tanımı "oküler yüzeye potansiyel hasarı olabilecek, rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı filminin dayanıksızlığına neden olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığı" olarak yapılmıştır. Kuru göz sendromu, gözyaşı filminin artmış ozmolaritesi ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile birliktedir (1).

Kuru göz sendromu semptomları arasında sabit oküler tahriş, yabancı cisim hissi ve bulanık görme, hastanın günlük yaşamında ve sosyal işleyişinde olumsuz etkiye neden olur ve kuru göz hastalığını önemli bir halk sağlığı problemi haline getirir (2,3).

Kuru göz sendromu prevalansı pek çok faktörden etkilenmektedir. Özellikle kadın cinsiyet ve yaş en yüksek ilişki üzere ilaç kullanımı, hormonal durum ve sistemik hastalıklar da etkili olmaktadır (1). Ayrıca etyopatogeneze; sigara kullanımı, oküler cerrahi, alerjenler, düşük nem düzeyi, yüksek oda sıcaklığı ve kontakt lens kullanımının rol oynadığı bildirilmiştir (4).

Kuru göz sendromu, bireylerin günlük aktivitelerine engelleyerek fiziksel ve zihinsel işlevlerini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Kuru göz sendromunda hastalarda depresyon, anksiyete ve diğer psikolojik rahatsızlıklar daha sık olarak görülmektedir (3,5).

Çalışmamızda kuru göz sendromu tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontrollerin, Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçekleri kullanılarak psikolojik durumlarının karşılaştırılması amaçlandı.

## Materyal ve Metod

### Çalışma popülasyonu

#### Hasta grubu

Çalışmaya Ocak 2019-Haziran 2019 tarihleri arasında Tural Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar arasından 32 kuru göz sendromu hastası ve kuru göz sendromu olmayan 31 kontrol hastası dahil edildi. Çalışma için Tokat İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma Komisyonundan izin belgesi alınmıştır (04/01/2019-01-03). Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Kuru göz sendromu tanısı için DEWS kriterleri referans alınmıştır; (a) yanma hissi, batma, yabancı cisim hissi, ışık hassasiyeti, ağrı, kuruluk, oküler rahatsızlık; (b) schirmer değeri <10mm/5dk (Pricon JSS-001, India); (c) pozitif korneal boyanma (1).

Dışlama kriterleri; kuru göz tanı kriterlerini karşılamayan, kuru göz dışı oküler yüzey hastalığı olan (pterijum, korneal lökom vs), şiddetli retinal rahatsızlığı olan, oküler cerrahi veya travma geçirmiş olan, işlevselliğini etkileyebilecek

kontROLSÜZ sistemik hastalığı olan, daha önceden psikiyatrik tanısı olan, antidepresan ilaç kullanımı olan hastalar olarak belirlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, sistemik rahatsızlıkları kaydedildi. Kontrol grubu; kuru göz sendromu olmayan ve diğer dışlama kriterlerini karşılayan kişilerden seçilmiştir.

### Oftalmolojik değerlendirme

Ocular Surface Disease Index (OSDI) kuru göz sendromuna sahip bireylerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini ölçmek için geliştirilmiş bir testtir. Çalışmaya katılanlara üç farklı soru soruldu; oküler semptomlar (örneğin, "Gözleriniz ışığa hassasiyet gösteriyor mu?"), görmeyle ilgili işlevler ve günlük faaliyetlerde sınırlamalar (örneğin, "Gözlerinizle ilgili problemler sizi okurken sınırlıyor mu?") ve çevresel tetikleyiciler (örneğin, "Gözleriniz rüzgarlı koşullarda rahatsızlık duyuyor mu?"). Her cevap, 0'dan (sorun olmadığını belirten) 5'e kadar (önemli bir sorunu işaret eden) 5 puanlık bir ölçek kullanarak belirtilerin sıklığına göre puanlandı. Tüm soruların yanıtları, 0-100 arasında değişen bir bileşik OSDI puanı için birleştirildi ve daha yüksek puanlar daha ciddi semptomlara işaret ediyordu. OSDI skoruna göre 0-12 puan olanlar normal, 13-22 puan hafif, 23-32 puan orta ve 33-100 puan ise yüksek şiddette kuru göz olarak gruplandırıldı (6).

Tüm oftalmolojik muayeneler, deneyimli uzman oftalmolog tarafından yapıldı. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerlendirmesi için son göz kırpması ile ilk korneal kuru noktanın görünümü arasındaki zaman aralığı bir kronometre ile ölçülmüştür. 3 ölçümün ortalama değeri kaydedilmiştir. 5 ile 10 sn arası anormal (+1), 5 sn den az ise kuvvetle anormal (+2) olarak belirlendi. Schirmer testi topikal anestezi olmadan yapıldı. Steril bir test şeridi (Pricon JSS-001, India) alt konjonktival fornixin üçte bir temporal kısmına yerleştirilip 5 dakika süreyle takip edildi. Şerit daha sonra çıkarıldı ve ıslak filtre kağıdının uzunluğu kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundaki her hastanın iki gözü de değerlendirilmiş olup, test sonucu daha kötü olan göz çalışmaya alınmıştır.

### Psikolojik değerlendirme

#### Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck Depresyon Ölçeği sıklıkla kullanılan, depresif belirtilerin ölçülmesinde kullanılan 21 soruluk bir araçtır. Aaron T. Beck tarafından oluşturulup 1961 'de ilk olarak yayımlanmıştır (7). BDÖ de değerlendirilen öğeler duygusal, davranışsal ve somatik semptomları kapsar. Beck ve ark. analiz 3 faktörü belirlediğine karar vermiştir: kendine karşı olumsuz tutum, performans bozukluğu ve somatik rahatsızlıklar. Semptomların şiddeti minimal depresyon (0-9), hafif depresyon (10-16), orta şiddette depresyon (17-29) ve ağır depresyon (30-63) olarak derecelendirilebilir. Ülkemizde güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları Hisli (1988) tarafından yapılmıştır (8). Bu çalışmada, BDÖ skorunu  $\leq 9$  olan kişiler depresyon belirtisi göstermiyor olarak yorumlandı.

### Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen 21 maddeden oluşan bir ölçektir (9). Ölçekte her bir madde için son bir hafta içinde ne kadar rahatsızlık hissedildiğinin belirtilmesi istenir. Ölçek sonucunda 0–7 puan aralığı minimal düzeyde anksiyete / normal, 8–15 puan aralığı hafif düzeyde anksiyete, 16–25 puan aralığı orta düzeyde anksiyete ve 26–63 puan aralığı ise şiddetli anksiyete olarak değerlendirilmektedir. Ülkemizde BAÖ'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (10). Bu çalışmada, BAÖ skorunu  $\leq 7$  olan kişiler anksiyete belirtisi göstermiyor olarak yorumlandı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS "Statistical Package For Social Sciences (SPSS17.0)" programı aracılığı ile değerlendirilmiştir. Yüzdeler hesabı, ortalama, standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Değişkenler normal dağılıma uygun olmadığından non-parametrik test istatistiği kullanılmıştır. İki grup arasındaki farkı Mann-Whitney U, verilerin değerlendirilmesinde ve niteliksel değişkenlerin karşılaştırmalarında Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalarda alfa yanılma düzeyi  $p < 0,05$  olarak anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Yaşları bakımından hasta grubunun ortalaması 40,90 ( $\pm 16,11$ ), kontrol grubunun 33,93 ( $\pm 13,04$ ) bulundu. İki grubun yaşları arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında cinsiyet bakımından da anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte hasta grubun çoğunluğunu (%81,2) kadın cinsiyet oluşturmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

Ölçüm	Hasta ort	Kontrol ort	P değeri
Yaş	40,90 $\pm$ 16,11	33,93 $\pm$ 13,04	0,089
Kadın	26 (%81,2)	19 (%61,3)	0,080
Erkek	6 (%18,8)	12 (%38,7)	
Schirmer	6,21 $\pm$ 1,62	12,09 $\pm$ 4,93	0,000
GKZ	5,18 $\pm$ 1,71	9,77 $\pm$ 2,52	0,000
OSDI	45,06 $\pm$ 20,43	24,42 $\pm$ 23,94	0,000
Depresyon (-)	15 (%46,9)	20 (%64,1)	0,159
Depresyon (+)	17 (%53,1)	11 (%35,5)	
Anksiyete (-)	9 (%28,1)	18 (%58,1)	0,016
Anksiyete (+)	23 (%71,9)	13 (%41,9)	

GKZ: yaşı kırılma zamanı, OSDI: Ocular Surface Disease Index

Schirmer test sonuçları hasta grubunda ortalama 6,21 ( $\pm 1,62$ ) mm iken kontrol grubunda 12,09 ( $\pm 4,93$ )mm gelmiştir. Hasta ve kontrol grubunda schirmer test sonuçları bakımından anlamlı fark saptanmadı ( $p < 0,001$ ).

GKZ hasta grubunda 5,18 ( $\pm 1,71$ ) sn iken kontrol grubunda 9,77 ( $\pm 2,52$ ) sn bulunmuştur. İki grup arasında GKZ değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark vardır ( $p < 0,001$ ).

OSDI değerleri ortalaması hasta grubunda 45,06 ( $\pm 20,43$ ), kontrol grubunda 24,42  $\pm 23,94$  olarak saptanmıştır. Her iki

grubundan OSDI değerleri arasında anlamlı fark vardır ( $p < 0,001$ ).

Beck depresyon ölçeği sonuçlarına göre hasta grubunun %46,9(15)'sı depresyon yok olarak değerlendirilirken, %53,1(17)'ünde depresyon olan grupta yer aldı. Kontrol grubunda ise %64,1(20)'ü depresyon olmayan, %35,5(11)'i depresyon olan gruptaydı. Hasta grubunda depresyon belirtisi gösteren hasta sayısı daha fazla olmasına karşın, hasta ve kontrol grupları arasında depresyon varlığına göre anlamlı bir fark saptanamadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2: OSDI, BDÖ ve BAÖ

Ölçüm	Hasta	Kontrol	P değeri
OSDI	45,06 $\pm$ 20,43	24,42 $\pm$ 23,94	0,0001
Normal	1 (%3,1)	10 (%32,3)	
Hafif	3 (%9,4)	9 (%29,0)	
Orta	4 (%12,5)	2 (%6,5)	
Yüksek	24 (%75,0)	10 (%32,3)	
Toplam	32	31	
BDÖ skor $\leq 9$	15 (%46,9)	20 (%64,1)	0,159
BDÖ skor $> 10$	17 (%53,1)	11 (%35,5)	
BAÖ Skor $\leq 7$	9 (%28,1)	18 (%58,1)	0,016
BAÖ skor $> 8$	23 (%71,9)	13 (%41,9)	

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, OSDI: Ocular Surface Disease Index

Anksiyete sonuçlarına göre çalışma grubunda anksiyetesi olmayan 9(%28,1), anksiyetesi olan 23(%71,9) hasta yer almaktaydı. Kontrol grubunda ise 18 (%58,1)'i anksiyete yok olarak değerlendirilirken 13(%41,9) hasta anksiyete olan gruptaydı. BAÖ'ne göre yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol gruplarında anksiyete varlığına göre istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubundaki anksiyetesi olmayan hasta sayısı, çalışma grubundaki anksiyetesi olmayan hasta sayısının iki katı kadardır. BAÖ skor derecelendirmesine göre yapılan karşılaştırmada da dağılım farkı saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3).

Tablo 3: BAÖ sınıflama

BAÖ	Hasta	Kontrol	p
Normal	9 (%28,1)	18 (%58,1)	0,036
Minimal	6 (%18,3)	6 (%19,4)	
Orta	10 (%31,3)	6 (%19,4)	
Şiddetli	7 (%21,9)	1 (%3,2)	

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

### Tartışma

Kuru göz sendromu (KGS) oftalmoloji kliniklerinde en sık başvuru nedenlerindedir ve hastalığın prevalansı %5 ile %50 arasında bulunmuştur (11). Yaşlanma kuru göz için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte özellikle 4. dekattan sonra sıklığının arttığı bulunmuştur. Yapılan büyük epidemiyolojik çalışmaların sonucunda kadınlarda ve erkeklerde 50 yaşından sonra her beş yılda bir kuru göz prevalansının arttığı, kadınların erkeklere göre daha yüksek prevalansa

sahip olduğunu belirtilmiştir (12,13). Bu çalışmada KGS tanısı alan hastaların ortalama yaşı 40 olarak bulundu. Özellikle genç popülasyondaki artan elektronik cihaz kullanımı ve kontakt lens uygulamalarının yaygınlaşması nedeniyle gelecek dönemde kuru göz sendromunun ortalama yaşının düşerek daha geniş hasta gruplarını etkileyebileceği kanaatindeyiz.

Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı (International Dry Eye WorkShop, DEWS) tarafından KGS'nun tanısında altın standart kriterlerin ve testlerin olmadığı, tanısal testlerin klinik belirti ve bulguları değerlendirmede kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (14). Kuru göz hastalarını değerlendirmede sıklıkla kullanılan testlerden biri olan Schirmer testi üretilen gözyaşı hacmini oküler yüzeyden emen kağıt şeritleri ile değerlendirir. Stripin konjonktivaya yerleştirildiği kısmın büyüklüğü ve yerleştirme lokalizasyonu, sıcaklık, refleks yaşarma, ortam nemi gibi birçok faktörden etkilenmektedir (15). Kuru göz teşhisinde kullanılan diğer bir test olan GKZ testinin, Schirmerden daha sensitif olduğunu bildiren çalışma mevcuttur (15). KGS'nun tanısal testleri arasında karşılaştırma yapan bir çalışmada ise KGS olan bireylerde, gözyaşı osmolaritesi, Schirmer ve GKZ testlerinin birbirine üstünlüğünün gösterilemediği bildirilmiştir (16). Bu çalışmanın verilerine göre KGS olan grupta Schirmer 6,2mm, GKZ 5,1 sn ve OSDI 45 bulunmakla birlikte, sonuçlar kontrol grubu ile anlamlı farklılık gösterdi.

Tiskaoğlu ve ark. (17). tarafından yapılan çalışmada, yeni tanı almış depresyon ve eşlik eden anksiyete tanıları olan hastalarda KGS objektif parametreleri ile depresyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Depresyon hastalarında Schirmer ve GKZ sonuçları daha düşük bulunurken OSDI puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Toplam 28 çalışmanın incelendiği, 2980026 hastadan oluşan bir meta analiz sonucunda KGS'da depresyon ve anksiyetenin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle de Sjögren sendromu hastalarında depresyonun prevalansı ve ciddiyetinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (18). İleri yaş her iki hastalığın da önemli ortak risk faktörleridir (12). Kırk yaş üstündeki geniş bir hasta grubu ile yapılan Beijing çalışmasında ise depresyonun KGS olanlarda daha yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada depresyon skoru KGS semptomları ile korelasyon gösterirken Schirmer, GKZ, korneal boyanma, meibomian bez bozukluğu ile korelasyon görülmemiştir (19).

Kuru göz sendromu yaşam kalitesini ağrı ve tahriş edici semptomları, göz ve genel sağlık durumu, görme ile ilgili etkileri ve görsel performansa dayalı etkileri ile bozmaktadır. Hastaya verdiği ağrı ve batma gibi semptomlarla hem fiziksel hem ruhsal olarak hastayı etkilemektedir (20). Ayrıca araba kullanmak gibi önemli günlük işlerde aksaklıklara yol açabilir (6). Kuru göze ait spesifik belirtilerin depresyon ve anksiyete ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, kuru göz semptomları gösteren hastalarda Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) %14,1 oranında depresyon ilişkili puan yüksekliği gösterirken, %26,1 oranında ise anksiyete ilişkili puan yüksekliği göstermiştir. Çalışmada Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi Depresyon Ölçeği (CES-D)'ne göre depresyon puanı yüksekliği özellikle görme bulanıklığı ile ilişkili bulunurken, irritasyon semptomları ile ilişkili bulunmamıştır. Kuru gözle alevlenen gözyaşı dengesizliğinin neden olduğu optik sapmaların ve görme bulanıklığının depresif eğilime neden olabileceği çalışmada vurgulanmıştır (21). Batma, sulanma ve görsel bozukluklarla her an karşılaşılma riski ayrıca kuru göz hastalığına ait damlalara sürekli ihtiyaç duyabilme hali kuru göz hastalarının günlük yaşantılarını önemli ölçüde aksatarak anksiyete oluşturabileceğine inanmaktayız.

Li ve ark. (22) yaptığı çalışmada depresyon ve anksiyete puanlarının kuru göz hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Anksiyete puanlarının OSDI ve eğitim seviyesi ile korelasyonu bildirilirken depresyon puanları sadece OSDI ile korelasyon göstermiştir. Szakats ve ark. (23) yaptığı çalışmada ise kanıtlanmış KGS olup semptomatik ve asemptomatik olarak ikiye ayrılan hastalar arasından semptomatik grubun psikolojik puanları daha kötü olarak belirtilmekle birlikte çalışmada psikolojik anketlerin puanları, OSDI puanları ile anlamlı pozitif korelasyona sahiptir. Çalışma göstermiştir ki kuru göz semptomları arttıkça sağlık kaygısı artmaktadır böylece bu hastalar daha endişeli ve depresif eğilimli olabilmektedirler. Benzer şekilde, bu çalışmanın verilerine göre kuru göz hastaları istatistiksel anlamlı yüksek anksiyete puanına sahipti. Kuru göz hastalarından anksiyetesi olanlar, kontrol grubundan anksiyetesi olanlara göre iki kat daha fazla idi. Bu çalışmada kuru göz hastalarında depresyon puanı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Bireylerde KGS semptomlarının anksiyete ve depresyona eğilimi artırmasının yanında, psikolojik stresin de çeşitli yollarla KGS'na yol açtığı bilinmektedir (24-26). Tedaviye dirençli KGS'da psikolojik bozuklukların analizinin yapıldığı bir araştırma da hastaların %52,7'sinde psikolojik bozukluk saptanmıştır. %21,8'inde anksiyete, %15,3'ünde depresyon, %14,5'inde karma tanı ve %25,4'ünde distoni bulunmuştur. %22,7'sinde ise psikolojik bozukluk saptanmamıştır. Çalışmada, psikolojik stresin sinir sistemine etki etmesi yoluyla lakrimal bez fonksiyonunu baskılanmasının bu sonuçları ortaya çıkardığı belirtilmiştir (24). Hem KGS hem de depresyon pek çok ortak etyolojik faktöre sahiptir. Solomon ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada kuru göz sendromu olan grupta, olmayan gruba göre IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  (olgun) göz yaşı sıvısında artmış olarak bulunurken prekürsör IL-1 $\beta$  ise azalmış bulundu. Bu farklılığın nedeninin oküler yüzey ortamındaki kuru göze bağlı değişiklikler olduğunu öne sürmüşlerdir. Antidepresan kullanan depresyon hastalarındaki kuru göz sendromunu araştıran bir çalışmada ise, göz yaşındaki sitokinlerden IL-6, IL-17ve TNF- $\alpha$  kontrol

grubuna göre daha yüksek bulunurken, kuru göz şiddetiyle IL-17 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmanın sonucunda depresyonun ya da antidepresan kullanımının kuru göze veya kuru gözün depresyona neden olduğu konusu yeterince belirli değildir (26). Antidepresan ilaç kullanımının da KGS'na neden olabileceği bilinmektedir (27). KGS ve depresyon arasındaki ilişki daha önce pek çok çalışma ile araştırılırsa da çoğunluğu retrospektif idi ve hastalar geçmişte antidepresan ilaçlar kullanıyordu. Bu bakımdan çalışmanın önemli noktalarından biri, daha önceden antidepresan ilaç kullanımı olan hastaların çalışma dışında bırakılmış olmasıdır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün azlığıdır. Kliniğimizi ziyaret eden hasta sayısı göz önüne alındığında, çalışma için 32 hastayı hedefledik. Genç yaş ve erkek cinsiyette KGS daha az görülmesi sebebiyle istatistiksel anlamlı fark çıkmaya da kontrol grubunun yaş ortalaması daha düşüktü ve kadın cinsiyet daha azdı. Ayrıca bu çalışmada hastaların sosyokültürel durumları da karşılaştırılmamıştır. İncelenen psikolojik faktörler, kuru gözün semptomlarını şiddetlendirebilir ve tedavinin başarısızlığını açıklayabilir. Tersine, kronik oküler yüzey rahatsızlığı bu psikolojik faktörleri olumsuz etkileyebilir. Çalışmanın yapısı nedeniyle oküler yüzey semptomlarının derecesi ile incelenen psikolojik faktörler arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir. Daha fazla hasta sayısı ile daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sınırlamalarımıza rağmen, bu çalışma KGS ile depresyon ve anksiyete semptomları arasındaki ilişki hakkında kanıtlar sağlamaktadır.

#### Sonuç

Sonuç olarak kuru göz ile depresyon ve anksiyete arasında pek çok yönden ilişki bulunmakla birlikte bu ilişkinin mekanizmaları açıkça belirlenememiştir. Psikolojik rahatsızlıklarda kuru göz birlikteliği olabileceği ve kuru göz semptomlarının psikolojik semptomları daha da artırabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Bununla birlikte hastaya verilecek antidepresan veya anksiyolitik tedavinin olası kuru göz semptomlarını alevlendirebileceği de akılda tutulmalıdır.

**Çalışma Onayı:** Çalışma için Tokat İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma Komisyonundan izin belgesi alınmıştır (04/01/2019-01-03). Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

**Teşekkür:** Turhal Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Uzmanı Sn. Dr. Sedef Öner'e çalışmanın konsept ve düzenlemesine olan değerli katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

#### Kaynaklar

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3): 276-283.
2. Mertzani P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindle D, Chalmers R,

3. Snyder C et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a U.S. normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:46-50.
4. Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):409-415.
5. Chen W, Li J, Zheng Q. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Disease Among a Hospital-based Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:935.
6. Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5722-5727.
7. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615-621.
8. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571.
9. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi.* 1988;6:118-122.
10. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:893-897.
11. Ulusoy M, Şahin N, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother.* 1998;12:28-35.
12. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-365.
13. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:318-326.
14. Bron AJ, Smith JA, Calonge M. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf.* 2007;5(2):108-152.
15. Gupta A, Heigle TJ, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO Suppl).* 1996;37:851.
16. Yiğit U, Kırık F, Evcimen Y, Ağaçhan A. Kuru Göz Sendromlu Hastalarda Gözyaşı Osmolarite Ölçümünün Schirmer Testi ve Gözyaşı Kırılma Zamanı ile İlişkisi. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2013;9:2.
17. Tiskaoglu NS, Yazıcı A, Karlıdere T, Sari E, Oguz EY, Musaoglu M et al. Dry Eye Disease in Patients with Newly Diagnosed Depressive Disorder. *Curr Eye Res.* 2016;21:1-5.
18. Wan K H , Chen L J , Young A L. Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2016;30:1558-1567.
19. Labbé A, Wang Y X, Jie Y, Baudouin C, Jonas J B, Xu L. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *British Journal of Ophthalmology.* 2013;97:1399-1403.
20. Mertzani P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindle D, Chalmers R, Snyder C. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a US normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:46-50.
21. Liyue H, Chiang P P C, Sung S C, Tong L. Dry Eye-Related Visual Blurring and Irritative Symptoms and Their Association with Depression and Anxiety in Eye Clinic Patients. *Current Eye Research.* 2015;41:590-599.
22. Li M, Gong L, Sun X, Chapin W J. Anxiety and Depression in Patients with Dry Eye Syndrome. *Current Eye Research.* 2010;36:1-7.
23. Szakáts I, Sebestyén M, Németh J, Birkás E, Purebl G. The Role of Health Anxiety and Depressive Symptoms in Dry Eye Disease. *Current Eye Research.* 2015;41:1044-1049.
24. Nepp, J. Psychosomatische Aspekte beim trockenen Auge. *Der Ophthalmologe.* 2016;113:111-119.
25. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder S C. Inter-

- leukin-1 in the Tear Fluid and Conjunctiva of Patients with Dry-Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2283-2292.
26. Mrugacz M, Ostrowska L, Bryl A, Szulc A, Zelazowska-Rutkowska B, Mrugacz G. Pro-inflammatory cytokines associated with clinical severity of dry eye disease of patients with depression. *Advances in Medical Sciences.* 2017;62:338–344.
27. Moss S E. Incidence of Dry Eye in an Older Population. *Archives of Ophthalmology.* 2004;122:369.



# Mide ve Kolorektal Kanserli Hastalarda Serum Sistatin C Düzeyi ve CEA, CA 19-9 ile İlişkisinin İncelenmesi

## Evaluation of Serum Cystatin C Levels And Its Relation with CEA, CA 19-9 in Patients with Gastric and Colorectal Cancer

Emiş Deniz AKBULUT <sup>1</sup> , Serpil ERDOĞAN <sup>1</sup> , Serkan AKBULUT <sup>2</sup> , Fatma Meriç YILMAZ <sup>1</sup> 

1 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

2 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Böbrek fonksiyonun bir belirteci olarak bilinen sistatin C'nin tümör gelişiminde inhibitör etki gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmada bilinen böbrek hastalığı olmayan mide ve kolorektal kanserli olgularla sağlıklı bireylerin serum sistatin C düzeyleri arasındaki olası farkın, serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijen 19-9 (CA19-9) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya serum kreatinin konsantrasyonu referans aralığı içerisinde yer alan ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) >60 mL/dk olan mide (n=35) ve kolorektal kanserli (n=35) hastalar ile bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler (n=40) dahil edilmiştir. CEA ve CA 19-9 testleri kemilüminesans temelli immün yöntemle (Beckman Coulter UniCel® Dxl 800 Immunoassay System) Sistatin C analizi ise partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik yöntem (Roche Diagnostics Cobas® Modular P®) kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Mide, KRK (kolorektal kanser) ve kontrol grupları arasında serum kreatinin konsantrasyonu açısından önemli fark izlenmezken ( $p=0,571$ ) sistatin C düzeyi hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir ( $p<0,001$ ). Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde sistatin C düzeyinin yüksek olması üzerinde sırasıyla; kreatinin düzeyi ve kanser hastası olmanın etkili olduğu bulunmuştur. Kreatinindeki her 0,1 mg/dL'lik artış sistatin C düzeyinin yüksek olma ihtimalini 2,531 kat (%95 güven aralığı: 1,562-4,100) arttırmaktadır ( $p<0,001$ ). Ayrıca kontrol grubuna göre kanserli grupta sistatin C'nin yüksek olma ihtimalinin 20,384 kat (%95 güven aralığı: 2,992-142,196) fazla olduğu bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Hasta grubunda yer almak, yaş, cinsiyet ve kreatinin konsantrasyonu gibi faktörlerin etkileri göz önünde bulundurulduğunda CEA ve CA 19-9 yüksekliği ile serum sistatin C düzeyi arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Mide veya kolorektal kanserli olgularda serum sistatin C düzeyinin böbrek fonksiyonunun yanısıra kanser varlığından da etkilenebileceği gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sistatin C, Katepsin, Mide Kanseri, Kolorektal Kanser

### Abstract

**Background:** Cystatin C, a marker of kidney function, is thought to have inhibiting effects in tumor growth. In the study comparing serum concentrations of cystatin C among gastric, colorectal cancer patients, controls and determination of its relation between serum CEA and CA 19-9 levels are aimed.

**Materials and Methods:** Gastric cancer patients (n=35), colorectal cancer patients (n=35) and healthy subjects (n=40) without any known systemic disease were included in the study. None of the participants had previously known kidney disease, serum creatinine level out of reference interval or eGFR<60 mL/min. Serum CEA and CA 19-9 levels were analysed using chemiluminescence immunoassay on Beckman Coulter UniCel® Dxl 800 Immunoassay System and cystatin C was analysed with particle-enhanced turbidimetric immunoassay on Roche Diagnostics Cobas® Modular P® analyzer.

**Results:** Cystatin C levels were significantly higher in patients' sera ( $p<0.001$ ) while there was no significant difference between groups for serum creatinine ( $p=0.571$ ). Multivariate logistic regression analysis revealed that creatinine level and participation in the patient groups were the determinants of the elevated serum cystatin C concentration, respectively. Each 0.1 mg/dL elevation in creatinine level increased the possibility of having high cystatin C level 2.531 times (95% CI: 1.562-4.100). Besides the possibility of finding high cystatin C levels were 20.384 times more in the patient group (95% CI: 2.992-142.196). No significant relation between CEA, CA 19-9 and cystatin C was observed when participation in patient groups, age, sex and creatinine concentration were taken into consideration ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Serum cystatin C concentrations of gastric and colorectal cancer patients may be affected due to the presence of cancer besides kidney function.

**Key words:** Cystatin C, Cathepsin, Gastric Cancer, Colorectal Cancer

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Emiş Deniz AKBULUT

Ankara Şehir Hastanesi  
Üniversiteler mahallesi,  
1604.cadde, no:9, MHC Blok,  
Biyokimya Laboratuvarı, 06800,  
Çankaya/ANKARA

Tel: 05057484294

e-mail: denizatagun@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:  
17.02.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
09.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.689952

## Giriş

Kanser, ülkemizde ve dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılı verilerine göre kolorektal kanser (KRK) ve mide kanseri görülme sıklığında sırasıyla üçüncü ve altıncı sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm nedeni sıralamasında ise KRK ikinci sırada yer alırken onu mide kanseri izlemektedir (1).

Tümör hücrelerinde artmış katepsin üretimi ve salınımının tümör gelişimine, invazyonuna ve metastazına öncülük ettiği bilinmektedir (2, 3). Katalitik mekanizmalarına göre katepsinler; serin (A ve G), sistein (B, C, F, H, K, L, O, S, V, W ve X) ve aspartik (D ve E) proteazlar olarak sınıflandırılırlar (4). Böbrek fonksiyonunun endojen bir belirteci olan sistatin C (5) sistein proteazların önemli bir fizyolojik inhibitörüdür (3). Neoplastik dokunun eksprese ettiği katepsin/sistatin oranının, tümör davranışını belirlemede önemli olduğu bildirilmiştir (6). Mide kanseri ve KRK' de tümör dokusundaki katepsin B ekspresyonundaki artışın tümör progresyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3). İmmünohistokimyasal olarak gastrik (7) ve kolorektal kanser (8) hücrelerinde normal hücrelere göre artmış sistatin C ekspresyonu izlenmiştir. Ayrıca KRK hastalarında katepsin B'nin serumdaki artışının da kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (9).

Hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve apoptozisin önemli bir düzenleyicisi olan "Dönüştürücü Büyüme Faktörü  $\beta$ "nın (TGF- $\beta$ ) kanser progresyonu sırasında tümör üzerindeki süpresör etkisinin genellikle bozulduğu, tümör gelişimini ve metastazını uyardığı bilinmektedir. TGF- $\beta$  ekspresyonunun kolorektal ve gastrik kanserde arttığı gösterilmiştir (10). Sokol ve ark. sistatin C'nin tümör gelişimindeki inhibitör rolünün katepsin aracılı invazyon ve metastazı, katepsin B ile uyarılmış latent TGF- $\beta$  aktivasyonunu ve TGF- $\beta$ 'nin tip II reseptörüne (T $\beta$ R-II) bağlanmasını önlemesi yolu ile gerçekleştiğini bildirmişlerdir (11).

Literatürde KRK hastalarında sistatin C düzeyini serumda inceleyen az sayıda çalışma (9, 12) izlenmiş olup bu çalışmaların çeşitli kısıtlılıklarından bahsedilmiştir. Kanser hastalarında sistatin C düzeyinin böbrek fonksiyon belirteci olarak değerinin incelendiği bir çalışmada (13) mide kanserli hastalar küçük bir altgrup olarak dahil edilmiştir.

Preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijen 19-9 (CA19-9) seviyeleri kolorektal kanser için prognoz tahmininde faydalıdır (14, 15). Mide kanserinde serum CEA ve CA 19-9 pozitifliği ile hastalığın prognozu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir (16). Ayrıca over kanserli hastalarda serum sistatin C düzeyi ile CA 125 arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (17).

Bu çalışmada serum kreatinin konsantrasyonu referans aralığı içinde olan ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) >60 mL/dk olan mide ve kolorektal kanser hastalarında serum sistatin C düzeyleri ile gastrointestinal sistem kanserlerinde kullanılan başlıca tümör belirteçleri (CEA ve

CA 19-9) arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Çalışmaya üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi genel cerrahi kliniğine başvuran, endoskopik biyopsi sonuçlarına göre mide kanseri (n=35) veya KRK (n=35) tanısı konulmuş hastalar ve kontrol grubu olarak ise bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler (n=40) dahil edilmiştir. Bilinen böbrek hastalığı olan, serum kreatinin konsantrasyonu referans aralığı (erkek için; 0,64-1,27 mg/dL, kadın için; 0,44-1,03 mg/dL) dışında ya da eGFH değeri 60 mL/dk'dan küçük olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Bilinen tiroid disfonksiyonu, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, santral sinir sistemi hastalığı, romatolojik hastalığı veya başka kronik hastalığı olan hastaların örnekleri dahil edilmedi. Çalışma için kurumun etik kurulundan onay alınmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 25/01/2012 tarih ve 2012-302 numaralı etik kurul kararı). Kreatinin testi için Beckman Coulter DxC 800 otoanalizörü, CEA ve CA 19-9 testleri için Beckman Coulter UniCel® Dxl 800 Immunoassay Systemde aynı marka kitler kullanılarak çalışıldı. Sistatin C testi için ise alınan kan örneklerinin serumları daha sonra çalışılmak üzere ayrılarak ağız kapaklı tüplerde -80°C'de saklandı. Serum sistatin C analizi Roche Diagnostics Cobas® Tina-quant Cystatin C kiti kullanılarak Roche MODULAR P® analizöründe partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik yöntem (PETIA) ile yapıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.

Sistatin C düzeyi normal olan grup ile yüksek olan grubu ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörleri tespit etmek için Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi kullanıldı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda  $p < 0,25$  olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon modeline dahil edildi. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla  $p = 0,505$  ve  $p = 0,510$ ). Olguların dahil oldukları gruplara göre demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kontrol ve Vaka Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n:40)	Kolorektal (n:35)	Mide (n:35)	p değeri
Yaş (ortalama $\pm$ ss)	57,8 $\pm$ 6,6	60,2 $\pm$ 9,5	58,7 $\pm$ 9,8	0,505
Cinsiyet [n (%)]				0,510
Erkek	24 (%60,0)	21 (%60,0)	25 (%71,4)	
Kadın	16 (%40,0)	14 (%40,0)	10 (%28,6)	

ss: standart sapma

Kolorektal ve mide kanseri grubundaki bireylerin serum CEA, CA19-9 ve Sıstatin C düzeyleri kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı olarak daha yüksekti (hepsi için  $p < 0,001$ ). Her 3 grupta da serum kreatinin konsantrasyonu benzerdi (Tablo 2). Mide kanseri ve KRK gruplarında serum sıstatin C düzeyi yüksek olan olguların sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Kontrol grubunda ise serum sıstatin C düzeyi normal bulunan bireylerin sayısı daha fazladır ( $p < 0,001$ ). Şekil 1'de Kontrol, Kolorektal ve Mide Gruplarına Göre Sıstatin C Düzeylerinin Dağılımı gösterilmiştir. Şekil 2'deki grafikte serum sıstatin C düzeyi normal ve yüksek olan gruplarda serum kreatinin düzeylerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 2. Kontrol ve Vaka Gruplarına Göre Olguların Ölçüm Sonuçları

Değişkenler	Kontrol (n:40)	Kolorektal (n:35)	Mide (n:35)	p değeri
CEA (ng/mL)*	1,5 (1,00) <sup>a,b</sup>	12,6 (43,89) <sup>a</sup>	12,1 (69,36) <sup>b</sup>	<0,001
CA 19-9 (U/mL)*	8,2 (8,77) <sup>a,b</sup>	43,8 (77,10) <sup>a</sup>	100,0 (546,60) <sup>b</sup>	<0,001
Kreatinin (mg/dL)**	0,85 $\pm$ 0,15	0,80 $\pm$ 0,20	0,82 $\pm$ 0,17	0,571
Sıstatin C (mg/L)*	0,9 (0,15) <sup>a,b</sup>	1,2 (0,30) <sup>a</sup>	1,2 (0,28) <sup>b</sup>	<0,001
Sıstatin C >1,1 mg/L	6 (%15,0) <sup>a,b</sup>	26 (%74,3) <sup>a</sup>	24 (%68,6) <sup>b</sup>	<0,001

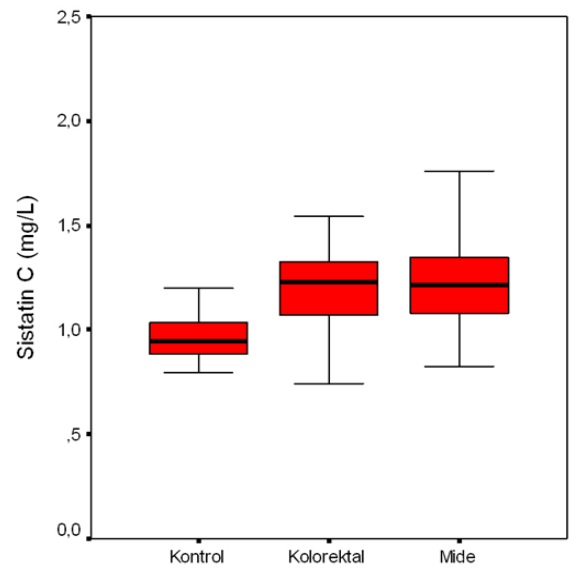
\*: Veriler normal dağılım göstermeyen CEA, CA 19-9 ve Sıstatin C için ortanca (çeyrekler arası genişlik), \*\*: normal dağılım gösteren kreatinin için ortalama $\pm$ ss olarak gösterildi.

Analitler için üretici firmaların bildirdiği üst limit değerleri (CEA:3ng/mL, CA19-9:35U/mL, sıstatin C:1,1 mg/L) kullanıldı. Çalışmaya serum kreatinin değeri referans aralığı (erkekler için: 0,64-1,27 mg/dL kadınlar için: 0,44-1,03 mg/dL) içerisinde olan olgular dahil edilmiştir.

a: Kontrol Grubu ile Kolorektal Grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ),

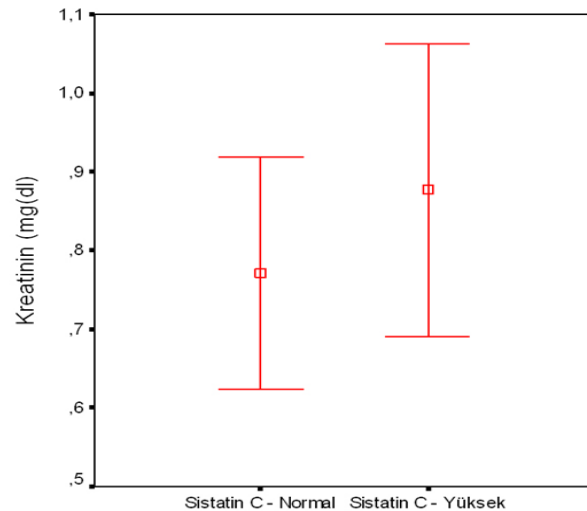
b: Kontrol Grubu ile Mide Grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ).

Serum CEA, CA 19-9 ve kreatinin düzeyleri ile sıstatin C düzeyi arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (sırasıyla  $r = 0,498$ ,  $p < 0,001$  ve  $r = 0,294$ ,  $p = 0,002$  ve  $r = 0,343$ ,  $p < 0,001$ ).



Şekil 1. Kontrol, Kolorektal ve Mide Gruplarına Göre Sıstatin C Düzeylerinin Dağılımı

Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında sıstatin C düzeyinin yüksek olması üzerinde sırasıyla; kreatinin düzeyi ve kanser hastası olmanın etkili olduğu bulunmuştur. Buna göre kreatinindeki her 0,1 mg/dL'lik artış sıstatin C düzeyinin yüksek olma ihtimalini 2,531 kat (%95 güven aralığı: 1,562-4,100) arttırmaktaydı ( $p < 0,001$ ). Ayrıca kontrol grubuna göre kanserli grupta sıstatin C'nin yüksek olma ihtimali 20,384 kat (%95 güven aralığı: 2,992-142,196) daha fazla idi ( $p = 0,002$ ).



Şekil 2. Sıstatin C Düzeyi Normal ve Yüksek Olan Gruplara Göre Kreatinin Düzeyleri

Hasta grubuna dahil olmak, yaş, cinsiyet ve serum kreatinin konsantrasyonu gibi diğer faktörlerin etkileri de göz önünde bulundurulduğunda CEA ve CA 19-9 yüksekliğinin daha önceki analizlerde izlenen anlamlı etkilerinin kaybolduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Kontrol grubuna göre sistatin C'nin yüksek bulunma ihtimali üzerinde mide kanserli gruba göre KRK grubunda bulunmanın daha fazla etkili olduğu görülmüştür. Tablo 3'de çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinin verileri özetlenmiştir.

Tablo 3. Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Sistatin C Düzeyi Normal ve Yüksek Olan Grupları Ayırt Etmede Etkili Olabilecek Olası Tüm Faktörlerin Birlikte Etkileri

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p değeri
Kolorektal	23,979	3,213-178,962	0,002
Mide	14,499	1,737-121,040	0,014
Yaş (yıl)	1,036	0,975-1,101	0,251
Erkek Faktör	0,475	0,122-1,842	0,282
CEA>3 ng/mL	2,811	0,636-12,415	0,173
CA 19-9>35 U/mL	1,199	0,290-4,955	0,802
Kreatinin (mg/dL)	2,559*	1,571-4,170	<0,001

\*: Kreatinin düzeyindeki her 0,1 mg/dL'lik artışın etkisi

## Tartışma

Sistatin C, bütün çekirdekli hücrelerde sentezlenen düşük molekül ağırlıklı (13 kDa) bir proteindir. Serum sistatin C konsantrasyonu glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek fonksiyonunun bir belirteci olarak kabul görmektedir (5).

Sistatin C, endojen sistein proteazların fizyolojik olarak önemli inhibitörüdür (3). Malign tümörlerde sistein katepsinler ile sistatin C arasındaki dengenin bozulduğu ve bunun kanser gelişim ve progresyonunda önemli basamaklar olan invazyon ve metastazı kolaylaştırdığı bildirilmiştir (18, 19). Sistein proteaz ailesinde yer alan bazı katepsinler ile sistatin C'nin mide kanseri ve KRK'de tümör dokusunda immünohistokimyasal olarak artmış ekspresyonu ve homojenizasyonlarında reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile artmış mRNA ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Mide kanseri ve KRK'de tümör dokusu ile yapılan çalışmalarda sistatin C'nin bu kanser türleri için iyi bir belirteç olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7, 8). Bir analitin düzeyine serumda bakmak minimal invaziv olması, daha doğru kantifikasyon sağlaması ve gözlemciler arası fark içermemesi nedeniyle doku bazlı metodlara göre daha avantajlıdır (20). Bu nedenle bu çalışmada serum sistatin C düzeyleri açısından belirtilen kanser olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığı ve kanser grupları arasında anlamlı bir fark izlenip izlenmediğinin araştırılması amaçlanmıştır. Serum katepsin B konsantrasyonunun KRK'de mevcut tümör belirteçleri CEA ve CA19-9'dan daha sensitif olduğu bildirilmiştir (21). Ayrıca over kanserli hastalarda serum sistatin C düzeyi ile CA 125 arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (17). Çalışmanın bir diğer amacı da serum sistatin C düzeyi ile gastrointestinal sistem kanserlerinde kullanılan başlıca tümör belirteçleri CEA ve CA 19-9 konsantrasyonları arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Kos ve ark. (12) ileri evre melanoma ve KRK hastalarında serum sistatin C düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar vaka ve kontrol grupları arasında serum kreatinin düzeyi arasında anlamlı fark izlenmediğini belirtmiş, bu nedenle sistatin C düzeyinin kanser hastalarında böbrek dışı faktörler nedeniyle arttığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ise serum kreatinin konsantrasyonu açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark izlenmemekle birlikte sistatin C düzeyi yüksek olan olgularda serum kreatinin konsantrasyonu anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında sistatin C düzeyinin yüksek olması üzerinde sırasıyla; kreatinin düzeyi ve kanser hastası olmanın etkili olduğu bulunmuştur. Ancak GFH tayini için referans bir yöntemin kullanılmaması çalışmamızın bir dezavantajıdır.

Literatürde kanser hastalarında sistatin C'nin çeşitli böbrek fonksiyon belirteçleriyle ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (22, 23). Bunun nedeni hasta popülasyonlarının farklı kriterlerle seçilmiş olması, analitlerin ölçümünde kullanılan yöntemlerin farklılığı veya böbrek işlevi dışında diğer faktörlerden etkilenme olabilir. Serum sistatin C değerinin böbrek fonksiyonu yanısıra kanser varlığından etkileniyor olması kanserli hastalarda kullanımı açısından bir dezavantaj olabilir.

KRK'li hastalarla yapılan bir çalışmada (24) serum sistatin C yüksekliği ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki izlenmemiş, ancak vaka grubunda sistatin C ve yaş arasında zayıf bir korelasyon izlenmiştir. Vaka grubunun medyan yaş değeri [68(35-91)], kontrol grubununkinden [40(19-59)] yüksek bulunduğundan sistatin C'deki yüksekliğin yaşla ilişkili olarak GFH'deki azalmaya bağlı olabileceği yorumu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda hasta (59,5±9,6) ve kontrol grubunun (57,8±6,6) yaş dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,296$ ). Serum sistatin C düzeyi ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ( $r=0,126$ ,  $p=0,190$ ). Bu bulgu literatürde bildirilenleri (25, 26) destekler niteliktedir. Serum kreatinin ve sistatin C konsantrasyonları arasında pozitif yönde bir korelasyon izlenmekte ( $r=0,343$ ,  $p<0,001$ ) ve regresyon analizinde bu ilişki devam etmekteydi (Tablo 3).

Melanomu olan hastalarda serum sistatin C konsantrasyonu ile hastalık evresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş; en yüksek seviyelere metastazı olan hastalarda rastlanmıştır (27). Kos ve ark. (24) KRK'li hastaların serumlarında tümör progresyonu ve kötü prognozla ilişkili artmış sistein proteaz inhibitörü konsantrasyonları izlemişlerdir. İnhibitörler arasında konsantrasyonda en belirgin artış sistatin C'de gözlenmiştir. Bazı araştırmacılar (28, 29) elde ettikleri bulgular ışığında serum sistatin C düzeyinin KRK gibi bazı kanser türlerinde tanı ve prognoz belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda da kolorektal ve mide kanseri grubun-

daki bireylerin serum sistatin C düzeyleri kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Analitin mide ve kolorektal grubundaki düzeyleri benzer bulundu. Sistatin C yüksekliği kanserli gruba dahil olma ile birliktelik göstermekteydi. Sistatin C düzeyi yüksek olan olguların %89,3'ü ( $n=50$ ) kanser hastası iken sistatin C düzeyi normal bulunan olguların %37,0'si ( $n=20$ ) kanserli gruba dahildi ( $p < 0,001$ ). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre kanserli grupta sistatin C'nin yüksek olma ihtimali 20,384 kat (%95 güven aralığı: 2,992-142,196) daha fazla idi ( $p=0,002$ ). Sistatin C'nin CEA ve CA 19-9'dan bağımsız artışının ise kanser varlığı dışında başlıca böbrek fonksiyonundan etkilenmesi nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Yüksek serum sistatin C düzeyi vücudun artmış sistein proteaz aktivitesine yetersiz yanıtını yansıtır olabilir. Ayrıca kanserli hastalarda proteinazların posttranslasyonel modifikasyonları inhibitör aktiviteye yanıtlarını değiştirebilir. Donahue ve ark. (30) KRK'de katepsin B'nin glikozilasyonunda farklılıklar izlendiğini bildirmişlerdir. Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre sistatin C'nin yüksek bulunma ihtimali üzerinde KRK grubunda bulunmanın daha fazla etkili olduğu görülmüştür (Tablo 3). İçerdiği olgu sayısının nispeten az ve hastalık evrelerine göre gruplandırılmamış olması çalışmamızın bir diğer dezavantajını oluşturmaktadır. KRK grubunda bulunmanın serum sistatin C düzeyi üzerine etkisi bu grupta bulunan olguların rastlantısal olarak hastalığın belirli evrelerinde yoğunlaşması ya da KRK'de sistatin C, katepsin B ve TGF- $\beta$  etkileşimlerinin daha yoğun izlenmesi nedeniyle ekspresyonunun daha belirgin artışı olabilir.

Sonuç olarak, KRK ve mide kanseri hastalarında serum sistatin C düzeyinin incelendiği çalışmamızda sistatin C yüksekliği üzerinde sırasıyla; kreatinin düzeyi ve kanser hastası olmanın etkili olduğu bulunmuştur. Sistatin C'nin CEA ve CA 19-9'dan bağımsız artışının kanser varlığı dışında başlıca böbrek fonksiyonundan etkilenmesi nedeniyle olabileceği düşünüldü. Mide veya kolorektal kanserli olgularda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede serum sistatin C düzeyi kullanılacaksa kansere bağlı artışlar açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalık yaygınlığına göre sınıflandırılmış daha geniş hasta grupları ve GFH için referans yöntemin kullanılacağı bir çalışma ile serum sistatin C düzeyindeki artışın nedeni daha iyi ortaya konulabilir.

### Açıklamalar

Uzmanlık tezinden üretilen bu çalışmanın yayına hazırlanmasından önce vefat eden danışman hocamız Dr Yüksel Koca'ya katkıları için sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

**Etik onam:** Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 25/01/2012 tarih ve 2012-302 numaralı etik kurul kararıyla onaylanmıştır.

### Kaynaklar










1. Cancer Fact Sheet [on the Internet]. World Health Organization. [updated 12 September 2018; cited 31 January 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Talieri M, Papadopoulou S, Scorilas A, Xynopoulos D, Arnogianaki N, Plataniotis G, et al. Cathepsin B and cathepsin D expression in the progression of colorectal adenoma to carcinoma. *Cancer Lett*. 2004;205(1):97-106.
3. Chen S, Dong H, Yang S, Guo H. Cathepsins in digestive cancers. *Oncotarget*. 2017;8(25):41690-41700.
4. Turk V, Stoka V, Vasiljeva O, Renko M, Sun T, Turk B, et al. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1824(1):68-88.
5. George JA, Gounden V. Novel glomerular filtration markers. *Adv Clin Chem*. 2019;88:91-119.
6. Nomura T, Katunuma N. Involvement of cathepsins in the invasion, metastasis and proliferation of cancer cells. *J Med Invest*. 2005;52(1-2):1-9.
7. Kos J, Nielsen HJ, Krasovec M, Christensen IJ, Cimerman N, Stephens RW, et al. Prognostic values of cathepsin B and carcinoembryonic antigen in sera of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 1998;4(6):1511-6.
8. Zeng Q, Zhao Y, Yang Y, Chen XX, Wang G, Zhang P, et al. Expression of Cystatin C in human stomach neoplasms. *Mol Med Rep*. 2010;3(4):607-11.
9. Saleh Y, Sebzda T, Warwas M, Kopec W, Ziolkowska J, Siewinski M. Expression of cystatin C in clinical human colorectal cancer tissues. *J Exp Ther Oncol*. 2005;5(1):49-53.
10. Brierie B, Moses HL. Tumour microenvironment: TGF $\beta$ : the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):506-20.
11. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C Antagonizes Transforming Growth Factor  $\beta$  Signaling in Normal and Cancer Cells. *Mol Cancer Res*. 2004;2(3):183-95.
12. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*. 1998;44(12):2556-7.
13. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(2):132-9.
14. Zhai H, Huang J, Yang C, Fu Y, Yang B. Serum CEA and CA19-9 Levels are Associated with the Presence and Severity of Colorectal Neoplasia. *Clin Lab*. 2018;64(3):351-6.
15. Shin JK, Kim HC, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, et al. High preoperative serum CA 19-9 levels can predict poor oncologic outcomes in colorectal cancer patients on propensity score analysis. *Ann Surg Treat Res*. 2019;96(3):107-15.
16. Saito H, Kono Y, Murakami Y, Kuroda H, Matsunaga T, Fukumoto Y, et al. Influence of prognostic nutritional index and tumor markers on survival in gastric cancer surgery patients. *Langenbeck Arch Surg*. 2017;402(3):501-7.
17. Bodnar L, Wcislo GB, Smoter M, Gasowska-Bodnar A, Stec R, Synowiec A, et al. Cystatin C as a parameter of glomerular filtration rate in patients with ovarian cancer. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(5):360-7.
18. Strojjan P, Budihna M, Šmid L, Svetic B, Vrhovec I, Kos J, et al. Prognostic significance of cysteine proteinases cathepsins B and L and their endogenous inhibitors stefins A and B in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2000;6(3):1052-62.
19. Kos J, Lah TT. Cysteine proteinases and their endogenous inhibitors: target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer. *Oncol Rep*. 1998;5(6):1349-61.
20. McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:480-506.
21. Herszényi L, Farinati F, Cardin R, István G, Molnár LD, Hritz I, et al.

- Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:194.
22. Štabuc B, Vrhovec L, Štabuc-Šilih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem*. 2000;46(2):193-7.
23. Kleber M, Cybulla M, Bauchmüller K, Ihorst G, Koch B, Engelhardt M. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann Oncol*. 2007;18(5):950-8.
24. Kos J, Krašovec M, Cimerman N, Nielsen HJ, Christensen IJ, Brunner N. Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis. *Clin Cancer Res*. 2000;6(2):505-11.
25. Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem*. 2000;35:63-99.
26. Massey D. Commentary: clinical diagnostic use of cystatin C. *J Clin Lab Anal*. 2004;18(1):55-60.
27. Kos J, Štabuc B, Schweiger A, Krasovec M, Cimerman N, Kopitar-Jerala N, et al. Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 1997;3(10):1815-22.
28. Kos J, Werle B, Lah T, Brunner N. Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer. *Int J Biol Markers*. 2000;15(1):84-9.
29. Zore I, Krasovec M, Cimerman N, Kuhelj R, Werle B, Nielsen HJ, et al. Cathepsin B/cystatin C complex levels in sera from patients with lung and colorectal cancer. *Biol Chem*. 2001;382(5):805-10.
30. Iacobuzio-Donahue CA, Shuja S, Cai J, Peng P, Murnane MJ. Elevations in cathepsin B protein content and enzyme activity occur independently of glycosylation during colorectal tumor progression. *J Biol Chem*. 1997;272(46):29190-9.



## Kalp Hızı Değişkenliği ve Serebrovasküler Olaylar

## Heart Rate Variability and Cerebrovascular Events

Songül USALP<sup>1</sup> , Bercem TAŞIN<sup>2</sup> , Hatice KEMAL<sup>1</sup> , Belma YAMAN<sup>1</sup> , Onur AKPINAR<sup>1</sup> ,  
Levent CERİT<sup>1</sup> , İlker GÜL<sup>1</sup> , Aziz GÜNSEL<sup>1</sup> , Hamza DUYGU<sup>1</sup> 

1 Yakın Doğu Üniversitesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Lefkoşa, KKTC  
2 Batman Bölge Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Batman, Türkiye.

## Öz.

**Amaç:** Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin otonomik fonksiyonlarını yansıtan noninvaziv bir değerlendirilmedir ve sistemik hastalıklarda bozulduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, KHD ile akut iskemik inme (Aİİ) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** Toplam 102 Aİİ hastası ve 66 sağlıklı birey (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Aİİ hastaları, iskemik inme (İİ) (n=65) ve geçici iskemik atak (GİA) (n=37) olarak iki gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol gruplarına 24 saatlik ritim Holter kaydı yapıldı.

**Bulgular:** Aİİ grubunda hipertansiyon (%60.8'e karşı %33.3, p=0.005) ve diyabetes mellitus (DM) (%39.2'e karşı %15.2, p=0.002) sıklığı ile, serum glukoz (142.4±60.0'a karşı 106.8±20.9, p=0.034) ve kreatinin düzeyleri (0.9±0.3'e karşı 0.8±0.5, p=0.010) anlamlı olarak daha yüksekti, fakat serum yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi (44.7±9.7'e karşı 54.6±12.9, p=0.022) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) (53.0 [25-60]'a karşı 58.0 [30-60], p=0.012) daha düşüktü. Ek olarak, KHD parametrelerinden olan SDNN (112.2 [37-1473]'e karşı 134.8 [37-405], p<0.001), SDNN index (44.0 [14-132]'e karşı 55.1 [24-145], p<0.001), üçgen index (1.5 [1-36]'e karşı 2.0 [1-53], p<0.001), HF (22.1 [5-2023]'e karşı 28.0 [13-2701], p=0.014), LF (2.7 [13-2367]'e karşı 3.4 [4-1523], p<0.001) ve VLF (676.3 [7-1795]'e karşı 1014 [291-1881], p<0.001) Aİİ grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. İİ ve GİA grupları arasında ise bazal özellikler ve KHD parametreleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi (p>0.05, hepsi için). Çoklu regresyon analizlerinde, yaş (OR: 1.096, %95 GA: 1.056 – 1.136, p<0.001), SVEF (OR: 0.362, %95 GA: 0.355-0.559, p=0.006) ve DM (OR: 0.860, %95 GA: 0.856-0.931, p<0.001) inme için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda Aİİ hastalarında KHD parametrelerinin azalmış olduğunu saptadık. Ek olarak, yaş, SVEF ve DM'nin Aİİ için bağımsız birer risk faktörü olduğunu bulduk.

**Anahtar Kelimeler:** Akut serebrovasküler hastalık, Kalp hızı, İskemik inme, Geçici iskemik atak

## Abstract

**Background:** Heart rate variability (HRV) is a noninvasive assessment that reflects the autonomic functions of the heart and it is known to be disrupted in many systematic diseases. In our study, we aimed to investigate the relationship between HRV and acute ischemic stroke (AIS).

**Materials and Methods:** 102 AIS patients and 66 healthy individuals (control group) were included in the study. AIS patients were divided into two groups as ischemic stroke (IS) (n=65) and transient ischemic attack (TIA) (n=37). A 24-hour rhythm Holter record were applied to all patients.

**Results:** The frequency of hypertension (60.8% vs. 33.3%, p=0.005) and diabetes mellitus (DM) (39.2% vs. 15.2%, p=0.002), and serum glucose (142.4±60.0 vs. 106.8±20.9, p=0.034) and creatinine levels (0.9±0.3 vs. 0.8±0.5, p=0.010) were significantly higher in AIS group, whereas serum high-density lipoprotein (44.7±9.7 vs. 54.6±12.9, p=0.022) and left ventricular ejection fraction (LVEF) values were lower (53.0 [25-60] vs. 58.0 [30-60], p=0.012). Also, the HRV parameters SDNN (112.2 [37-1473] vs. 134.8[37-405], p<0.001), SDNN index (44.0 [14-132] vs. 55.1 [24-145], p<0.001), triangular index (1.5 [1-36] vs. 2.0 [1-53], p<0.001), HF (22.1 [5-2023] vs. 28.0 [13-2701], p=0.014), LF 2.7 [13-2367] vs. 3.4 [4-1523], p<0.001), and VLF 676.3 [7-1795] vs. 1014 [291-1881], p<0.001) were lower in the AIS group. There was no significant difference between the TIA and IS groups in terms of basal characteristics and HRV (p>0.05, for all). In multivariable regression analysis, age (OR: 1.096, %95 CI: 1.056 – 1.136, p<0.001), LVEF (OR: 0.362, % 95CI: 0.355-0.559, p=0.006) and DM (OR: 0.860, % 95CI: 0.856-0.931, p<0.001) were independent risk factors for AIS.

**Conclusion:** In our study, we detected that HRV parameters were lower in patients with AIS. We also found that age, LVEF and DM were the independent risk factors for AIS.

**Key words:** Acute cerebrovascular disease, Heart rate, Ischemic stroke, Transient ischemic attack

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Songül USALP

Near East Hospital University  
Hospital, Near East Boulevard,  
99138, Nicosia, CYPRUS

Tel: +90 392 675 1000  
Faks: +90 (392) 223 64 61  
e-mail: dr.songulusalp@hotmail.com

**Geliş tarihi / Received:**  
14.06.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
10.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.752701

## Giriş

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), iskemik kalp hastalıklarından sonra dünya genelindeki ikinci en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (1). SVH, beyin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği, beyin damarlarını da ilgilendiren tüm hastalıkları kapsar. Akut iskemik inme (Aİİ), tüm SVH'ların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (2). Aİİ'nin ciddi bir formu olan iskemik inmede (İİ), serebral arterde meydana gelen trombotik tıkanma sonrası, istenmeyen nörolojik olaylar gelişebilir. Aİİ'nin hafif bir formu olan geçici iskemik atak (GİA) ise, akut enfarktüs olmadan, geçici nörolojik disfonksiyon atağı olarak yorumlanır. Yaklaşık 24 saat süren fokal serebral fonksiyon kaybıdır ve semptomlar kısa olup çoğunlukla kendiliğinden düzelir (1,2).

İskemik inme hastaları, hastalığın ciddiyetine göre yoğun bakım ihtiyacı gerektirebilirler ve mortalite bu hastalarda daha yüksektir. Hastaneden taburcu olsalar dahi, bu hastalar çoğu zaman başkasının yardımına muhtaç olabilirler. Bu nedenle, inme gelişme ihtimali olan hastaları saptamak önemlidir. İnme için en önemli risk faktörlerinin başında ileri yaş gelmektedir. Koroner arter hastalığında olduğu gibi, Aİİ'de de cinsiyet, ırk, aile öyküsü başlıca değiştirilemeyen risk faktörlerindedir (3,4). Ayrıca hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, alkol kullanımı, geçirilmiş kardiyovasküler hastalıklar, atriyal fibrilasyon, obezite ve kan pıhtılaşmasına eğilim yaratan hastalıklar da Aİİ riskini arttıran durumlardandır (3-5). Bu hastalıkların çoğunda, esas patolojiye ek olarak otonomik disfonksiyon da tabloya eşlik edebilmektedir (6-8). Otonomik disfonksiyonun tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (9,10). Bunlardan biri olan kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin otonomik fonksiyonları hakkında bilgi edinmemizi sağlar (10). Stres karşısında artan sempatik sistemin baskın hale gelmesi kalp hızının artmasına, dinlenme fazında ise parasempatik sistemin baskınlaşması kalp hızının yavaşlamasına neden olur ve normal kişilerde birbiriyle uyum içinde çalışan bu denge bazı hastalıkların sürecinde bozulabilmektedir. Otonomik dengenin bozulması, KHD'in azalmasına ve istenmeyen kardiyovasküler olaylara neden olabilmektedir (11,12). Literatürde Aİİ ile başvuran hastalarda KHD'yi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmamızdaki amacımız, Aİİ tanısı konulan hastalarda KHD'nin klinik önemini araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

### Çalışma popülasyonu

Çalışmamıza, kliniğimize Aİİ tanısıyla başvuran toplam 102 hasta ve 66 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi. Kafa içi kanama, ciddi karotis darlığı, supraventriküler ya da ventriküler aritmi, kalp pili, ciddi kalp kapak hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı olanlar ve çalışmaya katılmak için rıza göstermeyenler çalışmaya dahil edilmedi. Bununla beraber, atrial fibrilasyon ritminde olan

ya da altı saniye üzerinde paroksizmal atriyal fibrilasyon atakları olan, 24 saatlik ritim holter kaydında aşırı artefakt bulunanlar, 22 saatin altında holter kaydı olan ve sık VES (24 saat boyunca %10'un üzerinde) atakları olan toplam dokuz hasta da çalışmaya alınmadı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı (YDU/2019/66-729) ve Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına uygun olarak uygulandı. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Tüm hastaların bazal demografik özellikleri kaydedildi. Hastalar nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi ve Aİİ tanısı Amerikan İnme Derneği önerileri baz alınarak konuldu (2). Nörolojik değerlendirme yapılırken hastalar, National Institute Health Stroke Skalasına (NIHSS) göre değerlendirildi (2). Aİİ tanısı ve beyin hasarının etyolojisini araştırmak (iskemi veya kanama) amacıyla beyin tomografisi ve beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri yapıldı. Tüm hastalardan en az 8 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı ve standart laboratuvar yöntemleri kullanılarak biyokimyasal ve hematolojik analizler yapıldı.

### Elektrokardiyografik ve ekokardiyografik analiz

Tüm hastalara sırtüstü yatar pozisyonda 25mm / ms ve 10 mV/sn hızında 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografi (EKG) kaydı alındı (GE Marquette Mac 1200, GE Healthcare 3000 North Grandview Waukesha, WI 53188 U.S.A.). Ekokardiyografik incelemeler sol yan yatar pozisyonunda Vivid 7 Pro ultrason görüntüleme sistemi (GE Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA) kullanılarak yapıldı. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi incelemeleri ve M-mod ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından yayınlanan standartlara göre yapıldı (13). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) Simpson'ın kuralına göre hesaplandı (13).

### Ritim holter analizi ve Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümleri:

Tüm hastalara, başvurularının ardından ilk 72 saat içinde 24 saatlik ritim Holter kaydı yapıldı. Holter kayıtları Cardioscan 12.0 (DM Software Inc., Stateline, NV, US) yazılımı ile analiz edildi. Tüm kayıtlar, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Kuzey Amerika Pil ve Elektrofizyoloji Cemiyeti görüşlerine uygun olarak yapıldı ve bu kayıt sonuçları daha sonra iki farklı kardiyolog tarafından yorumlandı (14,15). KHD ölçümü yapılırken, belirgin olan R dalgaları referans alındı. Holter kaydındaki veri işleme programında oluşturulan görüntü dosyasındaki normal-normal (NN) R aralıkları yapılandırılarak, bilgisayarlı KHD ölçümleri baz alındı (14,15). KHD ölçümü için kullanılan parametreler üç ana başlık altında toplanabilir: Zaman temelli ölçümler, spektral ya da frekans temelli ölçümler ve doğrusal olmayan geometrik ölçümler. Zaman temelli ölçümlerde, iki komşu R dalgası arasındaki interval (NN intervali) holter kaydı boyunca ölçülür. SDNN, zaman bazlı ölçümlerin en sık kullanılanıdır ve 24 saatlik kayıt boyunca bütün RR (NN) intervallerinin standart deviasyonu olarak adlandırılır (15). SDNN indexi, 24 saat içinde tüm 5 dakikalık segmentler için tüm NN ara-

lıklarının standart sapmalarının ortalamasıdır. rMSSD, ar-  
dışık NN aralığı farklılıklarının karelerinin ortalamasının kö-  
küdür. pNN50, bir önceki aralıktan > 50 ms farklı NN ara-  
lıklarının yüzdesidir. Üçgen indeks, NN aralıklarının toplam  
sayısının NN histogram yüksekliğine bölünmesiyle elde  
edilir (16).

Spektral veya frekans temelli yapılan ölçümler, 0 ila 0.5 Hz  
arasında değişen 5 frekans bandından oluşan güç spektral  
yoğunluk analizi kullanılarak hesaplanır. Düşük frekanslı  
(LF), orta frekanslı (MF) ve yüksek frekanslı (HF) bantlar  
toplam gücün sadece %5'ini oluşturur. HF, izole parasem-  
patik aktivitenin bir ölçüsü olarak kabul edilir. LF ise para-  
sempatik sistemin etkisi ile modüle edilen ağırlıklı olarak  
sempatik aktivitenin bir ölçüsü olarak kabul edilir. Toplam  
gücün çoğunu oluşturan ultra düşük frekanslı (ULF) ve çok  
düşük frekanslı (VLF) bantlar, HF ve LF gücünden çok  
daha az netliktedirler (17,18).

### İstatistiksel analizler

Elde edilen veriler SPSS 20.0 versiyonu (Statistical Pac-  
kage for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, USA) istatistik  
programına kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygun  
olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi.  
Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama  $\pm$   
standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde (%)  
olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren veriler iki grup  
arasında karşılaştırılırken Students t-test, kategorik değiş-  
kenlerin karşılaştırılırken Ki-Kare testi kullanıldı. Normal  
dağılım göstermeyen veriler ise median [minimum-maxi-  
mum] değerleri ile ifade edildi ve Mann-Whitney U testi ile  
karşılaştırıldı. İnmenin, bağımsız öngördürücülerini belirle-  
mek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı.  
Tüm sonuçlarda  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya, hastanemiz nöroloji kliniğinde değerlendirile-  
rek Aİİ tanısı almış toplam 102 hasta (ortalama yaş  $69.7 \pm$   
 $9.6$  yıl, % 43.6 erkek) ve 66 kontrol grubu (ortalama yaş  
 $62.9 \pm 12.4$  yıl, %53.9 erkek) alındı.

Aİİ hastaları ile kontrol grubunun demografik ve klinik özel-  
likleri ile 24 saatlik ritim holter verilerinden elde edilen de-  
ğerler Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile Aİİ hasta-  
ları arasında, yaş ( $p=0.057$ ) ve cinsiyet ( $p=0.206$ ) açısın-  
dan anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, Aİİ grubunda hi-  
pertansiyon (HT) (%60.8'e karşın %33.3,  $p=0.005$ ) ve di-  
yabetes mellitus (DM) (%39.2'e karşın %15.2,  $p=0.002$ )  
sıklığı ile, serum glukoz ( $142.4 \pm 60.0$ 'a karşı  $106.8 \pm 20.9$ ,  
 $p=0.034$ ) ve kreatinin düzeyleri ( $0.9 \pm 0.3$ 'e karşın  $0.8 \pm 0.5$ ,  
 $p=0.010$ ) anlamlı olarak daha yüksekken, yüksek dansiteli  
lipoprotein düzeyi ( $44.7 \pm 9.7$ 'e karşın  $54.6 \pm 12.9$ ,  $p=0.022$ )  
ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ( $53.0$  [25-  
60]'a karşın  $58.0$  [30-60],  $p=0.012$ ) daha düşüktü. KHD pa-  
rametreleri değerlendirildiğinde, Aİİ grubunda SDNN  
( $112.2$  [37-1473]'e karşın  $134.8$  [37-405],  $p < 0.001$ ),  
SDNN index ( $44.0$  [14-132]'e karşın  $55.1$  [24-145],

$p=0.001$ ), üçgen index ( $1.5$  [1-36]'e karşın  $2.0$  [1-53],  $p <$   
 $0.001$ ), HF ( $22.1$  [5-2023]'e karşın  $28.0$  [13-2701],  
 $p=0.014$ ), LF ( $2.7$  [13-2367]'e karşın  $3.4$  [4-1523],  $p <$   
 $0.001$ ) ve VLF'nin ( $676.3$  [7-1795]'e karşın  $1014$  [291-  
1881],  $p < 0.001$ ) anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit  
edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Akut iskemik inme (Aİİ) hastaları ile kontrol grubunun  
demografik, klinik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşı-  
laştırılması

Değişkenler	Kontrol grubu (n = 66)	Aİİ grubu (n = 102)	p- değeri
Yaş (yıl)	62.9 $\pm$ 12.4	69.7 $\pm$ 9.6	0.057
Erkek cinsiyet (%)	29 (43.9)	55 (53.9)	0.206
HT (%)	22 (33.3)	62 (60.8)	0.005
DM (%)	10 (15.2)	40 (39.2)	0.002
Serum glukoz (mg/dl)	106.8 $\pm$ 20.9	142.6 $\pm$ 60.0	0.034
Serum kreatinin (mg/dl)	0.8 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.3	0.010
Hgb (gr/dl)	13.7 $\pm$ 1.4	13.4 $\pm$ 1.5	0.107
LDL kolesterol (mg/dL)	115.8 $\pm$ 35.9	119.9 $\pm$ 39.7	0.547
HDL kolesterol (mg/dL)	54.6 $\pm$ 12.9	44.7 $\pm$ 9.7	0.022
EF (%)	58.0 (30 - 60)	53.0 (25 - 60)	0.012*
Ortalama KH (atım/dk)	71.4 $\pm$ 8.1	80.0 $\pm$ 62.7	0.272
SDNN (ms)	134.8 (37 - 405)	112.2 (37 - 1473)	0.001*
SDNN index (ms)	55.1 (24 - 145)	44.0 (14 - 132)	0.001*
rMSSD (ms)	29.9 (8 - 84)	29.5 (1 - 105)	0.324*
pNN50 (%)	9.5 (0 - 145)	8.2 (0 - 51)	0.222*
Üçgen index (ms)	2.0 (1 - 53)	1.5 (1 - 36)	0.001*
HF (ms <sup>2</sup> )	28.0 (13 - 2701)	22.1 (5 - 2023)	0.014*
LF (ms <sup>2</sup> )	3.4 (4 - 1523)	2.7 (13 - 2367)	0.001*
VLF (ms <sup>2</sup> )	1014 (291- 1881)	676.3(7- 1795)	0.001*

\* Mann-Whitney U test, ortanca, max ve min değerler yazılmıştır.

DM: Diabetes mellitus; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; HDL: Yüksek yoğunluklu li-  
poprotein; Hgb: Hemoglobin; HF: Yüksek frekans bandı; HT: Hipertansiyon; KH:  
Kalp hızı; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; LF: Düşük frekans bandı, pNN50:  
Elli milisaniyeyi aşan ardışık NN intervalleri arasındaki farkın yüzdesi; rMSSD:Ar-  
dışık normal NN intervalleri arasındaki farkların karekökü; SDNN: NN intervalleri-  
nin standart sapması; SDNN index:24 saat içinde tüm 5 dakikalık segmentler  
için tüm NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması; SPAB:Sistolik pulmo-  
ner arter basıncı; VLF:Çok düşük frekans bandı.

Aİİ alt tiplerinde KHD parametrelerini değerlendirmek için  
hasta grubumuz GİA ve İİ şeklinde 2 gruba ayırdı. GİA ve

İİ gruplarının demografik ve klinik özellikleri ile 24 saatlik ritim holter verilerinden elde edilen değerler Tablo 2'de gösterilmiştir. Her 2 grup arasında bu özellikler açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. İskemik inme (İİ) ve geçici iskemik atak (GİA) olan hastaların, demografik, klinik özelliklerinin, KHD parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	GİA grubu (n = 37)	İİ grubu (n = 65)	p-değeri
Yaş (yıl)	67.5 ± 10.5	71.0 ± 8.6	0.072
Erkek cinsiyet (%)	20 (54.1)	35 (53.8)	0.092
HT (%)	19 (63.2)	46 (70.8)	0.061
DM (%)	13 (35.1)	27 (41.5)	0.744
Serum glukoz (mg/dl)	138.4 ± 51.5	145.0 ± 64.6	0.598
Serum kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.059
Hgb (qr/dl)	13.7 ± 1.4	13.4 ± 1.5	0.107
LDL kolesterol (mg/dL)	110.3 ± 40.8	126.2 ± 38.1	0.070
HDL kolesterol (mg/dL)	45.5 ± 10.2	44.3 ± 9.4	0.597
EF (%)	55.0 (34 - 60)	52.0 (25 - 60)	0.092*
Ortalama KH (atım/dk)	70.8 ± 14.1	85.2 ± 77.6	0.270
SDNN (ms)	144.5 (52 - 1473)	93.8 (37 - 180)	0.076*
SDNN index (ms)	46.8 (19 - 132)	42.4 (14 - 102)	0.378*
rMSSD (ms)	31.1 (9 - 105)	28.6 (1 - 102)	0.648*
pNN50 (%)	7.8 (0 - 40)	8.5 (0 - 51)	0.617*
Üçgen index (ms)	1.7 (1 - 18)	1.3 (1 - 20)	0.121*
HF (ms <sup>2</sup> )	241.9 (13 - 1723)	207.6 (5 - 2023)	0.287*
LF (ms <sup>2</sup> )	376.5 (30 - 2089)	269.3 (13 - 2367)	0.115*
VLF (ms <sup>2</sup> )	729.3 (91 - 1784)	646.1 (7 - 1795)	0.273*

\*: Mann-Whitney U test, ortanca, max ve min değerler yazılmıştır.  
DM: Diyabetes mellitus; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; Hgb: Hemoglobin; HF: Yüksek frekans bandı; HT: Hipertansiyon; KH: Kalp hızı; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; LF: Düşük frekans bandı, pNN50: Elli milisaniyeyi aşan ardışık NN intervalleri arasındaki farkın yüzdesi; rMSSD: Ardışık normal NN intervalleri arasındaki farkların karekökü; SDNN: NN intervallerinin standart sapması; SDNN index: 24 saat içinde tüm 5 dakikalık segmentler için tüm NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması; sPAP: sistolik pulmoner arter basıncı; VLF: Çok düşük frekans bandı.

Tablo 3. İnme ile ilişkili olabilecek bağımsız risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Değişkenler	OR	95 % GA	p
Yaş (yıl)	1.096	(1.056 - 1.136)	<0.001
EF (%)	0.362	(0.355 - 0.559)	0.006
Hipertansiyon	0.586	(0.270 - 1.273)	0.177
Diyabetes mellitus	0.860	(0.856 - 0.931)	<0.001
SDNN (ms)	0.997	(0.991 - 1.002)	0.257
SDNN index (ms)	0.987	(0.954 - 1.022)	0.463
Üçgen (ms)	1.062	(0.896 - 1.017)	0.373
HF (ms <sup>2</sup> )	0.998	(0.994 - 1.001)	0.192
LF (ms <sup>2</sup> )	1.001	(0.999 - 1.003)	0.443
VLF (ms <sup>2</sup> )	0.999	(0.998 - 1.001)	0.222

GA: Güven Aralığı; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; HF: Yüksek frekans bandı; LF: Düşük frekans bandı; OR: Odds ratio; SDNN: NN intervallerinin standart sapması; SDNN index: 24 saat içinde tüm 5 dakikalık segmentler için tüm NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması; VLF: Çok düşük frekans bandı.

Alİ'nin bağımsız öngördürücülerini tespit etmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Buna göre;

yaş (odds ratio [OR]: 1.096, %95 güven aralığı [GA]: 1.056 - 1.136, p < 0.001), SVEF değeri (OR: 0.362, %95 GA: 0.355-0.559, p=0.006) ve DM (OR: 0.860, % 95GA: 0.856-0.931, p < 0.001) inme için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 3).

## Tartışma

Bu çalışmada, Alİ tanısı konulan hastalarda KHD'nin klinik önemi araştırıldı. Çalışmamızın ana bulgusu, Alİ ile başvuran hastalarda KHD'nin anlamlı bir şekilde azaldığıdır. Ek olarak, yaş, DM ve SVEF'nin de Alİ için bağımsız birer risk faktörü olduğunu tespit ettik.

Kalp hızı hem sempatik hem de parasempatik sistemin etkilerine yanıt olarak atımdan atıma değişkenlik gösterir. Bu değişkenlik, bazı hastalıkların seyirinde gelişen otonomik disfonksiyona bağlı olarak bozulabilir. Kardiyak otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmış olsa da daha güvenilir bilgi verdiği için 24 saatlik ritim Holter klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır (10,16). Çalışmamızda da Alİ hastalarına 24 saatlik ritim holter kaydı uygulanarak otonomik disfonksiyon araştırıldı ve KHD parametrelerinin Alİ hastalarında anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Çalışmamıza benzer şekilde Korpelainen ve ark.'ları da Alİ hastalarında KHD parametrelerini düşük olarak saptamışlardır (19). Bir başka çalışmada ise, sürekli EKG kayıtları kullanılarak KHD parametrelerinin tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisi incelenmiş ve VLF, LF, HF, TP ve SDNN değerlerinin tüm nedenli mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (20). Yine bu sonuçlara paralel olarak, Binici ve ark.'ları sağlıklı orta yaş grubunda KHD parametrelerinin düşüklüğünün inme için öngördürücü olduğunu ve özellikle gece zamanı ölçülen SDNN parametrelerinin inme ile ciddi ilişkili olduğunu saptamışlardır (21). Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, Alİ hastalarında otonomik disfonksiyona bağlı olarak KHD parametrelerinin azaldığı ve KHD azalmış Alİ hastalarında prognozun daha kötü olduğu söylenebilir.

Frekans bazlı ölçümlerinin 24 saatlik ritim holteri ile değerlendirildiği bir çalışmada, VLF'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmeye LH ve HF'ye göre daha üstün olduğu bulunmuştur (22). Normalde, LF ve HF değerleri 24 saatlik kayıtlarda sirkadien ritim göstermektedir. LF gün boyunca yüksek iken, HF ise geceleri daha baskındır (22). Bu nedenle, LF/HF oranı artmış vagal aktivasyonun bir kriteri olarak düşünülmektedir (22). Çalışmamızda da Alİ olan hastalarda, frekans bazlı ölçümler değerlendirilmiş ve bu değerlerin Alİ grubunda daha düşük olduğu bulunmuştu. Ancak, Alİ için yapılan lojistik regresyon analizinde bu parametrelerin Alİ için bağımsız bir risk faktörü olmadıkları tespit edilmişti. Bunun nedeni, çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Ek olarak, hastalarımızın uzun dönem kayıtları mevcut olmadığı için bu parametrelerin mortalite ile ilişkisini de değerlendiremedik.

Alİ için birçok geleneksel ve değiştirilemeyen risk faktörleri

mevcuttur. Çalışmamızda, Aİİ hastalarında, HT ve DM sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi. Aslında, bu hastaların çoğu hastalıklarının farkında değillerdi ve yatışları esnasında HT ve DM tanısı almışlardı. Ayrıca, inme sonrası sempatik sistemin aktive olması, kan şekerinin ve kan basıncı oranının yükselmesine ve dolayısıyla da hastalarımızın daha fazla diyabet ve hipertansiyon tanısı almasına neden olabileceği de söylenebilir. Aİİ hastalarında ek olarak, serum kreatinin seviyelerinin daha yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein ve SVEF değerlerinin ise daha düşük olduğunu tespit ettik. Ancak, çok değişkenli lojistik regresyon analizi yaptığımızda, tüm bu risk faktörleri içerisinde, sadece yaş, DM ve SVEF'nin bağımsız birer risk faktörü olduğunu tespit ettik. Elde ettiğimiz bulgularımız, mevcut literatür bilgileri ile örtüşmektedir (3,4).

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının yetersiz olmasıdır. Ek olarak, hastalar kötü olaylar açısından takip edilmemişlerdi. KHD'nin hastane içi ve uzun dönem kötü sonuçlar ile ilişkisinin belirlenmesi çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi. Bu konuda, daha fazla hasta sayısı ile yapılan ve uzun dönem hasta takiplerinin yapılacağı ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada Aİİ hastalarında KHD parametrelerinin klinik önemini değerlendirdik ve KHD parametrelerinin Aİİ'de azaldığını tespit ettik. Aİİ alt gruplarında ise KHD parametreleri açısından anlamlı bir fark olmadığını saptadık.

**Etik Kurul Onayı:** Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel araştırmalar değerlendirme etik kurulundan, Etik onam alınmıştır. (Tarih: 28/02/2019 No: YDU/2019/66-729).

**Çıkar çatışması :** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması saptanmamıştır.

**Finansal Destek:** Yazarlar, bu çalışmada herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.



## Kaynaklar

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(7):2064–89.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Teri Ackerson, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):344-418.
3. Utku U. İnme Tanımı, Etiyolojisi, Sınıflandırma ve Risk Faktörü. *Türkiye Fiziksel Tıp Dergisi Özel Sayı*: 2007; 53:1-3
4. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 ;120:472- 495
5. Kayran Y, Yayla V, Çabalar M, Bajrami A, Karamanli Y, Gedikbaşı A, et al. LDL Subclasses in Ischemic Stroke: A Risk Factor? *Noro Psikiyatr Ars*. 2019 ;56(1):13-17.
6. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thrombo-embolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.

7. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
8. Saladini F, Di Marco A, Palatini P. Autonomic Dysfunction: How to Identify and When to Treat? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):237-43.
9. Al-Oudah ZA, Yacoub HA, Souyah N. Disorders of the Autonomic Nervous System after Hemispheric Cerebrovascular Disorders: An Update. *J Vasc Interv Neurol*. 2015;8(4):43-52.
10. Gernot Ernst. Heart-Rate Variability-More than Heart Beats? *Front Public Health*. 2017;5:240.
11. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-62.
12. Bodapati RK, Kizer JR, Kop WJ, Kamel H, Stein PK. Addition of 24-Hour Heart Rate Variability Parameters to the Cardiovascular Health Study Stroke Risk Score and Prediction of Incident Stroke: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6: (7). pii: e004305.
13. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in adults: Recommendation from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64.
14. Taylor JA, Lipsitz LA. Heart rate variability standards. *Circulation* 1997;(95)1280-281.
15. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability : Technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995;70(10): 955-964.
16. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(35-36):514-22.
17. Novak V, Saul JP, Eckberg DL. Task Force report on heart rate variability. *Circulation*.1997;96(3): 1056-1057.
18. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
19. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Mäkkilä A, Huikuri HV, Myllylä VV. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30(5):1008-13.
20. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90(2): 878-93.
21. Binici Z, Mouridsen MR, Køber L, Sajadieh A. Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk. *Stroke*. 2011;42:3196-201.
22. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT, Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*.2005;10(1):88-101

# Şanlıurfa'da Sokakta Çalışan ve Çalışmayan Çocukların Sağlık Davranışlarının Belirlenmesi

## Determination of Health Behaviours of Children Working and Non-Working On Streets in Şanlıurfa

Abidin KÜÇÜK<sup>1</sup> , Selma KAHRAMAN<sup>2</sup> 

1 Eyyübiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

2 Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Çalışma Şanlıurfa'da, sokakta çalışan ve çalışmayan çocukların sağlık durumlarının karşılaştırmalı belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı tipte Şubat-Haziran 2016 tarihleri arasında yapılmıştır.

**Materyal ve metod:** Araştırmanın örneklemini çalışan çocuk 52 kişi çalışmayan çocuk 50 kişi olmak üzere toplam 102 lise öğrencisi oluşturmaktadır. Veriler, veri toplama formu ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II ile yüz yüze görüşülerek oluşturulmuştur. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistik ve ilişki testi olarak bağımsız gruplarda t testi ve varyans analizi yapılmıştır.

**Bulgular:** Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II toplam puan ortalamasından çalışan çocuklar  $110 \pm 26.4$  alırken, çalışmayan çocuklar  $122 \pm 25.1$  almıştır ( $p < 0.05$ ). Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği alt boyutu olan beslenmede çalışan çocuklar  $17,8 \pm 5,3$  alırken, çalışmayan çocuklar  $20 \pm 5$  almıştır ( $p < 0.05$ ). Manevi gelişim alt boyutundan çalışan çocuklar  $22 \pm 5.6$  alırken, çalışmayan çocuklar  $24.1 \pm 4.9$  almıştır ( $p < 0.05$ ). Çalışan çocukların yaşı arttıkça sağlık sorumluluğu alt boyutu puan ortalamasının yükseldiği görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Çalışan erkeklerde manevi gelişim boyutunda kadınlara göre daha olumsuz sağlık davranışları olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Okulu sevdiğini belirten çalışan çocukların SYBDÖ-II toplam puan ortalamasının  $110 \pm 27.8$  çıkarken ( $p > 0,05$ ), okulu sevdiğini belirten çalışmayan çocuklarda ise puan ortalaması daha yüksek çıkmıştır ( $120 \pm 23$ ,  $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Sokakta çalışan çocukların sağlık durumu, sokakta çalışmayan çocuklara göre daha olumsuz çıkmıştır. Sağlık durumuna etkileyen önemli faktörlerin, cinsiyet, yaş, okulu sevme durumuna etkilediğini bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Sokakta Çalışan Çocuk, Çalışmayan Çocuk, Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışı, Hemşirelik

### Abstract

**Background:** This study was carried out in Şanlıurfa province as a descriptive type as to determine the health conditions of children working and not working on streets.

**Materials and Methods:** The sample population of the study is the 52 working children and 50 non-working children constituted the sample of 102 high school students. The data were collected with data collection forms and SYBD II (Healthy Lifestyle Behaviour Scale-II) Scale face to face. For the analysis of the data descriptive statistics of percent, mean, standard deviation, median, minimum and maximum values were used. Independent T-Test and ANOVA were conducted as the correlation tests.

**Results:** While the total average score of working children from the SYBD II scale was  $110 \pm 26.4$ , it was observed that the same score for non-working children was  $122 \pm 25,1$  ( $p < 0.05$ ). Children working in nutrition, which is the sub-dimension of healthy lifestyle behaviour scale, received  $17.8 \pm 5.3$ , while children who did not work received  $20 \pm 5$  ( $p < 0.05$ ). Children working from the spiritual development sub-dimension received  $22 \pm 5.6$ , while children not working received  $24.1 \pm 4.9$  ( $p < 0.05$ ). It was observed that working children show more negative health behaviours as the number of siblings increased in terms of spiritual development ( $p < 0,05$ ). In the light of these results, it has been found out that the health conditions of working children are worse than those of non-working children. The health conditions of children are affected by gender, age, education of parents, number of siblings, and family style. Nursing initiatives may be suggested to improve the living conditions and health conditions of these children.

**Conclusion:** In this case, non-working children's health behaviours were higher (better) than working children. It was found that important factors affecting health status affect gender, age and school loving status.

**Key words:** Street Working Children, Non-Working Children, Healthy Lifestyle Behavior, Nursing

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Doç.Dr. Selma KAHRAMAN

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği  
Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye  
Tel: 0544 771 32 57  
e-mail: skahraman1308@gmail.com

Geliş tarihi / Received:  
18.08.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
08.10.2020

DOI: 10.35440/hutfd.696036

*Bu Makale Uzman Hemşire Abidin Küçük'ün Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir.*



## Giriş

Gelişmekte olan ülkelerin yaşadığı hızlı nüfus artışı ile aşırı ve düzensiz kentleşme; işsizlik ve gelir dağılımı sorunlarına yol açmakta ve bu da çocuk emeğinin kullanımının git-tikçe artmasına sebep olmaktadır. Çocuğun çalışma ol-gusu, sömürü sistemi içinde ucuz işgücü olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuk işçiliği, özellikle 2000'li yıllardan sonra uluslararası düzeyde çok sayıda hukuki düzenlemeye konu oluşturmuş ve çözüm yolları için politikalar geliştiril-miştir. Buna rağmen çocuk işçiliği hız kesmeden devam et-miştir. Çocuk emeğinin sömürülmesi birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de yaşanan temel problemlerden biri haline gelmiştir (1-4).

Ağır çalışma ve yaşam koşulları nedeniyle ciddi risk altında bulunan grupların başında gelen sokakta çalışan çocuklar dünya genelinde görülen fiziksel görünürlüklerine karşın genellikle görmezden gelinen ve dışlanan çocuk grubunu oluşturmaktadırlar. Bütün fiziksel görünürlüklerine karşın, paradoksal bir biçimde en görünmezler arasında olmaları dolayısıyla da, bu çocuklara eğitim ve sağlık gibi temel hizmetlerin ulaştırılması ve koruma sağlanması çok güçtür (2-6).

Çocukların özellikle kış aylarında soğukta kalmaları, yeterli şekilde korumayan giysiler giymeleri, yetişkin evsizler tarafından fiziksel, cinsel şiddete maruz kalmaları, yeterli ve dengeli beslenememeleri, sağlıklı bir yetişkinle olumlu bir ilişkiye girememe ve sosyal kimlik gelişimini tamamlaya-mamaları, mevcut durumda ve ileri dönemde sağlıklı ya-şam haklarını, geleceklerini elinden almaktadır (6-8).

Şanlıurfa'da 2015 yılında yapılan çalışmada 4541 çocuğun sokakta çalıştığı tespit edilmiştir (7). Bu sayının oldukça fazla olması ve sağlıklı bir neslin yetişebilmesi için çocuk-ların sağlık davranışlarının belirlenmesi önemlidir. Sağlıkla ilgili davranışların genellikle ergenlik döneminde şekillen-mektedir. Fiziksel, psikolojik, sosyal ve cinsel gelişimlerin olduğu ve yeni sorumlulukların gerçekleştiği bu dönemdeki çocuklar, yaşam biçimleri üzerinde, daha fazla otonomi ve kontrol sahibidirler. Bu geçiş dönemi, sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının pekiştirildiği bir dönemdir (3,4). Bundan do-layı sokakta çalışan çocukları her türlü ihmal ve istismar-dan kurtarmak, sağlıklı hale getirmek, yasal ve toplumsal açıdan korunmalarını ve geleceğe hazırlanmalarını hem toplum kalkınması hem de insan hakları açısından önemli-dir. Sorunları çözmenin ilk adımı ise bu çocukları ve sorun-larını, bütünüyle tanımaktır. Ayrıca çalışan çocuklarla ça-lışmayan çocuklar arasında farkları belirleyerek çalışmanın çocuğa olumsuz etkilerini özellikle sağlıklarına olan etkileri belirlenmesi önemlidir. Bu konuda bilinçlendirme çalış-maların başlatılması ve uygulamaya geçirilmesinde hemşire-lere özellikle halk sağlığı hemşirelerine önemli görevler düşmektedir Çünkü çalışan çocuklarla daha çok temasa geçecek olan halk sağlığı hemşiresinin buradaki varlığı önemli olacaktır. Hemşireler sokakta çalışan çocuklara yö-

nelik hizmet planlamasını, bu çocukların ailelerini tanıya-rak, yaşadıkları yerlere kadar gidilerek buldukları ortam-ları görerek, yaşanan çevre ile birlikte değerlendirerek yapmalıdır (3-5,10).

**Araştırmanın Amacı;** Bu araştırmanın amacı; Şanlı-urfa'da sokakta çalışan ve çalışmayan çocukların sağlık davranışlarının belirlenmesi, yarının dünyasında büyük bir rol alacak çocukların yolunu aydınlatmak ve hemşireler tarafından sağlıklarını korumak ve geliştirmek, bu konu ile ilgili yapılacak olan çalışmalara kaynak oluşturmaktır.

## Materyal ve Metod

**Araştırmanın Evren ve Örneklemi:** Tanımlayıcı tipte ya-pılan araştırmanın evreni, Şanlıurfa Merkez'de yer alan Haliliye İMKB Çok Programlı Lise'sine devam eden 898 öğ-renci oluşturmaktadır. Çalışmanı yapılacağı yerin belirlen-mesinde Şanlıurfa 2015 yılında yapılan "Şanlıurfa'da so-kakta çalışan çocukların mevcut durum analizi" adlı proje baz oluşturmıştır(7). Bu projeye göre Şanlıurfa'da en fazla sokakta çalıştığı ifade eden 232 öğrenci bulunmakta-dır. Araştırma Şubat-Haziran 2016 tarihleri arasında yürü-tülmüştür.

Araştırmanın örnekleme  $\alpha = 0,05$  anlamlılık düzeyde ve  $d=0,10$  örnekleme hatası ile  $p=0,5$ ,  $q=0,5$  sütununda mini-mum örneklem büyüklüğü 88 kişi hesaplanmıştır. Çalışma-nın minimum örneklem büyüklüğü evrenin temsil etme gü-cünü artırmak amacıyla örneklem 50 tanesi çalışan 50 ta-nesi çalışmayan olmak üzere 100'e artırılmıştır. Buna göre Araştırmanın örnekleme 52 kişi çalışan çocuk 50 çocukta çalışmayan olmak üzere toplam 102 lise öğrencisi çalışma-nın örneklemini oluşturmaktadır. Öğrenciler basit rastgele örnekleme göre belirlendikten sonra araştırma kapsamına alınan öğrencilerle okulda buldukları saatlerde ve ders saatleri dışında (teneffüsler veya boş dersler) rehberlik odasında bir hoca eşliğinde ortalama 30 dakika-1 saat ara-sında bilgilendirmek amacıyla görüşme yapılmıştır. Öğren-cilerin anketleri doldurulması ortalama 20 dakika sürmüştür.

**Verilerin Toplanması ve Araçlar:** Veriler araştırmacı ta-rafından oluşturulan Veri Toplama Formu ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları-II Ölçeği (SYBD-II) aracılığı ile toplanmıştır.

**Anket Formu:** Araştırmacı tarafından oluşturulan veri topla-ma formu; çocukların ve ebeveynlerinin sosyo-demogra-fik özellikleri, çocukların okul durumu, çalışma özellikleri ve sağlık davranışları özelliklerini içeren 42 sorudan oluşmak-tadır.

**Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları-II Ölçeği (SYBD-II Ö):** Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği 1987 yılında Walker ve ark. Tarafından 48 madde olarak geliştirilmiş, 1996 yılında yine Walker ve ark. Tarafından revize edilmiş ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları -II ölçeği olarak adlandırılmış, madde sayısı 52'ye çıkarılmıştır. Ölçeğin Cron-



bach Alpha değeri 0.94 olarak saptanmış 3 hafta sonra yapılan test tekrar testte ise 0.89 olarak bulunmuştur. Altı alt faktörün değerleri ise 0.79-0.87 arasında değişim göstermiştir (11,12). Ölçeğin Türkiye’de geçerliliği ve güvenilirliği 2008’de Bahar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları- II Ölçeği 52 madde ve altı faktörden oluşmaktadır. Ölçeğin Cronbach Alpha değeri 0.92, alt faktörlerden: manevi gelişim (0.79), kişilerarası ilişkiler (0.80), beslenme (0.68), fiziksel aktivite (0.79), sağlık sorumluluğu(0.77) ve stres yönetimi (0.64), ölçeğin Cronbach Alpha değeri 0.92, alt faktörlerden: manevi gelişim (0.83), kişilerarası ilişkiler (0,78), beslenme (0,74), fiziksel aktivite (0.75), sağlık sorumluluğu (0.83) ve stres yönetimi (0.70) bulunmuştur. Ölçeğin genel puanı “sağlıklı yaşam biçimi davranışları” puanını vermektedir. Ölçeğin tüm maddeleri olumludur. Derecelendirme 4’lü likert şeklindedir. “Hiçbir zaman” (1), “bazen” (2), “sık sık” (3), “düzenli olarak” (4) olarak kabul edilmektedir. Ölçeğin tamamı için en düşük puan 52, en yüksek puan 208’dir. Ölçekteki puanın artması sağlıklı davranış geliştirmeyi göstermektedir. Sağlık sorumluluğu (3,9,15,21,27,33,39,45,51), fiziksel aktivite (4,10,16,22,28,34,40,46), beslenme (2,8,14,20,26,32,38,44,50), manevi gelişim (6,12,18,24,30,36,42,48,52), kişilerarası ilişkiler (1,7,13,19,25,31,37,43,49) ve stres yönetimi (5,11,17,23,29,35,41,47) puanlarından oluşmaktadır (11,12). Bu tezin cronba alfa sayısı 0,603 olarak hesaplanmıştır.

**Araştırmanın Etik Yönü:** Araştırmanın uygulanabilmesi için Şanlıurfa Milli Eğitim Müdürlüğü ve Okul Yöneticilerinden yazılı izin alınmıştır. Araştırmanın etiksel uygunluğu açısından Harran Üniversitesi Etik Kurulundan (25/02/2016 tarih 01 nolu oturum, 27 sayılı karar) onam alınmıştır. Öğrencilerin ailelerinden ise telefonla bilgilendirme yapılarak sözel onam alınmıştır.

**Araştırmanın Sınırlılıkları:** Çocukların okul saatlerinde, rehberlik odasında öğretmen ve araştırmacının yanında anket sorularını yanıtlıyor olması ve ya okul arkadaşlarının çalıştıklarını öğrenme ihtimali endişesinden dolayı duygu durum halinin değişmesi veri toplama aracında var olan sorulara verilen yanıtları etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu yüzden araştırma sonuçlarının doğruluğu çocukların verdikleri yanıtlar ile sınırlıdır.

**Verilerin Değerlendirilmesi:** Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında Statistical Package For Social Sciences (SPSS) 16.0 istatistik paket programı kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerden, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Normal dağılım testleri yapılarak bağımsız gruplarda t testi ve varyans analizi yapılmıştır.

**Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri;** Ölçekten alınan beslenme, manevi gelişim, kişiler arası ilişkiler, stres yönetimi ve toplam puanlar.

**Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri;** Bağımsız değişkenleri ise çocukların ve ebeveynlerinin sosyo-demografik özellikleri, çocukların okul durumu, çalışma özellikleri ve sağlık davranışları özellikleridir.

### Bulgular

Bu çalışmada, çalışan çocukların %78.8’inin, çalışmayanların %68.0’inin erkek olduğu saptanmıştır. 11. ve 12. sınıfta olan öğrencilerin %61.5’i çalışan, %68.0’i çalışmayan öğrenci grubudur. Çalışan çocukların %30.8’inin çalışmayan çocukların %34’ünün 3. veya 4. çocuk olduğu belirlenmiştir. Çalışan çocukların %25’i, çalışmayan çocukların %22’si sigara içtiğini ifade etmiştir. Çalışan çocukların %36.5’i, çalışmayan çocukların %16’sı aile tutum özelliği olarak “babanın söz sahibi” aileye sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışan çocukların % 11.5’i, çalışmayan çocukların %4’ü okulu sevmediği ve çalışan çocukların %28.8’i, çalışmayan çocukların %16’sı okul başarılarının kötü olduğunu tanımlamıştır.

Çocukların çalışma durumları bakıldığında; çocukların %94.2’sinin geçmişte herhangi bir işte çalıştığı, %55.8’inin ilk defa 10-14 yaşlarında aile isteği ile (%32.7) çalışmaya başladığı belirlenmiştir. Çocukların %42.3’ünün 2-5 yıl arasında çalışmış olduğunu ifade etmiştir. Çalışan çocukların haftalık kazançlarının % 50’sinin 50 Türk Lirası (TL) ile 200 TL arasında değiştiği ve %53.8’inin kazandığı parayı ailesine verdiği saptanmıştır. Şu anda çalışmakta olan çocukların %42.3’ünün işi bırakmak istediği ve %71.2’sinin çocukların çalışmaması gerektiğini ifade etmişlerdir.

Tablo 1. Çalışan ve Çalışmayan Çocukların Sağlıklı Yaşama Biçim Davranışları Ölçeği II’nin Toplam ve Alt Boyutlarının Puan Durumları

Ölçek Alt Boyutları	Çalışan Çocuklar		Çalışmayan Çocuklar		P	T
	Min± Max	X±Ss	Min± Max	X±Ss		
Sağlık Sorumluluğu	9±35	16.7±5.6	9±35	18.6±5.6	0.092	-1.703
Fiziksel Aktivite	8±30	15.1±5.7	9±57	17.3±7.7	0.110	-1.611
Beslenme	9±32	17.8±5.3	9±57	20±5.0	0.036	-2.121
Manevi Gelişim	9±33	22±5.6	14±34	24.1±4.9	0.039	-2.089
Kişilerarası İlişkiler	10±36	21.5±4.5	15±31	23±4.3	0.104	-1.639
Stres Yönetimi	28±8	17±4.7	11±28	18.6±4.2	0.069	-1.841
Toplam Ölçek	53±191	110±26.4	83±188	122±25.1	0.020	-2.364

Min-Max: Minimum- Maximum X±Ss: Ortalama ±Standart Sapma

Tablo 1’de Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II toplam puan ortalamasından çalışan çocuklar 110±26.4 alırken, çalışmayan çocuklar 122±25.1 almıştır (p<0.05). Araştırmaya katılan çalışan çocukların sağlık sorumluluğu puan ortalamaları 16.7±5.6 iken, çalışmayan çocuklarda 18.6±5.6, çıkmıştır(p>0.05).

Tablo 2. Çalışan ve Çalışmayan Çocukların Sosyo-Demografik Özelliklerine Göre Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği II'nin Puan Dağılımları

Değişkenler	Beslenme		Manevi Gelişim		Kişiler Arası İlişkiler		Stres Yönetimi		Sağlık Sorumluluğu		Fiziksel Aktivite		Toplam Ölçek	
	X±Ss	P	X±Ss	P	X±Ss	P	X±Ss	P	X±Ss	p	X±Ss	p	X±Ss	P
Cinsiyet (Çalışan) Erkek Kadın	17.7±5.4 18.1±5.3	0.807	21.2±4.9 23.3±5.2	0.023	20.8±4.2 24.4±4.6	0.17	16.6±4.9 18.5±3.8	0.279	16.5±5.1 17.6±7.6	0.574	14.8±5.3 16.5±6.9	0.382	111±25.5 121±29.1	0.165
Cinsiyet (Çalışmayan) Erkek Kadın	20.5±5.1 18.9±4.7	0.298	24.5±4.6 23.3±5.5	0.412	22.7±4.1 23.5±4.8	0.568	19.2±4.3 17.5±3.8	0.183	18.7±6 18.5±4.9	0.870	18.4±8.5 15±5.2	0.085	125±24.8 116±25.6	0.268
Sigara İçme (Çalışan) Evet (%25) Hayır P=0.035 (Çalışan ve çalışmayan Sigara Durumu)	18±6.2 17.7±5.1	0.848	21.7±5.3 22.1±5	0.800	21.4±4.8 21.6±4.4	0.903	16.9±4.3 17±4.9	0.934	15.4±5.4 17.2±5.7	0.334	14.5±5.2 15.4±5.9	0.621	108±26.3 110±26.7	0.816
Sigara İçme (Çalışmayan) Evet (%22) Hayır	22±4.3 19.4±5.1	0.139	25.7±5.5 23.7±4.7	0.238	23.8±4.8 22.8±4.2	0.510	21.1±4.0 17.9±4.1	0.026	22.0±5.3 17.7±5.4	0.021	24.3±11.7 15.3±4.7	0.031	139±26.6 117±22.9	0.012
Çalışma Nedeni* (Çalışan) Ailem İstedi Diğer Nedenler Ben İstedim	14.9±2.1 13.7±4.6 19.4±5.3	0.004	19.8±3.7 19.2±5.7 23.3±4.9	0.041	20.5±2.5 19.7±5.3 22.2±4.7	0.275	15±3.9 13±3.4 18.4±4.6	0.005	14.9±3.8 13.4±5.4 17.9±5.8	0.078	12.3±3.8 12±4.3 16.6±5.9	0.026	97±16.2 91±24.4 118±26.1	0.008
Okulu Sevme durumu (Çalışan) Evet Hayır	17.6±5.3 19±5.8	0.573	22.1±5.3 21.3±2.1	0.705	21.9±4.6 19±1.2	0.136	17.1±5 16.3±2.2	0.712	16.8±5.8 16.5±4.3	0.881	15.1±6 15.1±3	0.985	110±27.8 107±13.2	0.771
Okulu Sevme durumu (Çalışmayan) Evet Hayır	19.8±5 23.8±4.2	0.397	24±4.9 22.8±4.3	0.267	22.8±4.9 28.5±0.7	0.071	18.3±3.9 27±1.4	0.004	18.2±5.4 28.0±1.1	0.015	16.4±5.3 29±5.4	0.429	120±23.1 173±20.5	0.003

X±Ss: Ortalama ±Standart Sapma p: Anlamlılık Değeri

Çocukların beslenme alt boyutunda çalışan çocuklar 17,8±5,3 alırken, çalışmayan çocuklar 20±5 almıştır. (p<0.05). Manevi gelişim alt boyutundan çalışan çocuklar 22±5,6 alırken, çalışmayan çocuklar 24,1±4,9 almıştır. (p<0.05).

Tablo 2'de çalışan ve çalışmayan çocukların sosyo-demografik özelliklerine göre sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II'nin puan dağılımları verilmiştir. Çalışan çocukların manevi gelişim alt boyutunda erkeklerin daha düşük puan aldığı ve aralarındaki istatistiksel farkın anlamlı olduğu (p<0.05), çalışmayan çocuklarda ise erkeklerin ve kadınların hemen hemen aynı puan aldığı görülmüştür (p>0.05).

Çalışan çocukların sigara içme durumu ile SYBDÖ II' toplam puan ortalamasına bakıldığında; içen ve içmeyen çalışan çocuklar arasında anlamlı bir istatistiksel farkın olmadığı, çalışmayan sigara içen çocukların ise SYBDÖ-II toplam puan ortalamasının 139±26,6 olduğu, çalışmayan sigara içmediğini ifade eden çocukların puan ortalamasının 117±22,9 olduğu hesaplanmıştır (p<0.05).

Okulu sevdiğini belirten çalışan çocukların SYBDÖ-II toplam puan ortalamasının 110±27,8 çıkarken (p>0.05), okulu sevdiğini belirten çalışmayan çocuklarda ise puan ortalaması daha yüksek çıkmıştır (120±23, p<0.05).

Çalışan çocukların çalışma nedenine göre sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği-II, toplam ve alt boyut puan ortalamalarına bakıldığında; toplam puan ortalamasının da "ailem istedi" diyen çocuklarda 97±16,2, "diğer nedenler" diyen çocuklarda 91±24,4, çalışmayı "ben istedim" diyen çocuklarda 118±26 çıkmıştır. Bu iki değişken arasındaki istatistiksel fark anlamlı çıkmıştır (p<0.05). Ayrıca çalışmayı ben istedim diyen çocukların beslenme, stres yönetimi, manevi gelişim, fiziksel aktivite alt boyut puan ortalamasının, çalışmayı ailem istedi veya diğer nedenleri belirten çocuklara göre daha yüksek bulunmuş ve aralarındaki istatistiksel fark anlamlı çıkmıştır (p<0.05).

### Tartışma

Dünya genelinde göç, yoksulluk, terör, savaş, hızlı nüfus artışı..vb. nedenler sokakta çalışan çocuk sayısını arttırmaktadır. Sokakta çalışan çocukların sağlık sorunlarına etki eden birçok faktörün olduğu bilinmektedir. Sokak çocuklarının sağlık sorunları, gelişmekte olan ülkelerin önemli bir toplumsal sorunu haline gelmiştir (1-3). Bu çalışma sokakta çalışan ve çalışmayan çocukların sağlık durumları arasında fark olup olmadığını incelemek ve en çok hangi faktörlerde farklılık yaratıp yaratmadığını belirleyen bu araştırmada, sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II

toplam puan ortalamasından çalışan çocuklar  $110 \pm 26.4$  alırken, çalışmayan çocuklar  $122 \pm 25.1$  almıştır. Ayrıca çalışmayan çocukların ölçeğin alt boyutların puan ortalamasının, çalışanlara göre daha yüksek puan aldığı görülmüştür ( $p < 0.05$ , Tablo 1). Çalışan ve çalışmayan çocukların sağlık durumuna bakan bir çalışma literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları literatüre yeni bir katkı vermesi açısından önemli bulunmuştur. Sokakta çalışan ve çalışmayan çocukları kıyaslayan araştırmalara bakıldığında; bu çalışmayan benzer bir çalışma olarak çalışan ve çalışmayan çocukların psiko-sosyal sağlık durumlarını kıyaslayan yurtdışında 2013 yılında yayınlanan bir araştırmada; çalışan çocukların psikolojik durumunun çalışmayanlara göre daha kötü olduğunu bulmuştur (13). Yine çalışan ve çalışmayan çocukları karşılaştıran bir çalışmada, sokakta çalışan çocuklarda saldırgan davranışlar, çalışmayan çocuklardan yüksek bulunmuştur (14). Başka çalışmada ise sokakta çalışan çocukların sosyal anksiyetesi çalışmayanlara göre daha yüksek bir düzeydedir (15). Bu veriler çalışmayan çocukların sağlık durumunun çalışan çocuklara göre daha iyi olduğunu göstermiştir.

Çalışan erkek çocuklarda manevi gelişim alt boyutundaki puan ortalaması, kızlara göre daha düşük çıkmıştır ( $p < 0.05$ , Tablo 2). Ancak çalışmayan çocuklarda cinsiyet ile manevi gelişim arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ve bu sonucun çalışmanın çocukların manevi gelişimi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Literatürde bu verileri destekleyecek şekilde, sokakta çalışan çocukların depresyon geçirme olasılığının beş kat, anksiyete düzeylerin çalışmayan çocuklara göre daha yüksek saptanmıştır (15,16).

Çalışan çocuklarda sigara içme oranı %25 iken çalışmayan çocuklarda bu oran daha düşüktür (%22). Bir başka çalışmada çalışıyor olmanın sigara içme açısından 3.88 kat risk oluşturduğu saptanmıştır (17). Çocukluk çağını en özgür şekilde yaşayıp kendini istediği alanda yeterli hissederek geliştirmeye çalışmak yerine sokakta çalışmaya itilen çocukların iş ortamında yapabilecekleri aktivite oranlarının az oluşu, iş stresi ve geçim sıkıntıları çocukları başta sigara olmak üzere madde kullanımına itmektedir (7,17). Çalışan çocukların sigara içme durumu ile SYBDÖ II' toplam puan ortalamasına bakıldığında; içen ve içmeyen çalışan çocuklar arasında anlamlı bir istatistiksel farkın olmadığı, çalışmayan sigara içen çocukların ise SYBDÖ-II toplam puan ortalamasının  $139 \pm 26.6$  olduğu, çalışmayan sigara içmediğini ifade eden çocukların puan ortalamasının  $117 \pm 22.9$  olduğu hesaplanmıştır ( $p < 0.05$ ). Sigara içme olumsuz sağlık davranışıdır. Çalışmayan ve sigara içen çocukların SYBDÖ-II toplam puan ortalamasının içmeyenlere yüksek çıkması düşündürücü bir sonuçtur.

Okulu sevdiğini belirten çalışan çocukların SYBDÖ-II toplam puan ortalamasının  $110 \pm 27.8$  çıkarken ( $p > 0.05$ ), okulu sevdiğini belirten çalışmayan çocuklarda ise puan ortalaması daha yüksek çıkmıştır ( $120 \pm 23$ ,  $p < 0.05$ ). Okulu

sevme olumlu sağlık davranışlarının kazanılmasında önemli bir faktördür. Bu veri okulu sevdiği halde çalışmak zorunda olan öğrencilerin sağlık durumunun olumsuz etkilediğini buradan çıkan veri bulgu önemli bir kanıt olduğunu düşündürmektedir.

Çalışan çocukların çalışma nedenine göre sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği-II, toplam ve alt boyut puan ortalamalarına bakıldığında; toplam puan ortalamasının da "ailem istedi" diyen çocuklarda  $97 \pm 16.2$ , "diğer nedenler" diyen çocuklarda  $91 \pm 24.4$ , çalışmayı "ben istedim" diyen çocuklarda  $118 \pm 26$  çıkmıştır (Tablo 2). Bu iki değişken arasındaki istatistiksel fark anlamlı çıkmıştır ( $p < 0.05$ ). Ayrıca çalışmayı ben istedim diyen çocukların beslenme, stres yönetimi, manevi gelişim, fiziksel aktivite alt boyut puan ortalamasının, çalışmayı ailem istedi veya diğer nedenleri belirten çocuklara göre daha yüksek bulunmuş ve aralarındaki istatistiksel fark anlamlı çıkmıştır ( $p < 0.05$ ). Bir çalışmada ailede otorite figuru olan babanın kaybı, çocuğun saldırgan davranışlarının yükselmesinde önemli bulunmuştur (14). Gerek kendi rızasıyla gerek ailesinin istemesinden dolayı sadece günü veya haftayı kurtarmak düşüncesiyle sokakta çalışmasına karar verilen çocukların kişisel gelişimleri, özgüven, benlik saygısı, yaşam kaliteleri, sağlıklı ve düzenli beslenme durumları, toplum içinde yararlı ve örnek rol modeli olabilme yetenekleri gibi insani yapı taşlarının elinden aldığı bilincine varılması gerektiği ve çocukların geleceğini elinden almaya hak teşkil edilmesinin doğru olmadığı düşünülmektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sokakta çalışan çocukların sağlık durumu, sokakta çalışmayan çocuklara göre daha olumsuz çıkmıştır. Sağlık durumuna etkileyen önemli faktörlerin, cinsiyet, yaş, okulu sevme durumuna etkilediğini bulunmuştur. Bu doğrultuda öneriler;

Milli Eğitim Müdürlüğü ve Sağlık Bakanlığı ortak girişimi ile profesyonel gezici bir ekip oluşturularak, sokakta çalışmanın neden olabileceği sorunlar konusunda aileler bilgilendirilmeli ve gerekli ilk önlemleri almaları konusunda dikkatlerin çekilmesinin ve çocuklara, sokaktan ve çevredeki olumsuz alışkanlıklardan uzak kalmalarına yönelik sunulacak, yaşlarına uygun sosyal kültürel etkinlikler (oyun alanları, sosyal aktiviteler, sportif ve kültürel etkinlikler... gibi). arttırılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür.

*Etik onam: Araştırmanın uygulanabilmesi için Şanlıurfa Milli Eğitim Müdürlüğü ve Okul Yöneticilerinden yazılı izin alınmıştır. Araştırmanın etiksel uygunluğu açısından Harran Üniversitesi Etik Kurulundan (25/02/2016 tarih 01 nolu oturum, 27 sayılı karar) onam alınmıştır.*

## Kaynaklar

1. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Çalışma Genel Müdürlüğü. 2017-2023 Çocuk İşçiliği İle Mücadele Ulusal Programı, Birinci Basım: Ankara 2017.

2. Çelik A. Çocuk İşçiliğinin Bitmeyen Öyküsü Üstüne, Türkiye'de Çocuk Emeği. 1. Baskı. Ütopya Yayınevi, Ankara, 2010: 54-76.
3. Hayli ÇM, Sümengen AA, Ocakçı AF. Sokakta Çalışan Çocukların Sağlığının Korunmasında Hemşirelerin Rolü. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2019; 5(3): 177-181. doi:10.30934/kusbed.559700
4. Bilgin R. Diyarbakır'da Sokakta Çalışan Çocuklar Üzerine Sosyolojik Bir Araştırma. Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi. Kış-2009; 8 (27): 232-244..
5. Ajavi AO, Torimiro DO. Perspective on Child Abuse and Labour: Global Ethical Ideals versus African. Early Child Development And Care. 2004; 174(2): 183-191.
6. Yıldız Ö. Türkiye'de Çocuk İşçi Sorununun Toplumsal Görünümü. Journal Of Qafqaz University, 2006; 18: 134-39.
7. Kahraman S, Karataş H. The Existing State Analysis of Working Children on the Street in Sanliurfa, Turkey. Iran J Public Health. Sep 2018; 47(9): 1299-1306.
8. Al-Gamal E. The Psychosocial Impact Of Child Labour In Jordan: A National study", International Journal Of Psychology, 2013;48(6):1156-1164.
9. Ray R. The Determinants Of Child Labour And Child Schooling In Ghana. Journal Of African economies, 2001;11: 561-590.
10. Aykaç HB. Hukuksal Açıdan Çocuk ve Genç İşçiliği. Türk Tabipler Birliği Dergisi, Ankara, 2016;116: 335-386.
11. Bahar Z, Beşer A, Gördes N, Ersin F, Kissal A. Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II'nin geçerlik ve güvenirlik çalışması. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2008; 12(1): 1-13.
12. Kuan G, Kueh YC, Abdullah N, Tai ELM. Psychometric properties of the health-promoting lifestyle profile II: cross-cultural validation of the Malay language version. BMC Public Health. 2019;19(1):751
13. Hamdan-Mansour AM, Al-Gamal E, Sultan MK, Matrouk R, Nawaiseh MA. Health status of working children in Jordan: Comparison between working and nonworking children at schools and industrial sites. Open Journal of Nursing, 2013; 3: 55-62
14. Erdoğan MY, Oto R. Sokakta Çalışan Ve Çalışmayan Çocukların Atılacaklık Ve Saldırganlık Davranışları Açısından Karşılaştırılmaları. Kriz Dergisi, 2004; 12(3): 11-23.
15. Morgül B. 8-12 Yaş Grubu Sokakta Çalışan Çocukların Sosyal Anksiyete Düzeyleri Açısından Çalışmayan Çocuklara Göre Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi. Haliç Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı Klinik Psikoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2017
16. Taib NI, Ahmad A. Mental Illness among Children Working on the Streets Compared with School Children in Duhok. Psychology, 2015; 6: 1421-1426. <http://dx.doi.org/10.4236/psych.2015.612138>
17. Dinç G, Altıparmak S, Yılmaz Ö, Yaslı G ve ark. Çalışan ve çalışmayan gençlerde sigara kullanımı, Manisa 2008. Turk J Public Health. 2014;12(1):13-23

# Primer Perkütan Koroner Girişim Yapılan ST-Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsünde MELD-Albumin Skorunun Prediktif Rolü

## The Predictive Role of MELD-Albumin Score in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Seçkin DERELİ<sup>1</sup> , Mustafa YENERÇAĞ<sup>1</sup> , Ahmet KAYA<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ordu, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Uluslararası normalleştirilmiş oranı (INR) hariç tutan modifiye Model for End-stage Liver Disease (MELD) skoru olan MELD-XI ile INR yerine albumin kullanan yine bir modifiye MELD skoru olan MELD-Albumin skorları karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını yansıtır ve mortalitenin belirleyicileridir. Her ne kadar ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) olan hastalarda MELD skoru çalışılmış olsa da, bu hasta grubunda MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının prediktif değerleri bugüne kadar çalışılmamıştır. Amacımız STEMI hastalarında MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının mortalite üzerine prediktif değerini saptamaktır.

**Materyal ve metod:** Acil servise başvuran ve primer perkütan koroner girişim (pPKG) uygulanan 1506 ardışık STEMI hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Prognoz için değerlendirilen parametreler başta hastane içi ve 12 aylık takipte mortalite ve diğer majör kardiyak olaylar (MACE) kabul edildi. Hastalar MELD-Albumin skoruna göre 5 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** MELD-Albumin ve MELD-XI skorları yüksek olan hastalarda hastane içi ve 12 aylık mortalite anlamlı derecede yüksekti. Çoklu lojistik regresyon analizi ile MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının hastane içi ve 12 aylık mortalitenin öngördürücüleri olduğu tespit edildi. Receiver operating karakteristik analizi ile hem hastane içi hem de 12 aylık mortaliteyi öngördürmede modifiye MELD skorunun eğri altında kalan alanlarının (Area Under The Curve, AUC) MELD-Albumin skorunun AUC'sine göre daha yüksek olduğu saptandı.

**Sonuç:** MELD-Albumin skoru kolay hesaplanabilen, güvenilir ve pratik bir risk değerlendirme aracıdır. Bu skor, STEMI hastalarında hastane içi ve 12 aylık mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsüdür.

**Anahtar Kelimeler:** ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü; Ölüm; Majör istenmeyen kardiyak olaylar; MELD-XI skor; MELD-Albumin skor;

### Abstract

**Background:** The Model for End-stage Liver Disease excluding the international normalised ratio (INR, MELD-XI) and modified MELD, which uses albumin in place of the INR (MELD-Albumin) scores reflect liver and renal function and are predictors of mortality. Although MELD score has been studied in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), prognostic value of MELD-XI and MELD-Albumin scores has not been studied in those patients. Our aim was to determine the predictive value of MELD-XI and MELD-Albumin scores on mortality in patients with STEMI.

**Materials and Methods:** 1506 consecutive STEMI patients who applied to the emergency department and underwent primary percutaneous coronary intervention (PPCI) were evaluated retrospectively. The parameters evaluated for prognosis were primarily mortality and other major cardiac events (MACE) at in-hospital and 12-month follow-up. Patients were stratified into 5 groups according to MELD-Albumin score.

**Results:** The patients with higher MELD-Albumin and MELD-XI scores had significantly higher in-hospital and long-term mortality. The multiple logistic regression analysis identified the MELD-XI and MELD-Albumin scores as the independent predictors of in-hospital and 12-month mortality. ROC curve analysis showed that area under curve (AUC) of MELD-Albumin were higher than MELD-XI AUCs for predicting mortality both in-hospital and at 12-month follow-up.

**Conclusions:** The MELD-Albumin score is an easily calculable, reliable, and practical risk assessment tool. This score may be used as an independent predictor of in-hospital and long-term mortality in patients with STEMI.

**Key words:** ST-elevation myocardial infarction; Mortality; Major adverse cardiac events; MELD-XI score; MELD-Albumin score

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Seçkin DERELİ

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
Ordu, TÜRKİYE

Tel: +90 533 3760984  
E-mail: drseckindereli@gmail.com

Geliş tarihi / Received:  
28.06.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
23.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.759438

## Giriş

ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI), hastalığın prognozunu büyük ölçüde değiştiren güncel reperfüzyon stratejilerinin uygulanmasına rağmen hala kardiyovasküler hastalıklar arasında morbidite ve mortalitenin en başlıca nedenlerinden biri olarak yerini korumaktadır (1). STEMI hastalarında birincil amaç, hastanın başvuru anı riskine bakılmaksızın tıkanmış arterde zamanında yeniden akımı sağlamaktır (2, 3). Bununla birlikte, hastalarda hastane içi ve 12 aylık takipte prognozunun belirlenmesi için risk sınıflandırması önemlidir ve reperfüzyon sonrası girişimin sonuçlarını tahmin etmede ve hastaların yönetimini optimize etmede yardımcı olabilir (4). STEMI hastalarında risk sınıflandırması yapmak ve prognozu tahmin etmek için farklı biyobelirteçler kullanılmış ve yeni skorlama sistemleri geliştirilmiştir (5, 6).

Son zamanlarda, karaciğer ve böbrek fonksiyonunu yansıtan ve international normalized ratio (INR), total bilirubine ve kreatinine dayanan Model for End-stage Liver Disease (MELD) skoru, karaciğer ve kalp hastalarında prognostik bir belirleyici olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (7-9). Ayrıca, antikoagülan kullanımı nedeniyle hesaplama sırasında INR'yi hariç tutan modifiye MELD skoru olan MELD-XI'nun çeşitli kardiyovasküler girişim sonuçlarını tahmin etmede yararlı olduğu doğrulanmıştır (10, 11). Ek olarak, INR yerine albümin serum değerini içeren MELD-Albumin skorunun kalp nakli ve çeşitli kalp kapağı girişimi sonrası klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12, 13). Bununla birlikte, primer perkütan koroner girişim (pPKG) uygulanan STEMI hastalarında bu 2 modifiye MELD skoru daha önce çalışılmamıştır. Çalışmamızın amacı, akut STEMI hastalarında MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının major istenmeyen kardiyak olaylar için prediktif rollerini değerlendirmektir.

## Materyal ve Metod

Ocak 2015 ve Aralık 2019 arasında, üçüncü basamak hastanenin acil servisine başvuran ve pPKG uygulanan 1506 ardışık STEMI hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Aşağıdaki kriterlere göre STEMI tanısı konan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi: (a) 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs ağrısı olması (b) Elektrokardiyografide (EKG) en az iki ardışık derivasyonda olmak üzere V2-3 derivasyonlarında 40 yaş altı erkeklerde 0.25mV, 40 yaş üstü erkeklerde 0.25mV veya kadınlarda 0.15mV ve / veya diğer derivasyonlarda ise 0.1mV ST segmenti elevasyonu veya yeni gelişmiş olduğu kesin ya da muhtemel bir sol dal bloğu tespit edilmesi (14). Yukarıda belirtilen kriterlerin karşılanıp karşılanmadığını doğrulamak için tüm EKG hasta dosyalarından veya hastanenin elektronik veritabanından taranmıştır. EKGsi tespit edilemeyen ve/veya MELD skorlarını hesaplamak için verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Eksik verisi olan 123 hasta, karaciğer sirozu öyküsü olan 6 hasta, sağ ventrikül dilatasyonu / yetmezliği ve

orta şiddette ciddi triküspit yetersizliği olan 38 hasta analizden çıkarıldı. Ek olarak, uzun vadede sağkalımı doğrulamak için temas kurulamayan 55 hasta (veya hasta yakınları) çalışma dışı bırakıldı. Bu dahil etme ve hariç tutma kriterlerini uyguladıktan sonra 222 hasta çalışma dışı bırakılarak 1506 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygundur. Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12/03/2020 tarihli toplantısında 45 karar sayısı ile onaylanmıştır.

Hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından yaş, cinsiyet gibi demografik veriler ile hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL) gibi risk faktörleri ve klinik geçmiş tarandı. HT 140 mmHg'den yüksek sistolik basınç veya 90 mm Hg'den yüksek diyastolik basınç veya antihipertansif ilaçların kullanımı olarak tanımlandı. DM ise başvuruda herhangi bir oral antidiyabetik ajan veya insülin kullanımı veya yatışta ölçülen aşağıdaki laboratuvar değerlerinden herhangi biri olarak tanımlandı: açlık glikozu 126 mg/dL (en az iki ölçüm) veya HbA1c %6.5 den yüksek ölçülmesi. HL, kabulden önce oral antihiperlipidemi kullanımı veya yatışta ölçülen aşağıdaki laboratuvar değerlerinden herhangi biri olarak tanımlandı: serum toplam kolesterol 240 mg/dL, serum trigliserit 200 mg/dL ve düşük yoğunluk lipoprotein kolesterol 130 mg/dL üzerinde olması. Her hasta için tıbbi veri tabanından hastaneye kabuldeki venöz kan örneklerinden elde edilen laboratuvar değerleri kaydedildi. Tüm hastaların yattığı dönemdeki ekokardiyografi kayıtları incelendi ve kaydedildi.

Önceki çalışmalara dayanarak United Network for Organ Sharing tarafından kabul gören modifiye MELD skorlarını kullandık (15). Negatif skorları önlemek için tüm değişkenlerin alt sınırı 1.0 olarak ve kreatinin için üst sınırı 4.0 mg / dl olarak belirlendi. MELD-XI skoru, aşağıdaki formülü kullanılarak hesaplandı:  $5.11 \times \ln(\text{total bilirubin, mg/dl}) + 11.76 \times \ln(\text{creatinine, mg/dl}) + 9.44$ . Negatif skorlardan kaçınmak için, toplam bilirubin ve kreatinin alt limiti formüllerde 1.0 mg / dL olarak kabul edildi. Serum albumin  $\geq 4.1$  g / dL ise MELD-Albumin skoru bu formül kullanılarak hesaplandı:  $11.2 \times \ln(1) + 3.78 \times \ln(\text{total bilirubin, mg/dl}) + 9.57 \times \ln(\text{serum kreatin, mg/dl}) + 6.43$ . Serum albumin  $< 4.1$  g / dL olduğunda ise, MELD-Albumin skoru, aşağıdaki formüle göre hesaplandı:  $11.2 \times \ln[1 + (4.1 - \text{albumin})] + 3.78 \times \ln(\text{total bilirubin, mg/dl}) + 9.57 \times \ln(\text{kreatin, mg/dl}) + 6.43$ .

Tüm koroner anjiyografi ve pPKG prosedürleri deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından transfemoral yaklaşımla gerçekleştirildi. STEMI için pPKG, güncel kılavuzlara göre gerçekleştirildi (3). Koroner arter hastalığı (KAH) tanısı tüm hastalarda koroner anjiyografi ile doğrulandı ve önemli bir hastalığın belgelenmesinden oluştu (ana koroner arterlerden en az birinde veya enfarktla ilişkili düşünülen arterde  $\geq 50$  lümen daralması olarak tanımlandı). Çok damar hastalığı ise, iki veya daha fazla epikardiyal koroner ar-

terde  $\geq$  % 50 lümen daralması olarak tanımlandı. Hastaların anjiyografik verileri kateter laboratuvar kayıtlarından değerlendirildi. Stent tipi ve trombektomi cihazlarının kullanımı, predilatasyon, postdilatasyon, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin seçimi gibi periprocedürel tercihlerin tümü operatörlerin takdirine bırakılmıştır. Hem aspirin (100 mg / gün) hem de klopidogrel (75 mg / gün) veya prasugrel (10 mg / gün) veya ticagrelor (günde iki kez 90 mg) en az 12 ay boyunca ikili antiplatelet tedavi uygulandı. Beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve statinler gibi farmakolojik tedavi, hastaneye yatış sırasında ve taburculukta Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarına göre uygulandı.

Hastane içi ölüm, hastaneden taburcu edilmeden önce herhangi bir nedenden ötürü ölüm olarak tanımlandı, 12 aylık ölüm ise taburculuk sonrası 12 ay içinde herhangi bir nedenden ötürü ölüm olarak tanımlandı. Ek olarak stent trombozu, akut solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, rekürren miyokard enfarktüsü, inme/geçici iskemik atak (TIA) ve hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) takiplerde değerlendirildi. Miyokardiyal reenfarktüs, miyokard enfarktüsünün üçüncü evrensel sınıflamasına göre tanımlandı (16). TVR, başlangıçta tedavi edilen arteri içeren by-pass cerrahisi dahil herhangi bir revaskülarizasyon prosedürü olarak tanımlandı. İnme/TIA, yakın tarihli iskemik veya hemorajik olayla uyumlu kranial görüntülemenin eşlik ettiği akut nörolojik defisit gelişmesi olarak tanımlandı. Kanama olayları Akademik Araştırma Konsorsiyumu tanı kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır. Ölüm ve diğer major istenmeyen kardiyak olayları değerlendirilmesi hastanenin tıbbi veri tabanı, e-Nabız uygulaması kullanılarak veya takip görüşmeleriyle (doğrudan poliklinik veya telefonla) yapıldı.

#### İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 23 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket program ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler medyan (0,25–0,75 persentil) şeklinde, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Çalışma popülasyonu MELD-Albumin skorundaki artışa göre beş alt gruba sınıflandırıldı. Normal dağılıma uyan beş bağımsız grubun parametrik değişkenleri Bonferroni içeren / içermeyen ANOVA testi ile karşılaştırılırken, normal dağılıma uymayan beş grubun parametrik değişkenleri Bonferroni düzeltmeli / düzeltmesiz Kruskal Wallis-H testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının hastane içi ve 12 aylık takipteki ölümü öngörme kapasitesi Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi kullanılarak analiz edildi. MELD skorlarının eğri altında kalan alanlarının (AUC) karşılaştırmaları MedCalc istatistiksel yazılımı (Delong testi) ile yapıldı. Hastane içi ve 12 aylık mortalitenin bağımsız prediktörlerini belirlemek için, tek değişkenli analizlerde tüm nedenlere

bağlı ölüm oranıyla anlamlı ilişki gösteren değişkenler kullanılarak, aşamalı geriye dönük bir modelle çok değişkenli bir Cox regresyon analizi gerçekleştirildi. 0.05'ten küçük iki taraflı p değeri anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

MELD-Albumin skoruna göre ayrılan gruplarının demografik, klinik ve sonuç değişkenleri Tablo 1'de verilmiştir. MELD-Albumin skoru arttıkça gruptaki hastalar daha yaşlı idi ve kadın cinsiyet sıklığı giderek artmaktaydı (her ikisi için  $p < 0.001$ ). Risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında HL dışında ( $p = 0.530$ ) diğer risk faktörlerinin MELD-Albumin skoru yüksek olan gruplarda daha sık oranda izlendiği gözlemlendi (hepsi için  $p < 0.001$ ). Daha düşük MELD-Albumin skoru olan gruplara kıyasla yüksek olanlarda kreatinin, bilirubin düzeyleri daha yüksek ve glomeruler filtrasyon hızı ile hemoglobin değerleri daha düşüktü. (hepsi için  $p < 0.001$ ). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırıldığında MELD-Albumin skoru yüksek gruplarda daha düşük izlendi ( $p < 0.001$ ).

MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların anjiyografik ve prosedürel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Koroner anjiyografi parametrelerinde MELD-Albumin skoru yüksek olan gruplarda safen ven greft darlığı ve üç damar hastalığı anlamlı olarak daha yüksekti (her ikisi için  $p < 0.001$ ). Bununla birlikte, MELD-Albumin skorunun yüksek olduğu gruplarda kalp yetmezliği insidansının yüksek olması nedeniyle loop diüretik ve spironolakton kullanımı daha sık gözlemlendi (her ikisi için  $p < 0.001$ ). Revaskülarizasyon sıklığı gruplar arasında MELD-Albumin skoru yüksek gruplarda daha yüksek izlenmiştir. MELD-Albumin kategorileri ile hastane içi ve 12 aylık takipte ölüm arasında dereceli bir ilişki vardı, ancak risk en çok 4. ve 5. gruplardaydı. Hastaneye yatış sırasında, hastane içi ölüm, kardiyojenik şok, stent trombozu, tekrarlayan miyokard enfarktüsü, hedef lezyon revaskülarizasyonu, akut solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve inme/geçici iskemik atak (TIA) skorun yüksek olduğu gruplarda anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Tablo 3). Hastaneye yatıştan sonra, 12 aylık takip sırasında, tüm nedenlere bağlı ölüm, stent trombozu, tekrarlayan miyokard enfarktüsü ve hedef lezyon revaskülarizasyon insidansı Q5'tekiler için en yüksekti ve diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha sık izlendi (tüm için  $p < 0.001$ ) (Tablo 4).

Hastane içi ve 12 aylık takipte mortalitenin bağımsız prediktörlerini belirlemek için, tek değişkenli analizlerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranıyla anlamlı ilişki gösteren değişkenler kullanılarak, aşamalı geriye dönük bir modelle çok değişkenli bir Cox regresyon analizi gerçekleştirildi. Bu değişkenler Tablo 5 ve 6'te gösterilmektedir. MELD-XI ve MELD-Albumin skorları çok değişkenli analiz sonucunda hem hastane içi hem takipte mortalitenin güçlü prediktörleri olarak bulunmuştur.



Tablo 1. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların temel özellikleri

Parametreler	Q1 (n:339)	Q2 (n:421)	Q3 (n:282)	Q4 (n:139)	Q5 (n:103)	p
Yaş (yıl)	49.4 ± 6.9	56.5 ± 8.3	63.5 ± 7.9	68.6 ± 8.1	75.3 ± 8.6	<.001
Erkek cinsiyet (n,%)	285 (84.3)	348 (82.7)	218 (77.4)	102 (73.6)	67 (65.4)	<.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 ± 4.2	28.0 ± 3.6	27.9 ± 2.9	28.1 ± 3.5	28.0 ± 3.1	0.650
MELD-XI skoru	5.3 (2.8-7.5)	7.9 (5.1-12.3)	13.2 (11.6-16.7)	14.7 (11.3-17.5)	18.4(15.1-27.3)	-
MELD-Albumin skoru	4.9 (2.5-7.2)	6.8 (4.8-10.7)	13.1 (9.9-15.6)	17.9(15.3-21.3)	26.1(22.6-29.8)	-
<b>Risk faktörleri n,%</b>						
Hipertansiyon	63 (18.7)	104 (24.7)	80 (28.3)	42 (30.3)	33 (32.4)	<.001
Dişabet	69 (20.4)	106 (25.3)	81 (28.7)	43 (30.5)	34 (33.9)	<.001
Hiperlipidemi	99(29.4)	105 (25.0)	76 (27.5)	40 (28.8)	28 (27.7)	0.530
KBH	22 (6.5)	375 (8.9)	30 (10.5)	26 (18.6)	26 (25.6)	<.001
PCI öyküsü	52 (15.4)	45 (20.6)	74 (26.3)	40 (29.1)	33 (32.3)	<.001
CABG öyküsü	9 (2.8)	22 (5.4)	22 (7.6)	12 (8.5)	10 (9.7)	<.001
<b>Başvuru zamanı</b>						
SKB (mmHg)	140.0±23.7	135.7±26.3	130.0±27.3	125.5± 24.7	118.9 ± 22.1	<.001
DKB (mmHg)	77.8 ± 14.7	73.8 ± 13.6	70.5 ± 13.6	67.4 ± 11.6	64.6 ± 10.8	<.001
Anterior MI (n,%)	139 (40.7)	17 (39.8)	120 (42.5)	59 (42.7)	42 (41.6)	0.330
Killip klas 3-4 (n,%)	12 (3.5)	23 (5.6)	23 (8.1)	139 (9.9)	17 (16.3)	<.001
SVEF (%)	47.5 ± 8.9	46.6 ± 10.8	44.7 ± 10.2	45.0 ± 11.6	43.6 ± 12.6	<.001
Kapı balon zamanı (dakika)	20.2 ± 10.3	19.6 ± 9.1	20.3 ± 9.3	20.1 ± 10.5	20.3 ± 9.9	0.603
<b>Labaratuvar parametleri</b>						
Kreatinin (mg/dL)	0.83 ± 0.19	0.89 ± 0.25	0.98 ± 0.39	1.18 ± 0.63	1.44 ± 1.3	<.001
Hemoglobin (g/dL)	14.4 ± 1.6	13.9 ± 1.5	13.3 ± 1.6	12.8 ± 1.7	12.1 ± 1.3	<.001
GFR (mL/min)	121 ± 42.8	109 ± 30.4	90.3 ± 26.5	83.5 ± 27.6	63.1 ± 24.5	<.001
Lökosit (cells/mL)	11.1 ± 3.9	10.9 ± 5.2	11.3 ± 4.0	10.9 ± 4.2	11.20 ± 4.3	0.290
Trombosit (cells/mL)	246 ± 63	239 ± 69	241 ± 65	243 ± 74	238 ± 57	0.405
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.6	4.2 ± 0.5	4.0 ± 0.6	3.9 ± 0.4	3.8 ± 0.4	0.055
T.Bilirubin (mg/dL)	0.57(0.40-0.78)	0.60(0.40-0.90)	0.82(0.73-1.02)	0.91(0.69-1.13)	1.03(0.79-1.42)	<.001
CRP (mg/dL)	4.88 ± 1.50	5.16 ± 1.46	0.60 ± 0.22	0.54 ± 0.18	0.50 ± 0.12	0.698
Pik CK-MB (ng/mL)	139 ± 134	137 ± 142	138 ± 152	143 ± 149	144 ± 162	0.069
Pik troponin I (ng/L)	51(19.9-97.5)	59 (23.3-115.5)	74.6(37.1-156.6)	82.2 (38.4-187)	150.3(65.1-265.6)	0.003
<b>Kılavuz önerisi tedavi n,%</b>						
ACEİ&ARB	320 (94.6)	392 (93.2)	263 (93.5)	129 (92.9)	95 (94.5)	0.450
Tirofiban	255 (75.3)	305 (72.5)	195 (69.1)	101 (72.8)	68 (67.4)	0.003
Beta bloker	300 (88.6)	265 (86.6)	243 (86.2)	121 (87.2)	91 (90.3)	0.152
Statin	273 (80.6)	353 (83.8)	235 (83.2)	111 (80.0)	81 (80.1)	0.090
Diüretik	23 (7.5)	42 (10.0)	32 (11.3)	17 (12.5)	16 (15.4)	<.001
Spirolaktan	61 (18.0)	88 (21.0)	70 (24.8)	52 (37.0)	39 (38.9)	<.001
Takep süresi (ay)	15.2 ± 3.5	15.1 ± 4.7	14.3 ± 6.8	13.2 ± 8.6	12.2 ± 7.6	<.001

Değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde veya sayı (%) olarak normal dağılıma uymayan değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease; PCI: Perkütan koroner girişim; CABG: Koroner bypass cerrahisi; PTCA: Perkütan translüminal anjioplasti; ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokeri;

Tablo 2. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların anjiyografik ve prosedürel özellikleri

<b>Sorumlu koroner ARTER n,%</b>						
Sol ana koroner	2 (0.6)	3 (0.8)	2 (0.8)	9 (0.7)	10 (0.9)	0.891
Sol ön inen arter	170 (50.1)	190 (45.2)	130 (46.4)	60 (43.5)	42 (41.3)	.008
Sirkümler arter	47 (14.0)	68 (16.3)	38 (13.4)	23 (16.6)	16 (15.9)	.198
Sağ koroner arter	115 (34.0)	151 (35.9)	103 (36.5)	48 (35.1)	36 (36.1)	.106
Safen ven grefti	5 (1.3)	7 (1.8)	81 (2.9)	6 (4.1)	6 (5.8)	<.001
<b>Kritik damar sayısı (&gt;50%) n,%</b>						
1 damar	223 (66.0)	235 (55.8)	140 (49.5)	65 (47.0)	39 (38.5)	<.001
2 damar	77 (22.7)	108 (25.6)	76 (27.5)	39 (28.1)	31 (30.0)	<.001
3 damar	38 (11.3)	78 (18.6)	65 (23.0)	35 (24.9)	32 (31.5)	<.001
<b>Stent tipi n,%</b>						
İlaç salınımlı stent	217 (63.9)	268 (63.6)	169 (60.0)	74 (53.5)	56 (55.4)	0.001
Çıplak metal stent	36 (10.5)	45 (10.7)	28(9.9)	13 (9.2)	8 (7.6)	0.003

Değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde veya sayı (%) olarak normal dağılıma uymayan değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease;

**Tablo 3.** MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların hastane içi major kardiyak olaylar açısından karşılaştırılması

Parametreler n, %	Q1 (n:339)	Q2 (n:421)	Q3 (n:282)	Q4 (n:139)	Q5 (n:103)	p
Tüm nedenlere bağlı ölüm	7 (2.1)	16 (3.7)	11(4.1)	15 (10.6)	31 (30.7)	<.001
Kardiyojenik şok	8 (2.3)	12 (2.8)	9 (3.2)	9 (6.8)	13 (12.8)	<.001
Stent trombozu	8 (2.4)	15 (3.5)	16 (5.8)	10 (7.3)	14 (13.7)	<.001
Rekürren miyokard infarktüsü	10 (2.9)	18 (4.3)	19 (6.6)	13 (9.2)	14 (13.7)	<.001
Hedef lezyon revaskülarizasyonu	10 (2.9)	15 (3.5)	20 (7.2)	14 (10.2)	12 (11.3)	<.001
Akut solunum yetmezliği	6 (1.9)	11 (2.7)	10 (3.6)	9 (6.8)	10 (9.5)	<.001
Akut böbrek yetmezliği	30 (8.8)	48 (11.5)	38 (13.6)	20 (14.2)	20 (19.4)	<.001
İnme/geçici iskemik atak (TIA)	16 (4.8)	25 (5.9)	19 (6.9)	10 (7.3)	21 (12.4)	<.001

Değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease;

**Tablo 4.** MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların 12 aylık takip major kardiyak olaylar açısından karşılaştırılması

Parametreler n, %	Q1 (n:339)	Q2 (n:421)	Q3 (n:282)	Q4 (n:139)	Q5 (n:103)	p
Tüm nedenlere bağlı ölüm	10 (3.0)	13 (3.2)	16 (5.8)	13 (9.5)	22 (21.9)	<.001
Stent trombozu	15 (4.5)	15 (3.4)	14 (4.9)	9 (6.8)	13 (12.3)	<.001
Rekürren miyokard infarktüsü	22 (6.5)	24 (5.7)	24 (8.4)	13 (9.2)	16 (15.1)	<.001
Hedef lezyon revaskülarizasyonu	21 (6.4)	26 (5.8)	21 (7.5)	15 (10.6)	13 (12.8)	<.001

Değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease;

**Tablo 5.** Çok değişkenli regresyon analizinde hastane içi mortalitenin prediktörleri

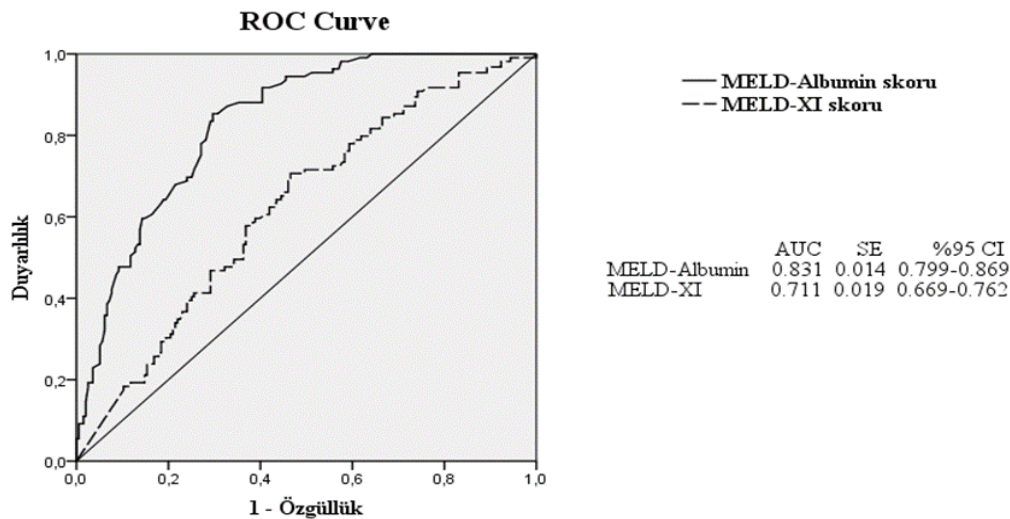
	Unadjusted OR	P	Adjusted OR	P
Yaş	1.040(1.015–1.065)	0.002	1.014(0.982–1.048)	0.393
Erkek cinsiyet	1.165(0.703–1.931)	0.552		
Diyabet	1.715(1.018–2.886)	0.041	1.350(0.763–2.389)	0.296
Siğara	1.099(0.638–1.892)	0.733		
Ejeksiyon fraksiyonu	1.333(1.225–1.450)	0.004	1.081(1.009–1.157)	0.024
Killip sınıfı	1.006(0.982–1.032)	<0.001	1.003(0.966–1.040)	<0.001
MELD-XI skoru	1.035 (1.009–1.062)	0.002	1.031(1.009–1.054)	0.001
MELD-Albumin skoru	5.260(3.054–9.059)	<0.001	4.274(2.390–7.643)	<0.001

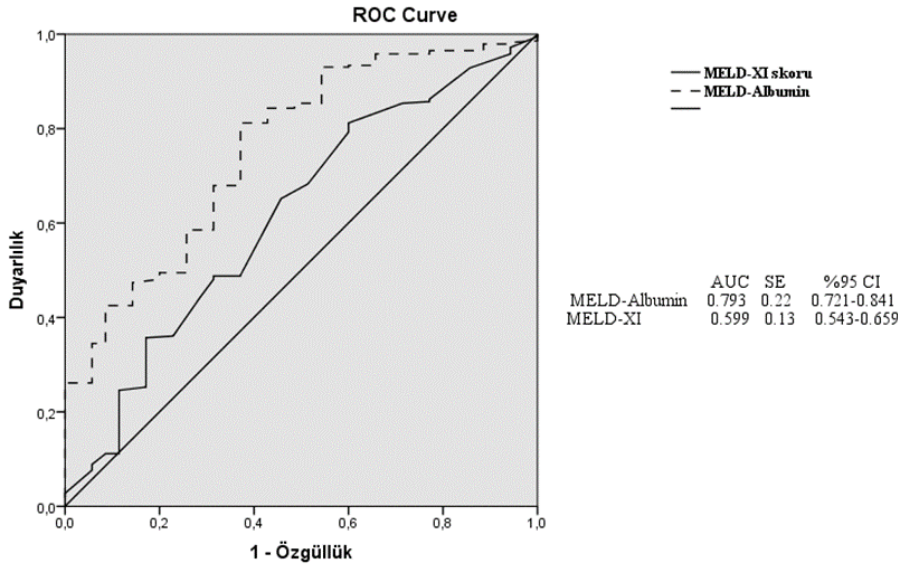
MELD: Model for End-stage Liver Disease; OR: Odds oranı

**Tablo 6.** Çok değişkenli regresyon analizinde 12 aylık takipte mortalite prediktörleri

	Unadjusted OR	P	Adjusted OR	P
Yaş	1.078(1.049–1.126)	0.025	1.048(1.027–1.086)	0.126
Erkek cinsiyet	0.764 (0.169–3.459)	0.562		
Diyabet	1.123(1.087–1.166)	0.006	1.475(1.368–1.803)	0.044
Siğara	0.764(0.169–2.396)	0.492		
Ejeksiyon fraksiyonu	0.474(0.276–0.833)	0.006	0.569(0.279–0.802)	0.018
Killip sınıfı	1.006(0.982–1.032)	<0.001	1.003(0.966–1.040)	<0.001
MELD-XI skoru	1.035 (1.009–1.062)	0.002	1.031(1.009–1.054)	0.001
MELD-Albumin skoru	2.395 (1.421–4.035)	0.001	2.129 (1.229–3.690)	0.007

MELD: Model for End-stage Liver Disease; OR: Odds oranı

**Şekil 1.** Hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının Receiver operating characteristic (ROC) curve analizi



**Şekil 2.** 12 aylık takipte mortaliteyi tahmin etmek için MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının Receiver operating characteristic (ROC) curve analizi

ROC analizinde; hastane içi ölüm için MELD-Albumin ve MELD-XI skorlarının AUC değerleri sırasıyla 0.831 (%95 CI: 0.799-0.869,  $p=0.001$ ) ve 0,711 (%95 CI: 0.669-0.762,  $p=0.001$ ) olarak bulunurken (Şekil 1) 12 ay takipte ölüm için AUC değerleri ise 0.793 (%95 CI: 0.721-0.841,  $p=0.001$ ) ve 0.599 (%95 CI: 0.543-0.659,  $p=0.001$ ) olarak bulunmuştur (Şekil 2). Hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için MELD-XI skorunun en iyi cut-off değeri % 63 sensitivite ve % 69 spesifite ile 15.7 iken MELD-Albumin skoru için %73 sensitivite ve %78 spesifite ile 14.9 olarak saptanmıştır. 12 aylık takipteki mortalite tahmini için ise MELD-XI skorunun en iyi cutoff değeri % 59 sensitivite ve % 61 spesifite ile 14.8 iken MELD-Albumin için ise % 69 sensitivite ve % 74 spesifite ile 14.1 idi. Bu analizde, MELD-Albuminin hem hastane içi hem 12 ay takipte ölüm tahmininde belirgin prediktif güce sahip olduğu gösterilmiştir.

### Tartışma

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, STEMI tanısı ile pPKG uygulanan hastalarda MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının, standart klinik ve demografik parametrelerin ötesinde, mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Karaciğer sirozu olan hastalarda risk sınıflaması için hem karaciğer hem de böbrek fonksiyonunu (total bilirubin, kreatinin ve INR'ye dayanarak) yansıtan MELD skoru geliştirilmiştir (17). Son araştırmalarda, skorun farklı kardiyovasküler hastalıklarda ve kalp nakli de dahil olmak üzere çeşitli kardiyak girişimlerde prognostik değere sahip olduğunu gösterilmiştir (18-21). Hemogloblin katabolizmasının son ürünü bilirubin eskiden beri atık ürün olarak görülmeyle birlikte, şu anda reaktif oksijen radikallerini azaltma ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün oksidasyonunu önleme

kapasitesine sahip güçlü bir endojen antioksidan olarak kabul edilmektedir (22). Son dönemdeki çalışmalar serum bilirubin düzeyleri ile KAH prevalansı veya ciddiyeti arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmektedir (23). Sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalarda yüksek serum bilirubin düzeyleri düşük Framingham risk skorları ile ilişkili bulunmuştur (24). pPKG uygulanan STEMI hastalarında yapılan çalışmada ise bilirubinin noflow ve hastane içi MACE ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise bilirubin düzeyleri NSTEMI'li hastalarda koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda da bilirubin formülasyonunda yer aldığı MELD türevi skor ölümün bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur.

Bununla beraber kardiyovasküler hastalıklarda komorbidite olarak atrial fibrilasyon prevalansı yüksektir ve tedavide antikoagülan sıkça kullanılmaktadır (26). Antikoagülan kullanıldığı durumlarda INR değerlendirmesini içeren MELD skorunun doğruluğu tartışmalıdır. MELD-XI ve MELD-Albumin skorları, antikoagülan reçete edilen hastalarda hepatik fonksiyonları daha iyi yansıtabilmek için INR değerlendirmesini hariç tutmak için özel olarak tasarlanmışlardır (21, 27, 28). Kırış ve ark. çalışmasında MELD skor, ölüm görülen STEMI hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuşken (29) bizim çalışmamızda da hastalarda MELD-Albumin skorunun yüksek olduğu gruplarda ölüm anlamlı derecede yüksek izlendi ve MELD-Albumin ölüm ve MACE için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır. Ayrıca MELD-Albumin skorunun, MELD-XI skoruna göre çalışmamızda mortalite için eğri değerinin altında daha yüksek bir alana ve daha iyi kalibrasyona sahip olması dikkat çekicidir. Bu sonuç ek risk bilgisi sağlamak amacıyla serum albumininin modifiye MELD skoruna dahil edilmesini

desteklemektedir. Gerçekten de, albümin, karaciğer tarafından üretilen önemli bir salgı proteinidir. STEMI kliniğinde karaciğerde oluşabilecek göreceli hipoksi, iskemi ve pasif venöz konjesyon sonucunda hipoksik hepatit izlenebilir ve albümin sentezinde düşüşle sonuçlanabilir bu hipotezi destekler nitelikte albuminin de hesaplamada kullanıldığı skorlar STEMI hastalarında çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve ölüm izlenen hasta gruplarında farklı bulunmuştur (30-33). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında, MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının STEMI hastalarının tanı koyulduğunda risk sınıflandırması için değerli olabileceği varsayılabilir. Çünkü bu skorların hesaplanması çok daha kolaydır, Killip sınıflaması gibi subjektif ve gözlemciye bağlı klinik değerlendirmeye tabi değildir. TIMI risk skoru ise hastaya yapılan ilk müdahale sonucunda sonucunda kolayca etkilenebilir çünkü değişken kan basıncı, kalp atış hızı ve oksijenasyon gibi parametrelerden oluşur (34, 35). Rutin laboratuvar testleriyle kolayca ve ucuz bir şekilde ölçülebilen ve iki kritik organ sistemini yansıtan üç parametreye dayandığından, MELD-Albumin skoru özellikle yüksek riskli STEMI hastalarında sağlam ve pratik bir başucu risk değerlendirme aracı olarak görülebilir. Bununla beraber doğru risk sınıflandırması için en uygun cutoff value yu belirlemek için daha larger çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklarının olduğunu biliyoruz. Birincil kısıtlılığı az sayıda hasta ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışma olmasıdır. Zaman aralığındaki değerlerden ziyade acil servise başvuru anında spot laboratuvar değeri kullanmak bu çalışmanın başka bir sınırlamasıdır. Çalışmaya dahil olan merkezlerin hiçbirinde trombolitik tedavi dışında cerrahi veya kateter embolektomi gibi başka tedavi seçenekleri yoktu, bu nedenle alternatif tedavi seçeneklerinin etkilerini karşılaştıramadık. Ayrıca, gama-glutamilt-ransferaz, sistatin C ve kidney injury molecule-1 gibi yeni karaciğer ve böbrek biyobelirteçleri ölçülmedi. Bizim çalışmamızda sağ ventrikül disfonksiyonu veya sağ ventrikül dilatasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle, sağ ventrikül ile ilişkili hepatik disfonksiyon değerlendirilmedi. Mevcut çalışma, önceki ağırlıklı olarak cerrahi literatürde bildirilen klinik durumdan farklı bir klinik ortam olan STEMI hastalarını içerdiğinden MELD skorlarında farklılık bulunabilir. Bu nedenle, STEMI'li hastalarda MELD-Albumin skorunun prognostik performansını ve optimal kesme değerlerini doğrulamak için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bulguları pPKG uygulanan STEMI hastalarında yüksek MELD skorları ile ölüm riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. MELD-Albumin, analiz edilen tüm hasta alt grupları dahil olmak üzere hastane içi ve 12 aylık takipte ölüm için MELD-XI'den daha üstün bulundu. Mevcut bulgulara dayanarak, MELD-Albumin skorunun STEMI hastalarında mortalite için klinik rutinde ucuz ve pratik bir prediktör olarak kullanılabilirliği düşünülebilir.

**Etik Kurul Onayı:** Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12/03/2020 tarihli toplantısında 45 karar sayısı ile onaylanmıştır.

## Kaynaklar

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3028-34.
- Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308(10):998-1006.
- Steg PG, James SK, Gersh BJ. 2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence-based recommendations, ensuring optimal patient management. *Heart*. 2013;99(16):1156-7.
- Brkovic V, Dobric M, Beleslin B, Giga V, Vukcevic V, Stojkovic S, et al. Additive prognostic value of the SYNTAX score over GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC and PAMI risk scores in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(6):1215-28.
- Chiostrì M, Valente S, Crudeli E, Giglioli C, Gensini GF. A new post-PCI scoring system for in-hospital mortality in STEMI patients. *J Cardiovasc Med*. 2010;11(10):733-8.
- Keskin M, Güvenç TS, Hayıroğlu Mİ, Kaya A, Tatlısu MA, Avşar Ş, et al. A novel prognostic indicator for in-hospital and 4-year outcomes in patients with pulmonary embolism: TIMI risk index. *J Crit Care*. 2017;41:183-90.
- Deo SV, Al-Kindi SG, Altarabsheh SE, Hang D, Kumar S, Ginwalla MB, et al. Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: evidence from the registry of the United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(2):222-7.
- Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005;42(5):700-6.
- Çiftçi O, Çelik ÇO, Uzar G, Küpeli E, Müderrisoğlu İH. MELD-XI score predicts in-hospital mortality independent of simplified pulmonary embolism severity index among patients with intermediate-to-high risk acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks*. 2019 Sep;67(3):169-178.
- Abe S, Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Nakamura Y, Yamachi H, et al. Liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure. *PLoS one*. 2014;9(6):e100618.
- Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Sawano M, Yagawa M, et al. Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):571-3.
- Moraes ACO, Fonseca-Neto OCLD. The use of MELD score (Model for end-stage liver disease) and derivatives in cardiac transplantation. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(2):e1370.
- Grimm JC, Magruder JT, Do N, Spinner JA, Dungan SP, Kilic A, et al. Modified model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score predicts early death after pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):730-5.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-77.
- Unos.org [homepage on the Internet]. MELD/PELD Calculator Documentation April 21, 2013 [updated January 28, 2009. Available from:

[https://www.unos.org/wp-content/uploads/unos/MELD\\_PELD\\_Calculator\\_Documentation.pdf](https://www.unos.org/wp-content/uploads/unos/MELD_PELD_Calculator_Documentation.pdf)

16. Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
17. Habib S, Berk B, Chang CCH, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*. 2006;12(3):440-7.
18. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, Jiang J, Collado E, Shahzad K, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):591-600.
19. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2253-61.
20. Arai T, Yashima F, Yanagisawa R, Tanaka M, Shimizu H, Fukuda K, et al. Prognostic value of liver dysfunction assessed by MELD-XI scoring system in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2017;228:648-53.
21. Chen Y, Liu YX, Seto WK, Wu MZ, Yu YJ, Lam YM, et al. Prognostic value of hepatorenal function by modified model for end-stage liver disease (MELD) score in patients undergoing tricuspid annuloplasty. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e009020.
22. Shibahara S. The heme oxygenase dilemma in cellular homeostasis: new insights for the feedback regulation of heme catabolism. *Tohoku J Exp Med*. 2003;200(4):167-86.
23. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2012;3:55.
24. Kim K-M, Kim B-T, Park S-B, Cho D-Y, Je SH, Kim K-N. Serum total bilirubin concentration is inversely correlated with Framingham risk score in Koreans. *Arch Med Res*. 2012;43(4):288-93.
25. Şahin Ö, Akpek M, Karadavut S, Coşgun MS, Savaş G, Şarlı B, et al. Relation between Serum Total Bilirubin Levels and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Non ST Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18 Supplement 2):C217-C8.
26. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J*. 2007;28(7):880-913.
27. Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J, Masyuk M, et al. Model for End-stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PLoS one*. 2017;12(2):e0170987.
28. Biegus J, Zymlirski R, Sokolski M, Siwolowski P, Gajewski P, Nawrocka-Milward S, et al. Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score as prognosticator in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1518-21.
29. Kırs T, Avcı E, Çelik A. Combined value of left ventricular ejection fraction and the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score for predicting mortality in patients with acute coronary syndrome who were undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):44.
30. Omer FC, Ahmet OA, Ahmet SY, Sinan Ş, Ali RA, Cırakoglu OF, Aslan AO, Yılmaz AS, Şahin S, Akyüz AR. Association Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Left Ventricular Thrombus Formation Following Acute Anterior Myocardial Infarction. *Angiology*. 2020 Oct;71(9):804-11.
31. Jia Y, Gao Y, Li D, Cao Y, Cheng Y, Li F, et al. Geriatric Nutritional Risk Index Score Predicts Clinical Outcome in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Nurs*. 2020 Nov/Dec;35(6):E44-E52.
32. Tascanov MB, Güngören F. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Plazma von Willebrand Faktör Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığı Ciddiyeti Arasındaki İlişkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;16(3):421-25.

33. Ekrem A, Deniz A, Çıkım G, Çelik Y. Tip II Diyabetes Mellituslu Hastalarda Serum Ürik Asit Ve Gama Glutamil Transferaz Düzeyleri İle Koroner Arter Hastalığı Gelişimi Arasındaki İlişki. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2016;13(3):231-6.
34. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967 Oct;20(4):457-64.
35. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.

# MDA-MB-231 Meme Kanseri Hücre Dizisinde Prostaglandin Endoperoksid H Sentaz 2 (PTGS2), Kalretikulin (CALR) ve Keratin-19 (KRT19) Genlerinin Transkripsiyon Aşamasında Anlatımlarının Araştırılması

## Investigation of The Transcription Stages of Prostaglandin Endoperoxid H Synthase 2 (PTGS2), Calreticulin (CALR) and Keratin-19 (KRT19) Genes in the Breast Cancer MDA-MB-231

Duygu KAYA YİĞİT<sup>1</sup> , Süreyya BOZKURT<sup>2</sup> 

1 İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2 İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.B.D, İstanbul, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmada MDA-MB-231 meme kanser hücre hattında prostaglandin endoperoksid H sentaz 2 (PTGS2), kalretikulin (CALR) ve keratin-19 (KRT19) genlerinin transkripsiyon düzeyindeki gen anlatımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Kültür ortamında çoğaltılan MDA-MB-231 meme kanser hücrelerinden RNA izolasyonu yapılmış ardından cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. PTGS2, CALR ve KRT19 genlerine spesifik primerler ile eş zamanlı PCR yapılarak, bu genlerin ifadesi transkripsiyonel seviyede belirlenmiştir.

**Bulgular:** MDA-MB-231 hücre hattında PTGS2 gen ifadesinde 14,92 kat; CALR gen ifadesinde 1,45 kat; KRT19 geninin ifadesinde ise 6,72 kat artış olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Farklı solid kanserlerde, apoptoz direnci, metastaz, anjiyogenez gibi biyolojik süreçlerde rol aldığı bilinen KRT19, CALR, PTGS2 genlerinin meme kanseri gelişiminde de rol alabileceği ve ileride yapılacak detaylı çalışmalarla prognostik öneme sahip olacağı ön görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, PTGS2 geni, CALR geni, KRT19 geni

### Abstract

**Background:** In this study, we aimed to determine the gene expressions of prostaglandin endoperoxide H synthase 2 (PTGS2), calreticulin (CALR), and keratin-19 (KRT19) genes at transcriptional level in MDA-MB-231 breast cancer cell line.

**Materials and Methods:** RNA was isolated from MDA-MB-231 breast cancer cells grown in culture medium, followed by cDNA synthesis. Real-time PCR with specific primers for PTGS2, CALR and KRT19 genes was used to determine the expression of these genes at the transcriptional level.

**Results:** In the MDA-MB-231 cell line, a 14.92-fold increase in PTGS2 gene expression, a 1.45-fold increase in CALR gene expression and a 6.72-fold increase in expression of the KRT19 gene were found.

**Conclusions:** It is predicted that the KRT19, CALR, PTGS2 genes, which are known to play a role in biological processes such as apoptosis resistance, metastasis, and angiogenesis in different solid cancers, may also play a role in the development of breast cancer and will have prognostic importance with further studies.

**Key words:** Breast cancer, PTGS2 gene, CALR gene, KRT19 gene

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Süreyya Bozkurt

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji A.B.D  
Maltepe Mahallesi. Edirne Çırpıcı  
yolu. No:9  
Zeytinburnu/İstanbul, Türkiye

e-mail: sureyyabozkurt8@gmail.com  
Tel:0850 283 60 00

**Geliş tarihi / Received:**  
30.09.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
23.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.802625



## Giriş

Meme kanseri oldukça yaygın olan ve farklı alt tipler içeren son derece heterojen bir hastalıktır (1). Meme kanserlerinin alt tiplerinin prognoz ve tedavileri farklı olabileceğinden dolayı, alt tiplerinin arasında ayırım yapabilmek hayati öneme sahiptir. Patolojik özellikler ve invaziv özelliklerine göre, yaygın meme kanserleri üç ana gruba ayrılabilir: invaziv olmayan, invaziv ve metastatik meme kanserleri (2-5). Üçlü negatif meme kanseri, östrojen hormon reseptörü (ER), progesteron hormon reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)'den yoksun, oldukça agresif bir meme kanseri tipidir. Üçlü negatif meme kanserinin tedavisinde seçenekler oldukça kısıtlı olduğundan, hastalığın moleküler temelini anlamak, etkili yeni ilaç gelişimi için çok önemlidir (6). MDA-MB-231 hücreleri oldukça agresif, zayıf farklılaşmış üçlü negatif meme kanseri hücre dizisidir.

Kalretikulin, endoplazmik retikulumun lümeninde yer alan majör bir  $Ca^{2+}$  bağlayıcı proteindir (7). Kalretikulin kalsiyum homeostazındaki görevinin yanı sıra, hücre çoğalması, adezyon, gen ekspresyonunun modifikasyonu ve immün yanıtta da rol oynamaktadır (8-10). Sitokeratin 19 (*KRT19*) ise yapısal sertlikten sorumlu olan bir sitoplazmik ara filament proteinidir. Sitokeratin 19'un da dahil olduğu Keratin ailesi proteinleri yapısal bütünlüğü korumanın yanı sıra, hücre sinyalizasyonunda, stres yanıtında ve apoptozda önemli rol oynar (11). Çalışmamızda ifade düzeyini araştırdığımız bir diğer gen *Siklooksijenaz* veya *COX2* olarak da bilinen prostaglandin-endoperoksit H sentaz (*PTGS2*) geni idi. Bu gen ürünü olan *PTGS2* proteini prostaglandin biyosentezinde anahtar bir enzimdir ve hasarlı hücre zarlarının bir ürünü olan arazişik asidin prostaglandinlere dönüşümünde sınırlayıcı role sahiptir (12). *PTGS2*'nin birçok solid tümör tipinde ifade edildiği ve metaztaz ile ilintili olduğu rapor edilmiştir (13).

Yapılan bu çalışmada MDA-MB-231 üçlü-negatif meme kanser hücrelerinde, prostaglandin endoperoksit H sentaz 2 (*PTGS2*), kalretikulin (*CALR*) ve keratin-19 (*KRT19*) genlerinin transkripsiyon aşamasındaki ifade düzeyleri belirlenmiştir. Bu genlerin oldukça agresif olan bu meme kanser alt tipinde, birer biyobelirteç olarak kullanıma potansiyelleri araştırılmıştır.

## Materyal ve Metod

Çalışmamızda kullanılan MDA-MB-231 hücre hattı American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA)' dan temin edilmiştir.

### Hücre Kültürü Uygulaması:

MDA-MB-231 hücre hattı %10 FBS, %1 penisilin-streptomisin ilave edilmiş, 4,5 glukoz, L-glutamin ve sodyum piruvat içeren hazır Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) ortamında kültüre edildi. Bütün hücre grupları %5  $CO_2$  ve 37 °C'de hücre kültür etüvünde steril şartlarda kültüre edildi. İnkübasyon sonrası hücreler toplandı ve analiz

için hücre pelletleri elde edildi.

### RNA İzolasyonu;

Hücrelerden total RNA elde etmek için, Omega Biotek marka, R6834 katalog numaralı RNA izolasyon kit ürünü kullanılmış ve elde edilen RNA 'lar -80 °C'de saklanmıştır.

### cDNA Sentezi ve Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu:

cDNA sentezi için Qiagen marka QuantiTect Reverse Transcription kiti kullanılmıştır. Gen ifadelerinin analizi için qPCR'da kullanılmak üzere tasarlanmış olan her bir gene ait primerler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Genlere ait primer dizileri

Gen	Primer dizisi
<i>PTGS2</i>	Forward: ATCATTACCAGGCAAATTGC Reverse: GGCTTCAGCATAAAGCGTTTG
<i>KRT19</i>	Forward: CGGACAAATTCCTGGTGCC Reverse: ATCCAGCACCTGCGCAGGCC
<i>CALR</i>	Forward: AAGTTCTACGGTGACGAGGAG Reverse: GTCGATGTTCTGCTCATGTTTC
<i>GAPDH</i>	Forward: TGGTGATGGAGGAGTTTAGTAAGT Reverse: AACCAATAAACCTACTCCTCCCTTAA

Amplifikasyon, Corbett Research Real-Time PCR Thermal Cycle cihazında gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı her bir reaksiyon tüpüne 10 µL 2X SYBR Green (HibriGen marka, mg-sybr-01-400 katalog numaralı ürün), forward ve reverse primerlerin her birinden 1,5 µL, 4 µL cDNA örneği, 4 µL nükleazdan arındırılmış su eklenerek hazırlandı. Reaksiyonun bileşenleri Tablo 2'de, reaksiyonun aşamaları ise Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. qPCR reaksiyonu bileşenleri

İçerik	Miktar	Sonuç konsantrasyonu
2X SYBR Green Reaksiyon Karışımı	10 µL	1 X
Forward primer	1,5 µL	0,3 µM
Reverse primer	1,5 µL	0,3 µM
cDNA	4 µL	<500 ng
Su	4 µL	
Toplam	21 µL	

Tablo 3. qPCR Döngü Aşamaları

qPCR Döngü Aşamaları		
Denatürasyon		94 °C 4 dakika
Çoğalma	1. Denatürasyon	95 °C 30 saniye
	2. Bağlanma	58 °C 30 saniye
	3. Uzama	72 °C 30 saniye, Floresan okuma
Sonlanma		72 °C 10 dakika
X 36 DÖNGÜ		

## Bulgular

Gerçek zamanlı PCR analizinde, referans olarak kullanılan *GAPDH* geni ile *PTGS2*, *CALR* ve *KRT19* genlerinin Ct ve Tm değerleri Tablo 4' de belirtilmiştir. Tablo 4'de housekeeping gen *GAPDH* olmak üzere, MDA-MB 231 hücre hatında *PTGS2*, *KRT19* ve *CALR* genlerinin ifade seviyeleri



görülmektedir. Gerçek zamanlı PCR analizi sonuçlarına göre her üç genin ifade seviyesinde de artış gözlemlenmiştir. Analiz, üç tekrarlı deney seti halinde gerçekleştirilmiş olup, esas alınacak değer için üçünün ortalaması alınmıştır.

Tablo 4. Ct değerleri ile ifade değişim oranını hesaplama sonuçları

	MDA-MB-231	Delta Ct $\Delta$ Ct (MDA-MB-231)	Ekspresyon Değişimi 2 <sup>Δ-ΔCt</sup>
	Ortalama Ct değeri		
GAPDH (house-keeping gen)	29,31		
KRT19	22,28	7,95	6,72
CALR	30,23	13,1	1,45
PTGS2	23,16	7,07	14,92

Çalışmanın sonuçlarında 3 kez tekrarlı gerçek zamanlı PCR sonuçlarının delta delta Ct hesaplaması ile MDA-MB-231 hücre hattında PTGS<sub>2</sub> gen ifadesinde 14,92 kat; CALR gen ifadesinde 1,45 kat; KRT<sub>19</sub> geninin ifadesinde ise 6,72 kat artış olduğu saptanmıştır.

### Tartışma

Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin başında gelen bir sağlık sorunudur (14). Üçlü negatif meme kanseri hücre dizisi olan MDA-MB-231'de prostaglandin endoperoksid H sentaz 2 (PTGS<sub>2</sub>), kalretikulin (CALR) ve keratin-19 (KRT<sub>19</sub>) genlerinin, transkripsiyon düzeyindeki gen anlatımlarının belirlendiği bu çalışmada çalışılan her 3 gende transkripsiyonel düzeyde artış tespit edilmiştir.

Çalışılan genlerden biri olan CALR geni, Kalretikulin proteinini kodlar. Bu protein sentezlenen proteinlerin katlanmasında ve kalsiyum dengesinde anahtar rol oynayan bir proteindir (15). Meme kanseri de dahil olmak üzere akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, glioblastoma, gastrointestinal kanserler gibi çeşitli kanser türlerinde CALR ifade düzeylerinde değişiklikler görülmüştür (16). Çalışmamızda CALR gen ifadesinin, MDA-MB-231 üçlü negatif meme kanser hücre dizisinde 1,45 kat arttığı tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Lwin ve arkadaşları da MDA-MB-231 hücre hattında CALR ifade düzeyini anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır (17). Ayrıca meme kanserinde malign lezyonların invazivliği ile CALR ifade düzeyi arasında doğru- korelasyon olduğu gösterilmiştir (18).

Araştırdığımız bir diğer gen KRT<sub>19</sub> idi. Ara tip ipliksi protein olarak Keratin 19, hem normal hücrelerde hem de kötü huylu tümör hücrelerinde ifade edilmektedir. KRT'lerin, sinyal yollarını düzenleyen proteinler, apoptozda ve hücre döngüsü inhibisyonunda rol alan proteinler, invazyon ve metastaza aracılık eden proteinler ile etkileşimde olduğu bilinmektedir (19,20). Bu çalışmada MDA-MB-231 üçlü negatif meme hücre dizisinde KRT<sub>19</sub> gen ifadesinin 6,72 kat

arttığı tespit edildi. Kabir ve arkadaşları 2014 yılında 2.400 hastanın gen ifade profillerini kullanarak, Keratin 19'u (KRT<sub>19</sub>) meme kanserinde oldukça düzensiz bir gen olarak tanımlamıştır. KRT<sub>19</sub> ifadesinin hasta ırkından bağımsız, ancak hastalık derecesi ve ER, PR veya HER2 ekspresyonu ile korele olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmanın sonucunda KRT<sub>19</sub> ifadesinin prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesini göstermişlerdir (21).

Çalışmamızda transkripsiyonel seviyede ifade düzeyini araştırdığımız bir diğer gen ise COX2 olarak da bilinen Prostaglandin-endoperoksid Sentaz 2 (PTGS) idi. Prostaglandin H sentetaz (PGHS) olarak da bilinen siklooksijenaz enzim sistemi, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere iki farklı izoenzimden oluşmaktadır. Siklooksijenaz-2 enzim sistemi ile meme kanserojenezi arasında önemli bir ilişki vardır. Yaptığımız çalışmada PTGS<sub>2</sub> ifadesi düzeyinde 14,92 kat artış olduğunu tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında meme kanserinde yüksek PTGS<sub>2</sub> ifadesinin kötü prognozla ilişkilendirildiği görülmektedir (22,23). Ari Ristimaki ve arkadaşları 1576 kişiyi dahil ettikleri meme kanseri çalışmasında artan PTGS<sub>2</sub> ifadesinin, kötü prognoz için belirteç olarak kullanılabilmesini ve düşük sağ kalım oranı ile anlamlı şekilde korele olduğunu ortaya koymuşlardır (24). Bazı çalışmalar da yüksek PTGS<sub>2</sub> ifadesi ile metastaz arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (25). 2003 yılında Shim jeong ve arkadaşları, çalıştıkları meme kanseri örneklerinin %72'sinde PTGS<sub>2</sub> pozitifliği göstermişlerdir. Ayrıca çalıştıkları hastalardaki PTGS<sub>2</sub> geninin aşırı ifadesinin, tümör büyüklüğü ve ileri evre ile anlamlı olarak ilintili bulmuşlardır. PTGS<sub>2</sub>'nin meme kanseri gelişimine katkıda bulunabileceğini ve meme kanserinde prognostik bir gösterge olarak kullanılabilmesini belirtmişlerdir (26). Ghahremanfard ve arkadaşları ise 2013 yılında yaptığı çalışmada PTGS<sub>2</sub>'nin aşırı ifadesinin, lenf nodu tutulumunun derecesi ile pozitif ilişkili olduğunu, ancak HER2, ER ve PR reseptörlerinin ekspresyonu ile ilişkili olmadığını gözlemlenmişlerdir (27).

MDA-MB-231 üçlü-negatif meme kanseri hücrelerinde, PTGS<sub>2</sub>, CALR ve KRT<sub>19</sub> genlerinin transkripsiyonel seviyede ifadelerinin araştırıldığı bu çalışmada her 3 genin ifadesinde de artış olduğu bulunmuştur. PTGS<sub>2</sub> gen ifadesinde 14,92 kat; CALR gen ifadesinde 1,45 kat; KRT<sub>19</sub> geninin ifadesinde ise 6,72 kat artış belirlenmiştir. Her üç genin de farklı kanserlerde, apoptoz direnci, metastaz, anjiyogenez gibi biyolojik süreçlerde rol aldığını gösteren çalışmalar göz önüne alındığında, bu üç genin meme kanseri gelişiminde rol alabileceği ve ileride daha fazla sayıda denek ile yapılacak detaylı çalışmalardan elde edilecek veriler ile prognostik öneme sahip olacağı ön görülmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma etik onam alınması gereken çalışmalar kapsamı dışında olan hücre kültürü çalışmasıdır.

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30
2. Benson JR, Jatoti I. The global breast cancer burden. *Future Oncol* 2012;8(6):697-702
3. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5):djv036
4. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(S3):43-46.
5. Youlden DR, Cramb SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. *Cancer Biol Med*. 2014;11(2):101-15
6. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3155-63.
7. Perrone, L, Tell G, Lauro RD. Calreticulin enhances the transcriptional activity of thyroid transcription factor-1 by binding to its homeodomain. *J Biol Chem*.1999; 274(8): 4640-45.
8. Waser M, Mesaali N, Spencer C, Michalak M. Regulation of calreticulin gene expression by calcium. *J Cell Biol*. 1997;138(3):547-57.
9. Rooke K, Briquet-Laugier V, Xia YR, Lusic AJ, Doolittle MH. Mapping of the gene for calreticulin (Calr) to mouse chromosome 8. *Mamm Genome*. 1997;8(11):870-71.
10. Smith MJ, Koch GL. Multiple zones in the sequence of calreticulin (CRP55, calregulin, HACBP), a major calcium binding ER/SR protein. *EMBO J*. 1989;8(12):3581-86.
11. Coulombe, PA., Omary, MB. 'Hard' and 'soft' principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. *Curr Opin Cell Biol*.2002; 14 (1):110-22
12. Daneau G, Boidot R, Martinive P, Feron, O Clin. Cancer Res Identification of cyclooxygenase-2 as a major actor of the transcriptomic adaptation of endothelial and tumor cells to cyclic hypoxia: effect on angiogenesis and metastases. *Clin Cancer Res*.2010; 16(2):410-9
13. Ogino S, Kirkner GJ, Nosho K, Irahara N, Kure S, Shima K, et al. Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of poor prognosis in colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(24):8221-27.
14. Murray, CJL., Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*.1997; 349: 1269-76
15. Michalak M, Corbett EF, Mesaali N, Nakamura K, Opas M. Calreticulin: one protein, one gene, many functions. *Biochem J*. 1999; 344:281-92
16. Harada K, Takenawa T, Ferdous T, Kuramitsu Y, Ueyama Y. Calreticulin is a novel independent prognostic factor for oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;13(6):4857-62.
17. Lwin ZM, Guo C, Salim A, Yip GW, Chew FT, Nan J, et al. Clinicopathological significance of calreticulin in breast invasive ductal carcinoma. *Mod Pathol*. 2010; 23(12):1559-66.
18. Zamanian M, Qader Hamadneh LA, Veerakumarasivam A, Abdul Rahman S, Shohaimi S, Rosli R. Calreticulin mediates an invasive breast cancer phenotype through the transcriptional dysregulation of p53 and MAPK pathways. *Cancer Cell Int*. 2016;16:56.
19. Coulombe PA, Wong P. Cytoplasmic intermediate filaments revealed as dynamic and multipurpose scaffolds. *Nat Cell Biol*. 2004;6(8):699-706.
20. Hendrix MJ, Seftor EA, Chu YW, Trevor KT, Seftor RE. Role of intermediate filaments in migration, invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 1996;15(4):507-25.
21. Kabir NN, Rönstrand L, Kazi JU. "Keratin 19 expression correlates with poor prognosis in breast cancer". *Mol Biol Rep*. 2014;41(12):7729-35.
22. Solanki R, Agrawal N, Ansari M, Jain S, Jindal A. COX-2 Expression in Breast Carcinoma with Correlation to Clinicopathological Parameters. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(7):1971-75.
23. Sakoda LC, Gao YT, Chen BE, Chen J, Rosenberg PS, Rashid A, et al. Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) gene polymorphisms and risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. *Carcinogenesis*. 2006; 27(6):1251-56
24. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res*. 2002;62(3):632-35.
25. Liu X, Feng C, Liu J, Liu J, Li C, Xu C, Niu et al. The importance of EGFR as a biomarker in molecular apocrine breast cancer. *Hum Pathol*. 2018 ;77:1-10.
26. Shim JY, An HJ, Lee YH, Kim SK, Lee KP, Lee KS. Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with breast carcinoma and its poor prognostic factors. *Mod Pathol*. 2003;16(12):1199-204.
27. Ghahremanfar F, Toussy JA, Kazeminezhad B, Ramezani F. Role of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in breast cancer differentiation and its relationship with hormone receptors status.2013; 8 (4): 235-240.

# Hiperlökositöz Bulgusu ile Başvuran Akut Myelositer Lösemili Olgularda Lökoferez, Hidroksiüre ve Steroid Tedavilerinin Geriye Dönük Olarak Birbiri ile Karşılaştırılması

## A Retrospective Comparison of Leukapheresis, Hydroxyurea and Steroid Therapies in Patients with Acute Myelocytic Leukemia who Present with Hyperleukocytosis

Merve PAMUKÇUOĞLU<sup>1</sup> , Mehmet Sezgin PEPELER<sup>1</sup> 

1 Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, Bilkent, Ankara

### Öz.

**Amaç:** Akut myeloid lösemili olguların bir kısmı lökositöz ve hatta eşlik eden lökostaz bulguları ile başvurmaktadır. Hiperlökositöz ve lökostaz bulguları olan hastalarda indüksiyon tedavisi öncesi sitoredüktif tedavi rutin pratikte uygulanan bir yöntemdir. Bu çalışmada; hiperlökositöz ile başvuran akut myeloid lösemili olgularda hidroksiüre sitoredüksiyon tedavisi ile hidroksiüre/lökoferez/steroid sitoredüksiyon tedavilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya hiperlökositöz bulgusu ile başvuran 40 akut myeloid lösemili olgu alınmıştır. Hastaların dosya bilgileri geriye dönük taranmış ve demografik özellikleri ile aldıkları sitoredüktif tedaviler belirlenmiştir. Kırk hastadan 30'una hidroksiüre sitoredüksiyon tedavisi, 10 hastaya ise hidroksiüre/lökoferez/steroid sitoredüksiyon tedavileri verilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 48.5 / yıl (en düşük-en yüksek: 18-75/yıl) idi. Altmış yaş altında 30 (%75) hasta, 60 yaş üstünde 10 (%25) hasta vardı. Yirmi bir (%52,5) hasta erkek, 19 (%47,5) hasta kadın idi. Hastaların başvuru anındaki beyaz küre değerlerinin ortancası 86x10<sup>9</sup>/L (düşük/yüksek: 50.x10<sup>9</sup>/L-300.x10<sup>9</sup>/L) idi. Sitoredüksiyon tedavisi sonrası hastaların beyaz küre değerlerinin ortancası 71x10<sup>9</sup>/L (düşük/yüksek: 38x10<sup>9</sup>/L -95x10<sup>9</sup>/L) idi. Tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı ortalama %82,75 (düşük/yüksek: %20-%100) idi. Sitoredüksiyon ve birinci indüksiyon sonrası yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonundaki blast oranlarının ortancası %5.12 (düşük/yüksek: %0-%100) idi. Hidroksiüre/lökoferez/steroid alan kolda sadece hidroksiüre alan kola göre beyaz küre değerlerinin daha iyi kontrol altına alındığı görüldü ( $p=0.001$ ). Ancak sitoredüksiyon tedavi kollarından hiçbirinin kemik iliğinde blast oranını azaltması yönünde anlamlı ilişkisi olmadığı tespit edildi ( $p >0.05$ ).

**Sonuç:** Hidroksiüre/lökoferez/steroid kolunun sadece hidroksiüre koluna göre çevre kanı beyaz küre sayısını daha etkin düşürdüğü sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Lökositöz, Lökostaz, Lökoferez, Hidroksiüre

### Abstract

**Background:** Some of the cases with acute myeloid leukemia present with hyperleukocytosis and even accompanying leukocytosis. Cytoreductive therapy is a routine practice method in patients with hyperleukocytosis and leukocytosis before induction therapy. In this study; We aimed to compare hydroxyurea cyto reduction treatment with hydroxyurea / leukapheresis / steroid cyto reduction treatments in patients with acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis.

**Materials and Methods:** Forty patients with acute myeloid leukemia who admitted to the study with evidence of hyperleukocytosis were included. Patients' file information was retrospectively scanned and their demographic characteristics and cyto reductive treatments were determined. Hydroxyurea cyto reduction treatment was given to 30 of the forty patients and hydroxyurea / leukapheresis / steroid cyto reduction treatments were given to 10 patients.

**Results:** The median age of the patients was 48.5 / year (minimum-maximum: 18-75 / year). There were 30 (75%) patients under the age of 60 and 10 (25%) patients above the age of 60. Twenty-one (52.5%) patients were male and 19 (47.5%) patients were female. The median of the patients' white blood cell count at admission was 86x10<sup>9</sup> / L (low / high: 50x10<sup>9</sup> / L -300x10<sup>9</sup> / L). After cyto reduction treatment, the median of the white blood cell count of the patients was 71x10<sup>9</sup> / L (low / high: 38x10<sup>9</sup> / L -95x10<sup>9</sup> / L). The median blast rate in bone marrow aspirate performed at the time of diagnosis was 82.75% (low / high: 20% -100%). The median of blast rates in control bone marrow aspirate performed after cyto reduction and first induction was 5.12% (low / high: 0% -100%). was seen ( $p= 0.001$ ). However, it was found that none of the cyto reduction treatment arms had a significant relationship in terms of decreasing the blast rate in the bone marrow ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** It was concluded that the hydroxyurea / leukapheresis / steroid arm reduced the peripheral white blood cell count more effectively than the hydroxyurea arm.

**Key words:** Hyperleukocytosis, Leukocytosis, Leukapheresis, Hydroxyurea

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Merve PAMUKÇUOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi,  
Onkoloji Binası Bilkent, Ankara  
Posta kodu:06660

Tel: 05052458374  
e mail: drmpamuk@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:  
08.11.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
25.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.823152

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Hematoloji Bölümünde  
yapılmıştır.

## Giriş

Hiperlökositozis akut myelositer lösemili (AML) hastalarda beyaz küre sayısının  $50 \times 10^9$ - $100 \times 10^9$  /L üzerinde olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. (1). Akut myelositer lösemili (AML) olguların %5 ile %18'inde görülür (2,3). FAB (French- American- British group) sınıflamasına göre AML-M4/M5 alt tiplerinde daha sık görülmektedir (4). Akut lösemili olgularda lökositozu erken ölüm oranı ve hastalık yinelemesi ile ilişkili bulan çalışmalar vardır (1,2,3). Bu nedenle akut lösemili hastaların başvurusunda lökositoz olması önemlidir. Lökositozun etki mekanizmasına baktığımızda kan viskozitesinde artışa neden olduğunu bilmekteyiz (5,6). Kan viskozitesinin artmasının nedeni blast hücrelerinin sayısının artmış olmasıdır. Blast hücreleri IL-1 $\beta$ , TNF- $\beta$  gibi birtakım sitokinler salgırlar (5). Salınan bu sitokinler endotel hücrelerinden ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin salınmasına neden olur (5). Bunun sonucunda ise blast hücreleri endotel üzerinde kolayca birikebilir (5). Bu durum da o bölgede dolaşımın bozulmasına ve organ fonksiyonlarının kaybına neden olur (5,6). Sonuç olarak: lökositoz bulgusunun sonucu olarak lökostaz tablosu ortaya çıkar (7,8). Lökostaz daha çok (%80) akciğerleri etkiler. Akciğer dışında santral sinir sistemi ve böbreklerin de tutulması ile hızlı organ yetmezliği tablosu gelişebilmekte ve sıklıkla fatal sonuçlanabilmektedir (7). Lökostaz bulgusunun giderilebilmesi için çevre kanında dolaşan blastik hücrelerin sayısının hızla azaltılması gerekir. Bunun için en güvenilir ve etkin tedavi şekli lökoferezdır (9,10). Hiperlökositozis ile başvuran AML'li hastalarda sitoredüksiyon tedavisi olarak hidroksiüre veya hidroksiüre ile steroid ve/veya lökoferez tedavileri kullanıldığı bilinmektedir. Lökoferezin çevre kanındaki beyaz küre sayısını ve blast hücre oranını azaltmada etkili yöntem olduğu da bilinmektedir. Sitoredüktif tedavilerin kemik iliği blast oranı ve çevre kanı blast oranı üzerindeki etkileri merak konusudur. Sunmakta olduğumuz çalışmada lökositoz ile başvuran akut lösemili olgularda sitoredüksiyon tedavi seçeneklerinden hidroksiüre ve hidroksiüre ile beraber kullanılan steroid ve lökoferez uygulamalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Gazi Üniversitesi Hematoloji bölümüne akut lösemi tanısı ile 2009-2014 yılları arasında başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Akut lösemili olguların demografik özellikleri ile birinci basamakta almış oldukları sitoredüksiyon ve indüksiyon tedavileri incelendi. Buna göre hastaların hepsi akut myeloid lösemi tanısına sahip idi ve tüm hastalar indüksiyon tedavisi olarak sitozin arabinoside (100 mg/m<sup>2</sup>/gün- 1-7 günler) ve idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>/gün – 1,2 ve 3. günler) tedavisi almış idi. İndüksiyon tedavisi öncesi uygulanan sitoredüksiyon tedavisinde ise iki kol vardı. Birinci kolda sadece hidroksiüre (6 gr/gün) tedavisi alan hastalar, ikinci kolda ise hidroksiüre (6 gr/gün),

lökoferez ve steroid tedavisi uygulanan hastalar vardı. Hastalara steroid tedavisi olarak 100 mg / gün- iv- deksametazon verildi. Beyaz küre değeri kontrol altına alındıktan sonra deksametazon tedavisi kesildi. (Hastalar deksametazon tedavilerini kısa süreli kullandığı için (<5 gün) ilacın kesilme aşamasında özel bir protokol uygulanmamıştır.) Çalışmaya 1 kez lökoferez işlemi yapılan hastalar alınmıştır ve 1 kez yapılan lökoferez işlemi ardından bakılan beyaz küre değerleri dikkate alınmıştır. Hastaların lökoferez işlemine ise beyaz küre değerleri kontrol altına alınana kadar devam edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de görülmektedir. Bu iki kol arasındaki farklılıklar incelendi ve kemik iliği blast oranını ve beyaz küre sayılarını ne oranda düşürdükleri belirlendi.

*Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulundan etik onay alındı (12/09/2014 tarih ve 25901600-3086 sayılı karar).*

Tablo 1. AML Hastaların Demografik Özellikleri

	N	%
<b>Yaş</b>		
<60/yıl	30	75
>60/yıl	10	25
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	19	47.5
Erkek	21	52.5
<b>ECOG</b>		
0-1	33	82.5
-2-3-4	7	17.5
<b>FAB</b>		
AML-M0	8	20
AML-M1	8	20
AML-M2	4	10
AML-M3	1	2.5
AML-M4	16	40
AML-M5	3	7.5
AML-M6	-	-
AML-M7	-	-
<b>Risk</b>		
Düşük/orta	13	32.5
Yüksek	27	67.5
<b>Sitoredüksiyon</b>		
HU	30	75
HU/L/S	10	25

AML: Akut myeloid lösemi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FAB:French-Amerikan-British grup, HU:hidroksiüre, L: lökoferez, S:steroid

## Tanımlamalar:

Hastaların performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) göre yapıldı. Buna göre:

ECOG-0 - Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)

ECOG-1 - Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)

ECOG-2 - Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışmaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)

ECOG-3 - Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)

ECOG-4 - Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)

Tanı anındaki risk sınıflaması hastaların sitogenetik durumuna göre iyi, orta ve kötü olarak belirlendi.

İyi risk grubunda inv (16) veya t(16;16), t(8;21), t(15;17), normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular yer alır.

Orta risk grubunda: normal sitogenetik, +8 anomalisi taşıyanlar, t(9;11), diğer tanımlanamayanlar, inv (16) veya t(16;16), t(8;21) olup c-KIT mutasyonu taşıyanlar yer alır.

Kötü risk grubunda: normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması (bazı kılavuzlarda kötü risk grubunda yer almaktadır), karmaşık ( $\geq 3$  anormal klon) karyotip -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22) olan olgular yer alır.

Morfolojik olarak AML sınıflaması ise FAB kriterlerine göre yapıldı. Buna göre:

AML-MO: Minimal diferansiye AML

AML-M1: Az diferansiye (maturasyonun olmadığı) AML

AML-M2: Maturasyonun olduğu AML

AML-M3: Promyelositik lösemi

AML-M4: Myelomonositik lösemi

AML-M4Eo: Eozinofilik M4 variantı

AML-M5: Monositik lösemi

AML-M6: Eritrolösemi

AML-M7: Megakaryositik lösemi, olarak tanımlanır.

#### **İstatistiksel Analiz:**

İstatistiksel analiz için MEDCALC software SPSS-16 version (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) programı kullanıldı. Korelasyon analizleri için "Pearson Korelasyon testi", nicel iki değişken arasındaki anlamlı farklılığı belirlemek için "independent samples T- test" ve "Mann Whitney u testi" kullanıldı. "p" değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

#### **Bulgular**

Akut myeloid lösemi tanısı olan toplam 40 hastaya çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 48.5 / yıl (en düşük-en yüksek: 18-75/yıl) idi. Altmış yaş altında 30 (%75) hasta, 60 yaş üstünde 10 (%25) hasta vardı. Yirmi bir (%52,5) hasta erkek, 19 (%47,5) hasta kadın idi. Tanı anında hastaların ECOG performans durumları incelendiğinde ECOG 0 ile 1

olan 33 (%82,5) hasta, ECOG 2, 3 ve 4 olan 7 (%17,5) hasta vardı. Hastaların tanı anındaki FAB sınıflaması incelendiğinde AML-M0 tanısı olan 8 (%20) hasta, AML M1 olan 8 (%20) hasta, AML M2 olan 4 hasta (%10), AML M3 olan 1 hasta (%2,5), AML M4 olan 16 hasta (%40), AML M5 olan 3 hasta (%7,5) vardı. Tanı anındaki risk durumuna göre düşük ve orta riskli 13 hasta (%32,5), yüksek riskli olan 27 hasta (%67,5) vardı. Hastaların başvuru anındaki beyaz küre değerlerinin ortancası  $86 \times 10^9/L$  (düşük/yüksek:  $50 \times 10^9/L - 300 \times 10^9/L$ ) idi. Sitoreduksiyon tedavisi sonrası hastaların beyaz küre değerlerinin ortancası  $71 \times 10^9/L$  (düşük/yüksek:  $38 \times 10^9/L - 95 \times 10^9/L$ ) idi. Tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı ortalama %82,75 (düşük/yüksek: %20-%100) idi. Sitoreduksiyon ve birinci indüksiyon sonrası yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonundaki blast oranlarının ortancası %5.12 (düşük/yüksek: %0-%100) idi.

Tablo 2. Sitoreduksiyon tedavisi ile çevre kanı beyaz küre değeri arasındaki ilişki

	Çevre kanı beyaz küre değeri		
	Önce MR	Sonra MR	p
HU	16.87	17.42	0.001 <sup>m</sup>
HU/L/S	31.40	29.75	

HU:hidroksiüre, L: lökoferez, m: Mann Whitney u test, MR:mean rank (ortalama sıra), S:steroid

\*Çevre beyaz küre değerlerinin dağılımı normal değildir. Bu nedenle Mann Whitney u test kullanılmıştır. Bu nedenle tabloda ortalama sıra (MR) değerleri verilmiştir.

Tablo 3. Sitoreduksiyon tedavisi ile kemik iliği aspirasyonundaki blast oranları arasındaki ilişki

	Kemik iliği aspirasyon blast oranı		
	Önce Ort/sd. (%)	Sonra Ort/sd. (%)	p
HU	75.97/22.4	33.77/39.69	0.75 <sup>t</sup>
HU/L/S	78.52/20.22	39.87/43.60	

HU:hidroksiüre, L: lökoferez, t:(independent) T test, S:steroid

Hastaların 30'una (%75) tanı anında sadece hidroksiüre sitoreduksiyon tedavisi, 10 (%25) hastaya ise eşlik eden lökositaz bulguları olduğu için hidroksiüre/ lökoferez /steroid sitoreduksiyon tedavisi uygulandı. Sitoreduksiyon tedavisi ile tedavi sonrası elde edilen beyaz küre değerlerinin korelasyon analizinde anlamlı ilişki vardı ( $p=0.020$ ). Tanı anındaki beyaz küre değeri ile kemik iliği aspirasyonundaki blast oranlarının korelasyon analizi anlamlı idi ( $p=0.047$ ). Tanı anındaki beyaz küre değeri ile indüksiyon tedavisi sonrası yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı arasındaki korelasyon analizi anlamlı değildi ( $p=0.816$ ). Hidroksiüre/lökoferez/steroid alan kolda sadece hidroksiüre alan kola göre beyaz küre değerlerinin daha iyi kontrol altına alındığı görüldü ( $p=0.001$ ). Sitoreduksiyon tedavisi



ile tanı anındaki kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı ve sitoredüksiyon tedavisi ile indüksiyon tedavisi sonrası yapılmış olan kemik iliği aspirasyonlarındaki blast oranları arasında korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanmadı ( sırası ile  $p$  değerleri: 0.75 ve 0.68'dir). Hastaların sitoredüksiyon tedavisi (hidroksiüre kolu ve hidroksiüre /lökoferez/ steroid kolu) ile kemik iliği aspirasyonlarındaki blast oranları (tanı anında ve indüksiyon tedavisi sonrası) karşılaştırıldı. Sitoredüksiyon tedavi kollarından hiçbirinin kemik iliğinde blast oranını azaltması yönünde anlamlı ilişkisi olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). Tablo 2'de sitoredüksiyon tedavisi ile çevre kanı beyaz küre değeri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tablo-3'de sitoredüksiyon tedavisi ile kemik iliği aspirasyonundaki blast oranları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

### Tartışma

Lökositöz ile başvuran AML'li olgularda sitoredüktif tedavinin yeri tartışmalıdır. Sitoredüktif tedavi verilmeden indüksiyon tedavisi verilmesi konusunda hastaların toplam yaşam sürelerini etkilemediğine dair literatür bilgileri vardır (11). Ancak birçok merkez ve hematolog tarafından lökositöz ile başvuran AML'li olgularda lökostaz bulgusu olsun veya olmasın sitoredüktif tedavi verilmektedir. Lökostaz bulgusu olmayan hastalarda çoğunlukla tercih edilen sitoredüktif tedavi hidroksiüredir. Lökostaz bulgusu olduğunda ise çoğunlukla tercih edilen sitoredüktif tedavi lökoferezdür. Lökoferez ile hastaların beyaz küre sayıları, laktat dehidrojenaz (LDH) gibi laboratuvar parametreleri azalmakla birlikte lökoferezin erken ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir (11,12). Oberoi ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanmış oldukları derleme araştırma makalesinde de bu bulgu desteklenmektedir (13). Oberoi ve arkadaşlarının analiz ettikleri 21 araştırma makalesinde AML'li olgularda lökoferez işleminin erken ölüm oranı üzerinde etkili olmadığı kanaatine varılmıştır (13). Ancak bunun aksini iddia eden çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Bug ve arkadaşlarının 53 yeni tanı AML'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada; hastalar iki kola ayrılmış. Bir kola sitoredüktif tedavi verilmeden indüksiyon kemoterapisi başlanmış. Diğer kola lökoferez işlemi yapılmış ve ardından indüksiyon tedavisi verilmiştir. Lökoferez yapılan kolda erken ölüm oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür (14). Lökoferez işlemi inaziv ve pahalı bir işlem olup, her merkezde bulunmamaktadır. Bu durum dikkate alındığında lökositözle başvuran olgularda lökofereze alternatif sitoredüktif tedaviler kullanılabilir. Bunların başlıcaları hidroksiüre ve steroiddir.

Merkezimizde lökoferez işlemi yapılabildiği için sitoredüktif tedavi olarak 2 kol belirlenmiş ve hastalara uygulanmıştır. Bu iki kol arasındaki farklılıklara bakıldığında kemik iliği blast oranını azaltma yönünde anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Bilindiği üzere; lökoferez işlemi çevre kanı blast hücrelerinin oranını azaltmakta ve blast hücrelerinin

endotel üzerinde birikmesine engel olmaktadır (15). Bu nedenle; bu iki kolun kemik iliği blast hücreleri üzerindeki etkisi incelenerek aslında hidroksiüre ve hidroksiüre/steroid uygulamasının etkisi incelenmiş oldu. Buradan çıkan sonuç ile şunu söyleyebiliriz: sitoredüktif hidroksiüre tedavisi yanına steroid verilmesinin kemik iliğinde blast hücrelerini azaltma yönünde etkisi yoktur.

Yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz diğer bir çıkarım ise, hidroksiüre/ lökoferez/steroid kolunun sadece hidroksiüre koluna göre çevre kanı beyaz küre sayısını daha etkin düşürdüğüdür. Ancak, daha etkin beyaz küre düşüşünün lökoferez işlemi ile mi olduğu yoksa verilen steroid tedavisi etkisi ile mi olduğunu söylemek güçtür. Bu nedenle daha çok hasta serileri içeren ve sitoredüktif tedavi olarak hidroksiüre, hidroksiüre/steroid ve hidroksiüre/ steroid / lökoferezi içeren 3 kolla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik onam:** Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulundan etik onay alındı (12/09/2014 tarih ve 25901600-3086 sayılı karar).

### Kaynaklar

1. Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 1987;5 (9):1364–1372.
2. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47 (7):1245–1252.
3. Oliveira LC, Romano LG, Prado-Junior BP, Covas DT, Rego EM, De Santis GC. Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil. *Med Oncol* 2010;27 (4):1254–1259.
4. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A et al. Hyperleukocytic leukemia and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000;39 (1-2):1–18.
5. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001; 97 (7): 2121–2129.
6. Stemmler J, Wittmann GW, Hacker U, Heinemann V. Leukapheresis in chronic myelomonocytic leukemia with leukostasis syndrome: elevated serum lactate levels as an early sign of microcirculation failure. *Leuk Lymphoma*. 2002, 43 (7): 1427–1430.
7. Lester TJ, Johnson JW, Cuttner J. Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am J Med* 1985;79 (1):43–48.
8. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood* 1982;60 (2):279–283.
9. De Santis GC, de Oliveira LC, Romano LG, Almeida Prado Bde P Jr, Simoes BP, Rego EM et al. Therapeutic leukapheresis in patients with leukostasis secondary to acute myelogenous leukemia. *J Clin Apher*. 2011;26(4):181-5.
10. Schulz M, Bug G, Bialleek H, Serve H, Seifried E, Böniig H. Leucodepletion for hyperleukocytosis—first report on a novel technology featuring electronic interphase management. *Vox Sang*. 2013;105(1):47-53.
11. Pastore F, Pastore A, Wittmann G, Hiddemann W, Spiekermann K. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML. *PLoS One*. 2014; 14(9):1-14
12. Berber I, Kuku I, Erkurt MA, Kaya E, Gozukara Bag H, Nizam I et al.

- Leukapheresis in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis: A single center experience. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(2):185-90.
13. Oberoi S, Lehnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014 ;38(4):460-8.
14. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion.* 2007;47(10):1843-50.
15. Ressel A , Trümper L, Bäsecke J. Occlusion of the femoral arteries in de novo AML. *Med Klin (Munich).* 2007; 15;102(5):388-92.



# Evaluation of Neurodegenerative and Microvascular Changes in Branch Retinal Vein Occlusion After Regression of the Macular Edema

## Retinal Ven Dal Tıkanıklığında Makula Ödeminin Gerilemesi Sonrası Mikrovasküler ve Nörodejeneratif Değişikliklerin İncelenmesi

Sehnaz ÖZCALIŞKAN<sup>1</sup> , Yasin ÖZCAN<sup>2</sup> 

1 University of Health Sciences, Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey,  
2 Yeditepe University, Department of Ophthalmology, İstanbul, Turkey.

### Abstract

**Background:** To evaluate the quadrantal effect of branch retinal vein occlusion (BRVO) on retinal microvasculature and ganglion cell-internal plexiform layer thickness (GC-IPL)

**Materials and Methods:** This retrospective study included 62 eyes of 31 patients diagnosed with unilateral BRVO. Participants had optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) analyses after complete regression of the macular edema. The macular central subfield thickness (CST), GC-IPL thickness, vessel and perfusion density (VD and PD), and foveal avascular zone (FAZ) area of the superficial capillary plexus (SCP) were evaluated in both groups. We also compared the affected and opposite unaffected quadrant measurements in BRVO eyes with the corresponding quadrant to BRVO (BRVO-corresponding) in the fellow eye.

**Results:** The mean FAZ area, VD, and PD of SCP demonstrated no significant difference between BRVO and fellow eyes of BRVO ( $p>0.05$  all). The mean GC-IPL thickness, the mean VD of the parafoveal and perifoveal ring, and mean PD of the perifoveal ring were significantly decreased in the affected quadrant of BRVO eyes ( $p<0.05$  all). In the post hoc tests, the VD of the parafoveal and perifoveal ring was significantly lower in the affected quadrant than the unaffected and BRVO-corresponding quadrant ( $p<0.05$  all). A post hoc analysis revealed that the PD was significantly lower in the affected quadrant than the unaffected and BRVO-corresponding quadrant ( $p=0.017$ ,  $p=0.025$ ).

**Conclusions:** The microvascular changes in the macular superficial capillary plexus accompany significant ganglion cell loss in BRVO. The microvascular and microstructural alterations were mainly localized to the distribution area of the occluded vein.

**Key Words:** Retinal blood vessels, Retinal vein occlusion, Macular edema

### Öz.

**Amaç:** Retinal ven dal tıkanıklığının (RVDT) makuler mikrovasküler yapı ve ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GC-IPL) kalınlığı üzerindeki sektöryel etkilerini araştırmak.

**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif çalışmaya, RVDT tanılı 31 olgunun hastalıktan etkilenen ve sağlıklı gözleri olmak üzere 62 göz dahil edildi. Olguların makula ödeminin gerilemesini takiben optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile görüntülemeleri yapıldı. İki grupta, santral makuler kalınlık, GC-IPL kalınlığı, yüzeyel kapiller pleksusun (SCP) damar yoğunluğu (VD), perfüzyon yoğunluğu (PD) ve foveal avasküler zon (FAZ) alanı analizi yapıldı. RVDT'li gözlerde etkilenen sektör ve etkilenmeyen sektörün ölçümleri hesaplanarak, sağlıklı gözlerde RVDT ile yöndeş (RVDT-yöndeş) olan sektöre ait ölçümlerle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** RVDT'li gözler ve sağlıklı diğer gözleri arasında ortalama FAZ alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. SCP'nin VD ve PD ölçümleri açısından olguların RVDT'li ve diğer gözleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ortalama GC-IPL kalınlığı, iç ve dış halka VD ve dış halka PD değerleri RVDT'li gözlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0,05$ ). Post-hoc analizlerde, iç ve dış halka VD ölçümleri etkilenen sektörde, etkilenmeyen sektör ve RVDT ile yöndeş sektöre göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0,05$ ). Post-hoc analizine göre PD ölçümleri etkilenen sektörde, etkilenmeyen ve RVDT ile yöndeş sektöre göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Maküler yüzeyel pleksustaki mikrovasküler değişiklikler, BRVO'da anlamlı ganglion hücre kaybına eşlik eder. Mikrovasküler ve mikroyapısal değişiklikler esas olarak tıkanmış damarın dağılım alanına lokalizedir.

**Anahtar kelimeler:** Retina damarları, Retinal ven tıkanıklığı, Makula ödemi

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Şehnaz ÖZCALIŞKAN,

Beyoğlu Göz Hastanesi,  
Bereketzade Cami Sk. No:2,  
34421 Beyoğlu/İstanbul

Tel: +90 (0212) 251 59 00,  
e-mail: drsehnaz@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:  
11.10.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
25.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.808901

## Introduction

Branch retinal vein occlusion (BRVO) is a common retinal vascular disease that has significant impacts on visual acuity. Previous studies have revealed that about 13.9 million adults are affected by BRVO worldwide (1). The disease may be either asymptomatic or symptomatic due to the site and severity of the occlusion. The prognosis of BRVO depends on the coexistence of macular edema and ischemia, neovascularization, and vitreous hemorrhage (2). Venous occlusion results in hypoxia and increased vascular endothelial growth factor (VEGF) levels. Consequently, vessels become more permeable, and macular edema (ME) develops in BRVO (3). Intravitreal anti-VEGF injections are the standard treatment modality for BRVO associated ME. However, anatomic response and visual impairment are not correlated in many patients having anti-VEGF therapy (4). Macular microstructural changes are thought to be the main cause of the discrepancy between the anatomical response and visual acuity gains. Hypoxia triggers an apoptotic and necrotic process that results in retinal ganglion cell death and neural degeneration in BRVO (5). Optical coherence tomography (OCT) segmentation enables the assessment of retinal ganglion cells objectively. Previous OCT studies demonstrated thickness alterations in different retinal layers in BRVO patients (6-8).

Fluorescein angiography (FA) is the imaging modality in evaluating macular edema, non-perfusion areas, and new vessels in retinal vascular diseases. However, it is difficult to assess the foveal capillaries and avascular zone (FAZ) with FA due to the leakage and capillary superposition (9-10). OCTA is a novel tool that enables non-invasive evaluation of perifoveal capillaries and macular ischemia. The instruments also provides quantitative assessment of capillary plexuses (11).

In this study, we aimed to assess the alterations in retinal ganglion cells and macular microvasculature after regression of macular edema secondary to BRVO using OCT and OCTA.

## Materials and Methods

### Study participants

This retrospective cross-sectional study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Hamidiye Ethics Committee of the University of Health Sciences (16/06/2020-E.18347). All participants were recruited from Beyoglu Eye Training and Research Hospital and provided informed consent before the procedures. Consecutive 31 patients treated and followed up with unilateral BRVO associated ME, in the retina clinic between September 2019 to February 2020 were enrolled. The inclusion criteria were the existence of regressed ME secondary to unilateral BRVO and a healthy fellow eye. At the time of enrollment, BRVO eyes were demonstrated

complete regression of hyporeflexive cystoid lesions, serous macular detachment, and retinal hemorrhages. Eyes with CRT <280  $\mu$ m and morphologically normal foveal profile for at least three consecutive months were included. Exclusion criteria were as follows: axial length  $\leq$ 22 mm and  $\geq$  26 mm, myopia greater than six diopters (D), patients with a history of stroke and myocardial infarction, neurological disorders, prior ocular surgery except with cataract surgery, ocular hypertension and glaucoma, intraocular inflammation, coexisting retinal or optic disc pathology, images with poor signal strength (SS) <7/10).

### Ocular Examinations

All patients who were eligible had undergone a comprehensive ophthalmologic examination including best-corrected visual acuity (BCVA) assessment, intraocular pressure (IOP) measurement using an applanation tonometer, biomicroscopic examination, and fundoscopic examination. Cirrus 5000 HD OCT with AngioPlex OCT Angiography device was used by a one trained operator (SO) for both OCT and OCTA imaging.

### Acquisition of OCT and OCTA images

The Macular Cube 512  $\times$  128 scan protocol provides the central subfield thicknesses (CST) and average ganglion cell - parafoveal plexiform layer (GC-IPL) thickness measurements. GC-IPL thickness is automatically calculated for six quadrants according to the ETDRS grid. Macular microvasculature was evaluated using the 6x6 volume angiography scan protocol. In superficial capillary plexus (SCP), borders of the foveal avascular zone (FAZ) area were automatically delineated and corrected manually if deemed necessary. The FAZ area and vessel density, perfusion density (VD and PD) of the SCP were automatically provided based on the standard ETDRS subfields. The inner and outer ring in the overlay ETDRS grid corresponds to the parafoveal and perifoveal region, respectively. We also calculated and compared the GC-IPL, VD, and PD measurements of the affected quadrant and opposite unaffected quadrant in BRVO eyes with the corresponding quadrant to BRVO (BRVO-corresponding) in the fellow eye.

### Statistical analysis

Statistical analyses were done using SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was performed to evaluate the conformity of the data to a normal distribution. The continuous variables were compared using the Independent samples t-test. The mean OCT and OCTA parameters in affected, unaffected, and corresponding quadrants were compared using the one-factor ANOVA. The differences among groups were evaluated using the Bonferroni post-hoc test. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

**Results**

**Patient characteristics**

In this study, a total of 62 affected and unaffected fellow eyes of 31 patients with unilateral BRVO were included. There were 14 (45%) male and 17 (55%) female patients, and the mean age was 60.71±11.56 years. The mean BCVA was 0.63±0.39 logMAR at presentation. The mean BCVA was improved to 0.49±0.42 logMAR at the time of OCTA imaging. The mean time between the BRVO diagnosis and OCTA imaging was 19.74±23.43 months. Demographics and clinical information of the patients are presented in Table 1.

**Table 1.** Demographics and clinical characteristics of the BRVO patients

Age, mean±SD, years	60.71±11.56
Gender (n, male/female)	14/17
Laterality (right/left)	15/16
BRVO location, n (%)	
Superior	26 (84.9%)
Inferior	5 (16.1%)
Previous treatment history, n (%)	
Anti-VEGF	27 (87.1%)
Dexamethasone implant	10 (32.2%)
Laser photocoagulation	10 (32.2%)
BCVA mean±SD, logMAR	
Baseline	0.63±0.39
At the time of OCTA imaging	0.49±0.42
Duration of follow-up, mean±SD, months	19.74±23.43
Systemic diseases, n (%)	
Hypertension	14 (45.1%)
Diabetes	8 (25.8%)

BCVA: Best corrected visual acuity,  
OCTA: optical coherence tomography angiography.

**Analysis of OCT and OCTA measurements**

The mean CST was 254.71±23.54 µm and 254.24±22.80 µm in the BRVO and fellow eyes, respectively. The mean GC-IPL of BRVO eyes was slightly thinner compared to the fellow eyes of BRVO. However, the difference was not statistically significant (p=0.841). The mean FAZ area also showed no significant difference between the BRVO and fellow eyes (p=0.385). In OCTA imaging, the mean VD and PD parameters showed no significant difference between the BRVO and fellow eyes (Table 2).

GC-IPL and OCTA measurements were also compared in affected and unaffected quadrants of BRVO eyes, with the BRVO-corresponding quadrant in the unaffected fellow eyes (Figure 1). Table 3 provides detailed information

about quadrant based comparisons among groups and post hoc analysis tests. The mean GC-IPL thickness was 70.57±23.28, 74.96±17.09, and 83.41±8.52 in the affected, unaffected, and BRVO-corresponding quadrant, respectively (p=0.015). In the post hoc analysis, the GC-IPL thickness of the affected quadrant was significantly thinner than the BRVO-corresponding quadrant of the fellow eye (p=0.014).

**Table 2.** Quantitative OCT and OCTA analysis in the BRVO and fellow eyes

	BRVO eyes	Fellow eyes	p'
CST (µm)	254.71±23.54	254.24±22.80	0.935
GC-IPL (µm)	73.93±22.27	75.07±19.43	0.841
FAZ area (mm²)	0.28±0.19	0.24±0.13	0.385
Vessel density (mm <sup>-1</sup> )			
Central	8.54±4.70	8.52±4.11	0.983
Parafoveal ring	15.37±4.21	16.9±3.86	0.170
Perifoveal ring	15.47±2.68	16.66±2.57	0.103
Full area	15.42±2.86	16.78±2.90	0.089
Perfusion density (%)			
Central	18.56±9.37	18.74±10.91	0.950
Parafoveal ring	35.18±9.25	38.21±7.40	0.190
Perifoveal ring	40.43±6.12	42.20±6.53	0.307
Full area	37.80±7.07	40.21±6.64	0.204

CST: Central subfield thickness, FAZ: Foveal avascular zone,  
GC-IPL: Ganglion cell-parafoveal plexiform layer.  
Values are means±standard deviation for all subjects in each group.  
\*Independent samples t test p<0.05 was set as statistically significant.

Among quadrant based subgroups, a significant difference was observed in SCP parafoveal and perifoveal VD measurements (p=0.009, p= 0.001, respectively). The mean parafoveal and perifoveal VD were significantly decreased in the BRVO affected quadrant compared to the unaffected and BRVO-corresponding quadrant (p<0.05 all). The PD measurements of the perifoveal ring demonstrated a significant difference among three groups, in contrast to parafoveal ring PD measurements (p=0.008, p=0.056, respectively). A post hoc analysis revealed the mean PD of the affected quadrant was significantly decreased compared to the unaffected and BRVO-corresponding quadrant (p= 0.017, p= 0.025, respectively).

**Discussion**

In this study, we demonstrated that BRVO eyes had significantly thinner GC-IPL and decreased VD and PD in the affected region of BRVO eyes. These findings support vascular mediated neuronal damage and neurodegenerative process in BRVO patients.

Retinal hypoxia causes photoreceptor cell damage and irreversible neuronal degeneration that results in permanent visual loss in BRVO. The innermost retina, particularly the retinal ganglion cells (RGCs), are more vulnerable to acute hypoxia (12).

**Table 3.** Comparison of GC-IPL and OCTA parameters between quadrant based subgroups in BRVO and fellow eyes

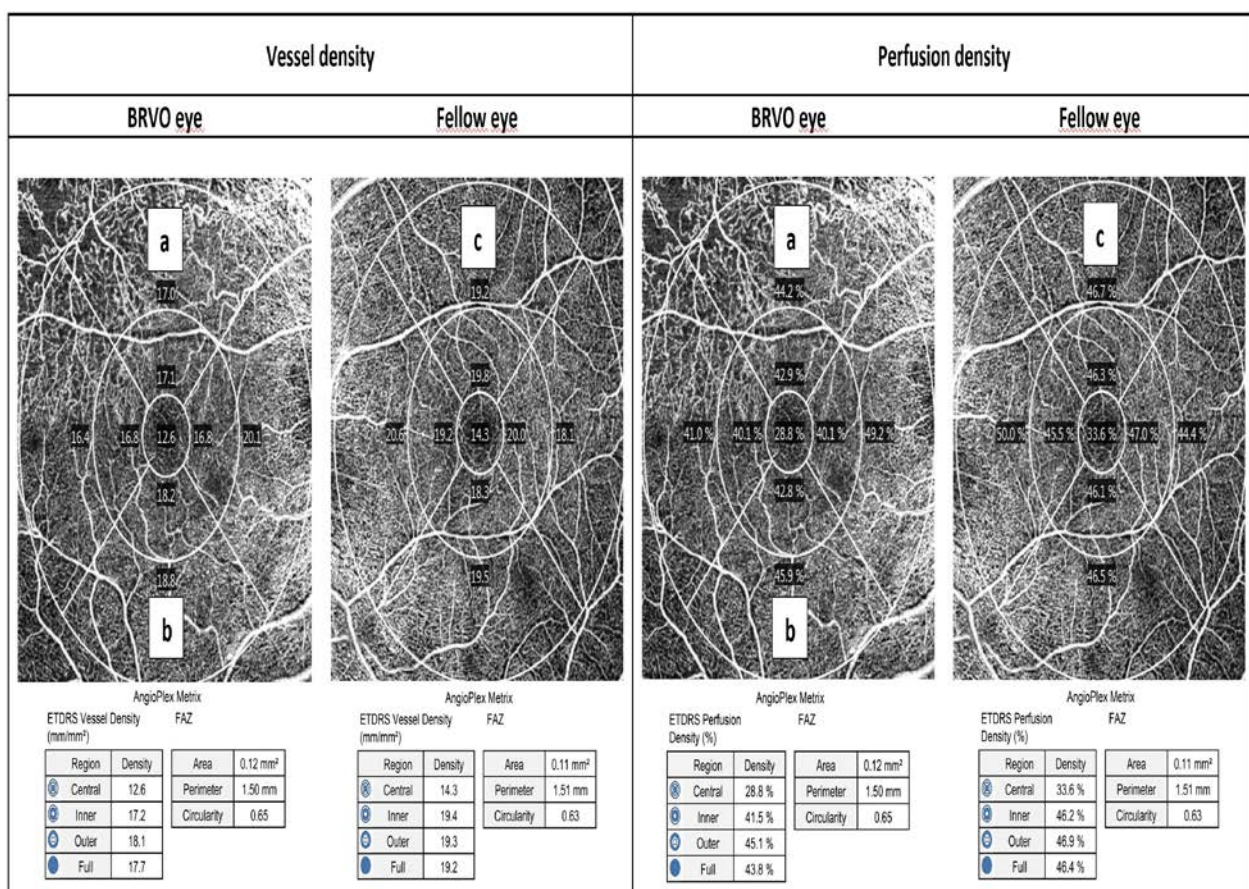
	BRVO eyes		Fellow eyes	<i>p</i> <sup>*</sup>	<i>p</i> <sup>†</sup>		
	Affected quadrant (a)	Unaffected quadrant (b)	BRVO-Corresponding quadrant (c)		(a,b,c)	a-b	a-c
GC-IPL thickness (µm)	70.57±23.28	74.96±17.09	83.41±8.52	<b>0.015</b>	0.970	<b>0.014</b>	0.176
Vessel density (mm <sup>-1</sup> )							
Parafoveal ring	14.32±3.91	16.65±4.07	17.08±3.07	<b>0.009</b>	<b>0.046</b>	<b>0.013</b>	0.998
Perifoveal ring	15.87±3.06	18.09±2.43	18.27±2.42	<b>0.001</b>	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	0.998
Perfusion density (%)							
Parafoveal ring	33.00±9.05	36.83±9.86	38.06±6.28	0.056	0.242	0.065	0.998
Perifoveal ring	38.22±6.88	42.47±5.27	42.29±5.49	<b>0.008</b>	<b>0.017</b>	<b>0.025</b>	0.999

Values are means±standard deviation for all subjects in each group.

<sup>\*</sup>One factor ANOVA test

<sup>†</sup>Bonferroni post hoc test

*p*<0.05 was set as statistically significant.



**Figure 1.** OCTA imaging of a patient with superior BRVO in the right eye. Vessel density and perfusion density of the superficial capillary plexus is decreased in the affected quadrant (a) compared to the opposite unaffected quadrant (b) and BRVO- corresponding quadrant (c) in the fellow eye (first row). Quantitative assessment of vessel density and perfusion density in BRVO and fellow eyes (second row).

Lee et al. showed that in BRVO patients ME may cause low repeatable GC-IPL thickness measurements using OCT (13). In this study, we evaluated the GC-IPL after regression of ME and observed thinner GC-IPL in BRVO eyes than their fellow eyes. However, this difference was not statistically significant. Kim et al. evaluated the alterations in GC-IPL thickness in non-ischemic CRVO after regression of ME and found that GC-IPL was significantly thinner

in the ME group than CRVO without ME (8). In quadrant based analysis, we found a significant difference in GC-IPL thickness between the affected quadrant and BRVO-corresponding quadrant of the fellow eye. Similarly, Lim et al. demonstrated significant RNFL and GC-IPL thinning in the retinal area that affected from BRVO compared to the corresponding retinal area in the fellow eyes (14). In this study, the overall mean VD and PD of superficial

plexus were reduced in BRVO eyes compared to their unaffected eyes. However, the difference was not statistically significant. Kouslis et al. demonstrated that the VD of the SCP in BRVO eyes was significantly decreased compared to their fellow eyes (11). On the other hand, Mastropasqua et al. demonstrated the overall parafoveal VD was significantly lower in the BRVO eyes than controls (15). The discrepancies between studies may be related to differences in study designs, scan protocols, and OCTA platforms used in the studies.

Another OCTA parameter, the mean FAZ area, showed no significant difference between BRVO and fellow eyes. Suzuki et al. reported FAZ enlargement after anti-VEGF therapy in superficial and deep plexuses in eyes with retinal vein occlusion (16). Adhi et al. revealed that the FAZ area was the greatest in RVO eyes, and larger in the unaffected eyes of RVO patients than controls (17). We should interpret these conflicting results, considering that the FAZ measurements also may vary in healthy subjects (18,19).

In contrast to overall VD and PD analyses, we found significant differences in VD of the parafoveal and perifoveal ring and PD of perifoveal ring among affected, unaffected, and corresponding quadrants. In accordance with our study, Samara et al. found a significant decrease in the mean VD of the affected sectors of BRVO eyes compared to unaffected eyes (20). In a study investigating the parafoveal perfusion status of retinal capillary plexuses in eyes with resolved BRVO, Manabe et al. showed 85.2% of the patients had capillary non-perfusion in the SCP in the BRVO affected region (21). In a recent study, Brar et al. evaluated the OCTA parameters in the affected and unaffected quadrant in BRVO (22). They found that VD and PD of the parafoveal and perifoveal ring significantly reduced in the affected quadrant.

In contrast to Brar et al., we also included the BRVO -corresponding quadrant in the fellow eye for quadrantal subgroup analysis. The post hoc analysis of groups revealed that the affected quadrant showed significant retinal microvascular changes compared to both unaffected and BRVO-corresponding quadrants. These findings support that significant capillary ischemia and hypoxia may lead to permanent damage to the retinal ganglion cells in BRVO. Our study had several limitations. Owing to retrospective design of this study, patients were evaluated at different stages of BRVO. The natural course of the disease and different treatment regimens, such as laser and intravitreal injections, may affect the parameters that we investigated, including GC-IPL, VD, and PD. In addition, we evaluated the OCTA parameters based on superior and inferior sectors in quadrant based analyses. However, this topographic distribution does not fully cover the area affected by BRVO. Although accurate segmentation may not be possible in the presence of ME, the lack of data on baseline OCTA and FA for retinal ischemia is another limiting factor.

Further prospective studies evaluating the association between neurodegeneration and macular microvasculature using broad scan areas are needed to clarify the neurodegenerative process in BRVO.

In conclusion, this study demonstrates that microvascular changes in the macular SCP accompany significant ganglion cell loss in BRVO. The microvascular and microstructural alterations were mainly localized to the affected region where corresponds to the distribution area of the occluded vein.

### Acknowledgements

**Competing interests:** There is no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study has received no financial support.

**Ethical approval:** Ethical approval was obtained from Hamidiye Ethics Committee of University of Health Sciences for this study (16/06/2020-E.18347).

**Authorship Contributions:** Design, conduction and review of the study (SO), data collection, and statistical analysis (YO).

### References

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9.e1.
2. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina*. 2013;33(5):901-10.
3. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the pathogenesis of macular edema in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol*. 2019;2019:5185128.
4. Jumper JM, Dugel PU, Chen S, Blinder KJ, Walt JG. Anti-VEGF treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion: patterns of use and effectiveness in clinical practice (ECHO study report 2). *Clin Ophthalmol*. 2018;12:621-629.
5. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):879-89.
6. Alshareef RA, Barteselli G, You Q, Goud A, Jabeen A, Rao H, et al. In vivo evaluation of retinal ganglion cells degeneration in eyes with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(11):1506-1510.
7. Kim CS, Shin KS, Lee HJ, Jo YJ, Kim JY. Quadrantal retinal nerve fiber layer thinning in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2014;34(3):525-530.
8. Kim HJ, Yoon HG, Kim ST. Correlation between macular ganglion cell-parafoveal plexiform layer thickness and visual acuity after resolution of the macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(2):256-261.
9. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian Ophthalmol*. 1994; 42(3):109-132.
10. Balaratnasingam C, Mendis KR, Yu P, Barry CJ, McAllister IL, Cringle SJ, et al. Correlation of histologic and clinical images to determine



the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:5864–5869.

11. Koulisis N, Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Burkemper B, Olmos de Koo LC, et al. Quantitative microvascular analysis of retinal venous occlusions by spectral domain optical coherence tomography angiography. *PLoS One.* 2017;12:e0176404.

12. Janaky M, Grósz A, Tóth E, Benedek K, Benedek G. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol* 2007;114:45–51.

13. Lee YH, Kim MS, Ahn SI, Park HJ, Shin KS, Kim JY. Repeatability of ganglion cell-parafoveal plexiform layer thickness measurements using spectral-domain OCT in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 ;255(9):1727-1735.

14. Lim HB, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Prediction of Retinal Ischemia in Branch Retinal Vein Occlusion: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6622-6629.

15. Mastropasqua R, Toto L, Di Antonio L, Borrelli E, Senatore A, Di Nicola M, et al. Optical coherence tomography angiography microvascular findings in macular edema due to central and branch retinal vein occlusions. *Sci Rep.* 2017;7:40763.

16. Suzuki N, Hirano Y, Yoshida M, Tomiyasu T, Uemura A, Yasukawa T, et al. Microvascular abnormalities on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:126-32.

17. Adhi M, Filho MA, Louzada RN, Kuehlewein L, de Carlo TE, Bauml CR, et al. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT486–OCT494.

18. Zheng Y, Gandhi JS, Stangos AN, Campa C, Broadbent DM, Harding SP. Automated segmentation of foveal avascular zone in fundus fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(7):3653–3659.

19. Tan CS, Lim LW, Cheong KX, Chow VS, Chay IW, Tan S. Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;165:201–202.

20. Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, Khan MA, Ho AC, Hsu J. Quantitative optical coherence tomography angiography features and visual function in eyes with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:76-83.

21. Manabe S, Osaka R, Nakano Y, Takasago Y, Fujita T, Shiragami C, et al. Association between parafoveal capillary nonperfusion and macular function in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2017;37(9):1731-1737.

22. Brar M, Sharma M, Grewal SPS, Grewal DS. Quantification of retinal microvasculature and neurodegeneration changes in branch retinal vein occlusion after resolution of cystoid macular edema on optical coherence tomography angiography. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(11):1864–1869.

## Treatment of Priapism: A Single Center Experience

## Priapizm Tedavisi: Tek Merkez Sonuçları

Erkan ARSLAN<sup>1</sup> , Hakan TÜRK<sup>1</sup> , Eyüp Sabri PELİT<sup>2</sup> 

1 Uşak University Uşak Training and Research Hospital, Department of Urology, Uşak, Turkey

2 Harran University Medical School, Department of Urology, Sanliurfa, Turkey

## Abstract

**Background:** The aim of this study was to evaluate patients in our region who applied to the emergency department or urology outpatient clinic due to priapism, regarding the parameters such as the duration of priapism, treatment, age, and treatment outcomes.

**Materials and Methods:** Thirty-nine male patients who presented with priapism between January 2010 and May 2018 were included in the study. We reviewed all data in patients' files and recorded patients' data including age, date of first episode of priapism, duration as well as the clinical course of priapism, presence of accompanying conditions associated with priapism, history of intracavernosal injections use, administration of intracavernosal injections (self-administration or by a doctor), treatment method and outcomes

**Results:** A total of 43 episodes of priapism were recorded in 39 patients. The mean age of the patients was 46.6 (27-70) years. It was observed that priapism developed following intracavernosal injections use in all patients. In 9 (23%) patients (10 episodes), priapism developed after intracavernosal injection, which was used for treatment due to erectile dysfunction and in 30 (77%) (33 episodes) patients following penile Doppler ultrasound with intracavernosal injections. 30 patients (32 episodes) were successfully treated with drainage only, while 9 patients (11 episodes) required drainage + sympathomimetic therapy, and two of these had distal shunt due to persistent priapism.

**Conclusions:** Drainage is enough in the majority of priapism patients. However, drainage is not sufficient with the prolongation of the patient application period. In this regard, patients should be informed about potential risks before starting an ICI therapy.

**Key Words:** Priapism, Urological emergency, Papaverine, Pain

## Öz.

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız bölgemizde priapizm nedeniyle acil servise veya üroloji kliniğine başvuran hastaların priapizm süresi, uygulanan tedavi, hastaların yaşı ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2010 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında priapizm nedeniyle başvuran 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların yaşı, priapizm tarihi, klinik öyküsü, priapizm nedenleri, intrakavernoz ilaç kullanımı, hastaneye başvuru süresi priapizm için yapılan tedavi ve sonuçları hasta dosyasından alındı.

**Bulgular:** Toplam 39 hastada 43 priapizm epizodu görüldü. Hastaların yaş ortalaması 46,6 (27-70) yıl olarak tespit edildi. Hastaların tamamında intrakavernozal enjeksiyon kullanımı sonrasında priapizm geliştiği görüldü. Hastalar ortalama 22,6 (6-92) saat sonra tedavi için başvurduğu görüldü. Hastaların 9 (%23)'unda (10 epizod) erektil disfonksiyon şikayeti nedeniyle tedavi amaçlı kullanılan intrakavernozal enjeksiyon sonrası priapizm gelişti. 30 (%77) hasta da (33 epizod) ise penil dopler ultrason için yapılan intrakavernozal enjeksiyon sonrasında priapizm gelişti. 30 hasta (33 epizod) sadece drenaj ile tedaviden fayda görünürken, 6 hastaya (9 epizod) drenaj+sempatomimetik uygulandı. Bu hastalardan ikisine priapizmin devam etmesi nedeniyle distal şant uygulanmıştır.

**Sonuç:** Priapizm hastalarının çoğunluğunda drenaj yeterli olmaktadır. Ancak hasta başvuru süresinin uzaması ile drenaj yeterli olmamaktadır. Bu nedenle hastalar priapizm konusunda bilgilendirilmeli ve olası sonuçları paylaşılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Priapizm, Ürolojik Acil, Papaverin, Ağrı.

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Erkan Arslan, MD,  
Uşak University  
Uşak Training and Research  
Hospital,  
Department of Urology,  
Uşak, Turkey.  
Tel:05442685523.  
E-mail: arslan.20.erk@gmail.com

**Geliş tarihi / Received:**  
12.08.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
16.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.763668



## Introduction

Priapism is an uncommon pathology that can be defined as full or partial penile tumescence lasting longer than 4 hours (1,2). There are three different types of priapism: ischemic (veno-occlusive, low-flow), non-ischemic (arterial, high-flow) and stuttering. (recurrent). The pathophysiological causes and treatment options differ for each type of priapism. Actual incidence and prevalence of priapism is not precisely known, however, it was given in some epidemiological studies as 0.3-1.0/100,000 males per year (3). It is more common in the age range of 5-10 years and 20-50 years (4).

With the introduction of ICI therapy for the treatment of ED, priapism was determined to appear as a side effect with an incidence of 0.5% per ICI injection. ICI of papaverine can cause priapism at an incidence of 3–12% (5). Most cases of priapism have idiopathic and iatrogenic etiologies, although potential causes differentiate by the type of priapism. Since PDUS is performed with ICI, the number of cases with priapism cases showed an increase in recent years (6). The aim of this study was to evaluate patients in our region who applied to the emergency department or urology outpatient clinic with the complaint of priapism, regarding various relevant parameters such as duration of priapism, treatment, age, and treatment outcomes.

## Materials and Methods

A total of 39 male patients who presented with priapism between January 2010 and May 2018 in our hospital were evaluated. After obtaining the approval of the Ethics Committee (Clinic Ethical Committee of the Harran University (Date: 13.04.2020 decision number 07/03), we reviewed all data in patients' files, and recorded patients' data including age, date of first episode of priapism, duration of priapism, clinical course of priapism, presence of accompanying conditions associated with priapism, history of intracavernosal injections (ICI) use, administration of ICI (self-administration or by a doctor), treatment method and outcomes. In order to identify the type of priapism, corporal blood gas sampling was performed in all patients. Patients were divided into two groups as cavernosal drainage, cavernosal drainage + sympathomimetic and distal shunt according to priapism treatment method. For corporal aspiration, the transcavernosal 14 or 16 Gauge needle was placed on the side of the proximal penile shaft. Bilateral drainage was performed to patients who did not have adequate detumescence

Blood was taken and drained from the corpus cavernosum, followed by monitoring in required patients with saline in adrenaline (200 200g / mL) irrigation and administered intermittently at a dose of 1.0 mL every 3-5 min up to a maximum dosage of 1 mg. The Shunt procedure was applied to the glans penis by the Tru-cut biopsy needle from the side of the meatus under local anesthesia until the distal corpus

cavernosum was applied.

IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL) v20 program was used for statistical analysis. central tendency and dispersion measures such as number, percentage, mean standart deviation were used for establishing descriptive statics.

## Results

A total of 39 patients within the 8 year period between 2010–2018. The mean age of the patients was 46.6 (27-70) years. In all patients, priapism was found to develop after ICI use and patients applied for treatment within a period of 22.6 (6-92) hours, at average. Four patients developed priapism due to ICI which was used at different times. Nine (23%) patients (ten episodes of priapism) developed priapism after ICI treatment due to ED. Papaverine use doses of patients could not be reached. Thirty (77%) (thirty three episodes of priapism) patients developed priapism because PDUS was performed with ICI. For PDUS, usually 50 mg papaverine is administered in our clinic. Thirty (thirty two episodes) patients were treated with drainage only, while nine (eleven episodes) patients with drainage + sympathomimetic therapy. In two of these nine patients who needed additional sympathomimetic therapy, distal shunt (winter distal shunt) was also performed because of continuing priapism (18 and 22 hours). In 15 patients, drainage from unilateral corpora cavernosa provided detumescence and contralateral drainage was not required. An average of 194 (70-300) cc of blood was drained out from the corpora cavernosa in all patients (Table 1).

**Table 1.** Demographic and descriptive features

Number of patients (n)	39
Priapism episodes (n)	43
Mean age (years)	46.6 (27-70)
Mean duration of priapism (hours)	22.6 (6-92)
Penile Doppler ultrasound (papaverin) (n)	30
treatment due to erectile dysfunction (papaverin) (n)	9
Irrigation / Drainage (n)	30
Irrigation / Drainage + Sympathomimetic (n)	9
Distal shunt surgery (n)	2

## Discussion

Although most cases of priapism are idiopathic in general, most cases in the United States are iatrogenic, due to the use of ICI for the diagnosis and treatment of ED (7). Besides these, there are many etiological factors leading to priapism. ICI therapy for ED, along with the use of papaverine in particular, was determined to be the most common cause of priapism episodes as a result of our 8 years of investigation.

Younger men with better baseline erectile function, or men

having a psychogenic or neurogenic cause for ED were considered to have a higher risk of priapism due to using ICI therapy (8,9). The results of our study was similar and the mean age was 46.6 (27-70) years.

Among three types of priapism, ischemic priapism is the most common. If not treated, it is characterized by tissue necrosis and irreversible tissue damage, leading to cavernosal fibrosis and ultimately, ED. Therefore, ischemic priapism, representing a compartment syndrome seems to be an urologic emergency. In accordance with the literature, all of our cases were ischemic priapism which developed due to ICI application.

Yenice et al. In their study, it has been shown that the response to treatment decreases with the duration of priapism and the need for additional treatments. In addition, priapism cases were shown to be more resistant at early ages (9,10). In our study, it was seen that only drainage was insufficient in early ages and additional treatments were required. In addition, as the duration of priapism prolongs, only drainage remains insufficient.

Physical examination and comprehensive clinical history are critical issues in differential diagnosis of priapism types. When taking medical history, duration of priapism, duration of pain, accompanying hematological diseases, drugs used and trauma history should be questioned in particular. In ischemic priapism, pain typically occurs since the very beginning of erection, and the corpus cavernosum is stiff and painful on physical examination, but the corpus spongiosum and glans penis are less affected or unaffected (9). In our series, pain was present from the beginning in all ischemic priapism patients. Despite such a painful situation, patients sometimes act hesitantly or negligently and fail to consult a physician immediately, either because they are unaware of the seriousness of the disorder and assume that it may resolve spontaneously or because they feel embarrassed about the situation. In a study, the mean duration of admission to the emergency department for priapism was 25.9 hours (10). It was 22.6 hours in our series, which was in accordance with the literature, although slightly lower. Patients who will be treated by ICI therapy due to ED or PDUS should be informed about the risk of priapism and the importance of early admission to the hospital should be emphasized.

Laboratory tests and radiological examinations can be used in diagnosis. Ischemic priapism is the most common type and seen at the rate of 95%, having partial oxygen pressure below 30 mmHg and partial carbon dioxide pressure above 60 mmHg in the blood gas obtained from the corpus cavernosum. Also, color of blood taken by corporal aspiration is dark red in ischemic priapism and light red in non-ischemic priapism (1). In addition to laboratory tests, penile and perineal doppler ultrasonography can be used to confirm the diagnosis. In PDUS, cavernosal arterial

blood flow is either not present or very little in ischemic priapism while it is present in non-ischemic priapism (11). MRI is another imaging modality used in the diagnosis. MRI reveals malignant conditions and possible thrombosis successfully. The role of MRI in the diagnostic evaluation of priapism is controversial. May help in ischemic cases priapism to assess the viability of the corpora cavernosa and the presence of penile fibrosis. In a study of 38 patients with ischemic priapism, sensitivity of MRI to predict non-viable smooth muscle it was 100% as confirmed by corporal biopsy (12). However, high cost and limited accessibility limits its use. In our series, corporal blood gas analysis was used to determine the priapism type in all patients and blood gas results were found to be compatible with ischemic values.

Priapism was associated with abnormal hematological states, such as thrombosis and hyperviscosity (13) and particularly with sickle cell disease (14). Anticoagulants used for treatment of thrombosis were also reported to cause priapism. Heparin may cause abnormal platelet aggregation during the therapy or sometimes after the cessation of therapy, thus it is held responsible for playing a role in the development of priapism (15-18). In our series, priapism due to hematological disorders was not determined in any of the patients.

Brindley (19) described the standard medical treatment of priapism in 1984 in terms of using sympathomimetic drugs, either by aspirating blood from the corpora cavernosa or not. Lue et al (20) reported that aspirating blood up to 60 ml from the corpora cavernosa without using sympathomimetic agents may be a safer way to achieve detumescence. Phenylephrine was reported to be another option that can be used safely in doctor's office setting, and even by self-administration (21). Methylene blue, a guanylate cyclase inhibitor was noted to be a useful agent, by some authors (22). Nevertheless, drainage alone was sufficient in our series, to manage 30 patients (32 episodes) appropriately. Nine patients (11 episodes) were treated with drainage + phenylephrine. Detumescence could not be provided in two of these patients and distal penile shunt (winter) was applied. In our series, detumescence was achieved after drainage of about 194 cc blood at average and unilateral drainage was sufficient in 15 patients.

Our study has a number of limiting factors, such as retrospective design, lack of long term results and lack of etiological factors causing priapism other than ICI use. Despite all these limitations, we think that it will contribute to the literature with the information provided on the type of the priapism in our region as well as its etiology and treatment.

## Conclusion

Priapism is a rare condition, primarily occurring as a side effect of ICI. In most cases of priapism due to ICI use. In cases of delayed presentation, cavernosal drainage may

become less effective and surgical shunting may be more likely required. Informing patients before starting ICI treatment about the potential risk of developing priapism would be the most reasonable preventive measure. In case of priapism the patient should very well know that urgent admission is required, then fortunately early medical therapy is usually problem solving.

**Ethical Approval:** Ethics committee approval was obtained from the Clinic Ethical Committee of the Harran University (Date: 13.04.2020 decision number 07/03).

## References

1. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500.
2. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: new concepts in medical and surgical management. *Urol Clin North Am* 2011;38:185-94.
3. Shigehara K, Namiki M. Clinical management of priapism: a review. *World J Mens Health* 2016;34:1-8.
4. Cherian J, Rao AR, Thwaini A, Kapasi F, Shergill IS, Samman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J* 2006;82:89-94.
5. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996;155:802-15.
6. Habous M, Elkhoully M, Abdelwahab O, et al. Noninvasive treatments for iatrogenic priapism: Do they really work? A prospective multicenter study. *Urol Ann* 2016;8:193-6.
7. Kızılay F, Karamazak S, Semerci B. Priapism and penis fracture from andrologic emergencies. *Androloji Bülteni* 2016;18:83-91.
8. Lomas GM, Jarow JP. Risk factors for papaverine-induced priapism. *J Urol* 1992;147:1280-1.
9. Tay YK, Spornat D, Rzetelski-West K, Appu S, Love C. Acute management of priapism in men. *BJU Int* 2012;109:15-21.
10. Yenice MG, Şeker KG, Şam E, et al: Kılavuzlar Eşliğinde Priapizm Hastalarının Yönetimine İlişkin Deneyimlerimiz. *J Reconstr Urol* 2017;7:90-6.
11. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi AR, Novick AC, eds. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002:1619-71.
12. Ralph DJ, Borley NC, Allen C, Kirkham A, Freeman A, Minhas S, Muneer A. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. *BJU Int* 2010;106:1714-8.
13. Welford C, Spies SM, Green D. Priapism in primary thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1981;141:807-8.
14. Raven JL. Haemoglobinopathies in Australia. *Med J Aust* 1972;2:726-9.
15. De Siati M, Chierigo P, Contin F, Lazzarotto M, Rahmati M, Franzolin N. Priapism as a complication of heparin therapy. *Arch Ital Urol Androl* 1999;71:201-2.
16. Burke BJ, Scott GL, Smith PJ, Wakerley GR. Heparin associated priapism. *Postgrad Med J* 1983;59:332-3.
17. Zimbelman J, Lefkowitz J, Schaeffer C, et al. Unusual complications of warfarin therapy: skin necrosis and priapism. *J Pediatr* 2000;137:266-8.
18. Routledge PA, Shetty HG, White JP, Collins P. Case studies in therapeutics: warfarin resistance and inefficacy in a man with recurrent thromboembolism, and anticoagulant-associated priapism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:343-6.
19. Brindley GS. New treatment for priapism. *Lancet* 1984;2:220-1.
20. Lue TF, Hellstrom WJ, McAninch JW, Tanagho EA. Priapism: a refined approach to diagnosis and treatment. *J Urol* 1986;136:104-8.
21. Levine JF, Saenz de Tejada I, Payton TR, Goldstein I. Recurrent prolonged erections and priapism as a sequela of priapism: pathophysiology and management. *J Urol* 1991;145:764-7.
22. de Holl JD, Shin PA, Angle JF, Steers WD. Alternative approaches to the management of priapism. *Int J Impot Res* 1998;10:11-4.

## Monokoryonik Monoamniyotik İkiz Gebeliklerde Tersiyer Bir Merkezdeki Deneyimimiz

### Management of Monochorionic Monoamniotic Twin Pregnancy Experience of a Tertiary Center

Engin ÖZTÜRK<sup>1</sup> , Emre EKMEKÇİ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye.

#### Öz.

**Amaç:** Monokoryonik monoamniyotik ikiz gebeliklerin (MKMA) kliniğimizdeki uyguladığımız yönetim şekli ile gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi, bu gebeliklerdeki komplikasyonların tanımlanması.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya üç yıllık süreçte kliniğimizde takip edilen ve sonuçlandırılan MKMA ikiz gebelikler dahil edildi. Veriler retrospektif olarak toplandı, çalışmaya dahil edilen gebeliklerin gebelik sonuçları, monokoryonisiteye spesifik gebelik komplikasyonlar ve bu gebeliklerdeki konjenital malformasyonlar kaydedildi.

**Bulgular:** Üç yıllık süreçte toplam 12 MKMA ikiz gebeliğin kliniğimizde takip ve yönetimi uygulanmıştır. Üç olguda ikiz eşi doğum öncesi dönemde intrauterin fetal kayıp ile komplike olmuştur. Bir olguda her iki fetüsün intrauterin kaybı ile sonuçlanmıştır. Hiçbir olguda monokoryonisite spesifik komplikasyon ile karşılaşılması. Bir olguda her ikizde diskordan konjenital malformasyonlar mevcuttu.

**Sonuç:** MKMA gebelikler nadir fakat perinatal tıpta en karmaşık ve yönetim açısından tartışmalı konulardandır. Nasıl yönetilmesi ve ne zaman teslim edileceği konusunda henüz netlik yoktur. Bu çalışmada kliniğimizdeki yönetim protokolümüzle ilgili deneyimimizi bildirdik.

**Anahtar Kelimeler:** Monokoryonisite, Monoamniyotik ikiz, Monozigosite

#### Abstract

**Background:** Evaluation of obstetric outcomes of monochorionic monoamniotic twin pregnancies (MCMA) with our management method that we apply in our clinic, and to describe the complications in these pregnancies.

**Materials and Methods:** MCMA twin pregnancies that are followed and finalized in our clinic in three years period were included in the study. The data were collected retrospectively, pregnancy outcomes of the pregnancies included in the study, pregnancy complications specific to monochorionicity and congenital malformations in these pregnancies were recorded.

**Results:** A total of 12 MCMA twin pregnancies were followed and managed in our clinic over a three-year period. In three cases, intrauterine death of co-twin was complicated in prenatal period. In one case, it resulted in intrauterine demise of both fetuses. No monochorionicity-specific complication was encountered in any case. Discordantly congenital malformations were present in both twins in one pregnancy

**Conclusion:** MCMA pregnancies are rare but one of the most complex and controversial issues in terms of management in perinatal medicine. There is no clarity yet on how to manage and when to deliver. In this study, we reported our experience with our management protocol in our clinic.

**Key words:** Monochorionicity, Monoamniotic pregnancy, Monozygosity

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Op.Dr. Engin Öztürk

Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
63250, Şanlıurfa, Türkiye

e-mail: dr.enginozturk@hotmail.com  
Tel: +90505-062-52-87

**Geliş tarihi / Received:**  
26.10.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
26.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.816830

## Giriş

Monokoryonik ikiz gebelikler günümüzde tüm ikiz gebeliklerin yaklaşık olarak %20'sini oluşturmakla birlikte, infertilite tedavisi gibi dikoryonik ikiz gebelikler için artmış prevalansla ilişkili faktörlerle ilişkili olmayıp tüm gebelikler içerisinde prevalansı neredeyse sabittir (1). Monokoryonik ikiz gebelikler monokoryonisiteye spesifik komplikasyonlar, ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS), selektif intrauterin gelişme geriliği (sIUGR), twin anemi-polisitemi sekans (TAPS), TRAP ile ilişkili olmakla birlikte, MKMA ikiz gebelikler daha da riskli bir grup olarak yer almaktadır. Monokoryonik ikiz gebeliklerin %5'i ve tüm gebelikler içerisinde 10000'de bir prevalansa sahip MKMA ikiz gebelikler ilave olarak monoamniyositeye özel riskler nedeniyle daha da önem arz etmektedir (2). Artmış konjenital malformasyon oranları ve kordon dolaşıklığı (cord entanglement) gibi özel durumların da varlığı nedeniyle daha önceleri çok daha yüksek olan 20.gebelik haftası ve üzerinde fetal kayıp oranları halen %15 olarak devam etmektedir (3).

Konjenital malformasyonlar MKMA ikiz gebeliklerde tekil gebeliklere, dikoryonik ikizlere ve hatta monokoryonik ikiz gebeliklere oranla artmış oranda karşılaşılmaktadır. MKMA ikiz gebeliklerin yüzde 7 ile 28'inde, diamniyotik monokoryonik ikiz gebeliklerin yüzde 6'sında majör anomaliler bildirilmiştir. Bu yüksek anomali oranları da fetal kayıp ile ilişkilidir. Anomaliler sadece %25 oranında her iki fetüste koncordandır. %75 sadece tek fetüs ile ilişkilidir (4,5).

Yapışık ikizler, 100.000 doğumda 1.5 oranında olmakla birlikte nadir bir monokoryonik monoamniyotik ikiz gebelik türüdür (6).

Perinatal mortaliteyi azaltmaya yönelik gebeliğin sonlandırma zamanına yönelik standart bir yaklaşım belirlenmemiştir. Gebeliğin sezaryenle sonlandırılması gereksinimi kabul edilmiş bir yaklaşım olarak belirlenmiş olmasına rağmen, sezaryen zamanlamasına yönelik genel yaklaşım 32-34. gebelik haftaları arasında yapılması şeklinde olmaktadır (7).

Biz bu çalışmada kliniğimizde MKMA ikiz gebeliklerin yönetiminde uyguladığımız yönetim şeklimiz ile klinik deneyimimizi bildirdik.

## Materyal ve Metod

Çalışmamız Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Retrospektif olarak toplanan veriler Temmuz 2017-Ağustos 2020 tarihleri arasında kliniğimizde MKMA ikiz gebelik tanısıyla takibi yapılan ve gebeliği sonlandırılan hastalardan elde edilmiştir. Çalışmanın yapılması ile ilgili etik kurul onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (31/08/2020 tarih, 15 nolu oturum 13 sayılı kurul kararı). Kliniğimiz Türkiye'de en yüksek doğum sayısına sahip ve yılda yaklaşık 40000 doğum ile yoğun bir tersiyer merkezdir. Monokoryonisite ve monoamniyositenin tanısı ilgili alanda deneyimli bir perinatoloji yan

dal uzmanı tarafından konulmuştur (Ekmekçi E.). Monoamniyositenin tanısı ikizler arası amniyotik membranın olmaması, tek bir plasenta varlığı ve fetal cinsiyetlerin aynı olması ile konuldu (Şekil 1). Yapışık ikizler çalışmaya dâhil edilmedi.



Şekil 1. MKMA ikiz gebeliğin ultrasonografik tanısı

MKMA: Monokoryonik monoamniyotik

Hastaların takibi kliniğimiz perinatoloji polikliniğinde yapılmış olup, tanının konulması sonrasında gebeliğin 24. haftasına kadar iki haftada bir daha sonrasında ise haftalık olarak perinatoloji polikliniğimizde görülmüşlerdir. 26. gebelik haftasından itibaren muayenelerde NST yapılmıştır. MKMA ikiz gebeliklerin takibinde kliniğimizde uyguladığımız protokole göre, 31. gebelik haftasına her iki fetüsün canlı olarak ulaştığı gebeliklerde, hastanın kliniğe yatırması yapılmakta ve akciğer matürasyonu induksiyonu için betametazon profilaksisi (24 saat ara ile 12 mg betametazon) yapılmaktadır. Bir haftalık yatarak takip sonrasında 32.gebelik haftasında gebelik sezaryenle sonlandırılmaktadır. Hastaların demografik verileri, tanı anında ve doğum zamanındaki gebelik yaşları, doğum endikasyonları, konjenital malformasyon varlığı, intrauterin fetal kayıp durumları ve her olgunun doğumuna kadar olan toplam takip süreleri kaydedildi.

## Bulgular

Üç yıllık süreç içerisinde toplam 14 MKMA ikiz gebelik tanısı konulmuştur. Bunlardan iki tanesi yapışık ikiz olması nedeniyle çalışma dışında tutulmuştur. Tanı anında ortalama maternal yaş 31.8 (25-38 yaş) idi. Altı olguda tanı ilk trimesterde konulmuş, beş olguda tanı erken ikinci trimesterde (15-21 hafta) konulmuş ve bir olguda tanı 35. gebelik haftasında konulmuştur. 35. gebelik haftasında tanı alan olgu haricinde diğer tüm olgular için takip ve 32. gebelik haftasında gebeliğin sonlandırılması planlanmıştır. 35. haftada tanı alan olguda gebelik hemen sonlandırılmıştır. Bir olguda her iki fetüste diskordan fetal anomaliler saptanması nedeniyle gebelik 21. haftada termine edilmiştir (tek fetüste kistik higroma ve hidrops fetalis, diğer fetüste omfalosel).



Takip edilen 10 gebeliğin üç tanesinde ikiz eşi takip sürecinde spontan intrauterin fetal kayıpla sonuçlanmıştır. İkiz eşi intrauterin fetal kayıp bir olguda 21. haftada, bir olguda 29. haftada ve bir olguda 30. gebelik haftasında gerçekleşmiştir. Takip altında olan olgularımızın hiçbirinde monokoryonisite spesifik komplikasyonlar (TTTS, sIUGR, TRAP, TAPS) ile karşılaşılması. İntrauterin fetal kayıp ile komplike tüm gebeliklerde kordon dolaşıklığı sezaryen sırasında konfirme edilmiştir (Şekil 2). İntrauterin fetal kayıp (IUFD) ile komplike bir gebelikte preterm doğum eylemi nedeniyle gebelik 31. haftada sonlandırılmıştır. Her iki fetüsün sağ olarak 32. gebelik haftasına ulaştığı sekiz olguda gebelik 32. haftada sezaryenle sonlandırılmıştır. IUFD ile komplike bir olguda gebelik 34. haftada sonlandırılmış ve diğer olguda yoğun maternal anksiyete nedeni gebelik 32. haftada sonlandırılmıştır. IUFD ile komplike gebeliklerde doğum sonrası yaşayan fetüste nörolojik morbidite ile karşılaşmamıştır (Tablo 1).



**Şekil 2.** MKMA ikiz gebeliklerde sık karşılaşılan kordon dolaşıklığı (cord entanglement)

MKMA: Monokoryonik monoamniyotik

**Tablo 1.** MKMA ikiz gebeliklerde sonuçlar

Yapışık ikiz	2/14 (%14)
32. gebelik haftası öncesi ikiz eşi IUFD	3/11 (%27,2)
Konjenital malformasyon	1/12 (%8,3)
32. gebelik haftası öncesi spontan prematürite	1/11 (%9,1)
Median doğum haftası	32 (31-35 hafta)
Monokoryonisite spesifik komplikasyon	-----
Toplam canlı yenidoğan / başlangıç fetüs sayısı	19/24 (%79)

IUFD: İntrauterin fetal kayıp.

MKMA: Monokoryonik monoamniyotik.

## Tartışma

Bu çalışmada nadir bir ikiz gebelik şekli olan MKMA ikiz gebeliklerle ilgili klinik deneyimlerimizi ve sonuçlarımızı paylaştık. MKMA ikiz gebelikler tüm spontan elde edilen gebeliklerin on binde 1'ini, ikiz gebeliklerin %1'ini ve monokoryonik ikiz gebeliklerin %5'ini oluşturmada ve nadir olarak karşılaşılmaktadır (8). Biz çalışmamızda tek merkezli bir çalışma olması ve kliniğimize bölgeden ve çevre illerden refere edilen hastaların sık olması nedeniyle yanlış değer-

lendirme olacağından prevalans hesaplamadık. Nadir olması nedeniyle konu üzerine çalışmalar sınırlı olsa da en geniş kapsamlı ve yakın zamanlı çalışma İngiltere'de 2000-2013 yılları arasını kapsayan ve çok merkezli bir çalışma olan ve 59 MKMA ikiz gebelik ile yürütülen çalışmadır. Bu çalışmada prevalans on binde 1.3 olarak ve hatta canlı doğumla sonuçlanabilen gebelik prevalansı yüz binde 8.3 olarak bildirilmiştir (4).

Tek plasenta olmasına rağmen MKMA ikiz gebeliklerde monokoryonisite spesifik komplikasyonlar diamiyotiklere kıyaslandığında belirgin daha az olarak karşılaşılmaktadır. TTTS riski diamiyotiklere kıyaslandığında her ikisi de monokoryonik plasentaya sahip olsa da, %2'ye %6 gibi bir oran ile daha az oranda saptanmıştır (9). Bizim hasta popülasyonumuzda vaka sayısı sınırlı olsa da takip altındaki 11 gebeliğin hiçbirinde monokoryonik plasenta ilişkili komplikasyon ile karşılaşmadık.

MKMA ikiz gebeliklerde majör konjenital anomali insidansı tekil ve diamiyotik ikiz gebelikler ile kıyaslandığında belirgin oranda artmış saptanmaktadır. Kardiyak anomali oranları diğer tüm gebeliklere göre artmıştır. Anomalilerin sadece %25'inin konkordan olması ve %75'inin diskordan olması etyolojide plasental anastomozlarla ilişkiyi düşündürmektedir (5). Bizim çalışmamızda, 12 olguluk serinin bir tanesinde diskordan konjenital anomali saptandı.

Kordon dolaşıklığının ultrasonografik olarak tespiti monoamniyotik ikizler için patognomoniktir ve ilk trimesterin sonlarından itibaren gözlenebilmektedir. Neredeyse tüm MKMA ikiz gebeliklerde karşılaşılmaktadır (10). Başlarda esnek olan dolaşıklık, gebeliğin ilerlemesiyle sıkı hal almaktadır. Buna rağmen geniş bir derlemede kordon dolaşıklığı olan MKMA ikiz gebeliklerin %89'unda fetüslerin canlı olarak doğurtulduğu bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamıza dahil olan gebeliklerin tamamında sezaryen sırasında dolaşık kordon doğrulanmış olmakla birlikte üç olguda ikiz eşinin intrauterin kaybı gerçekleşmiştir. Kordon dolaşıklığının MKMA ikiz gebeliklerde intrauterin fetal kayıpla ilişkisi yüksek görünse de neden sadece bir kısmında fetal kayıpla sonuçlanmakta birçoğunda ilişkisiz görünmekte olduğu bilinmemektedir.

İntrauterin fetal kayıpları önlemek amaçlı 28. gebelik haftasından itibaren hastanede yatarak takip edilen gebelerle, ayaktan izlenen ve 32. haftada gebeliği sonlandırılan hastaların karşılaştırıldığı küçük çaplı bir çalışmada fetal kayıp oranları %3 ve %7 olarak saptanmış ve yatarak takibin faydalı olduğu bildirilmiştir (12). Bizim kliniğimizde uyguladığımız yönetim şekli ile üç intrauterin fetal kaybın iki tanesi 28. gebelik haftası sonrasında gerçekleşti. Yatarak takip uygulanmasının kayıpları önleyip önleyemeyeceği konusunda net yorum yapılamamaktadır.

Çalışmamızın en önemli özelliği sabit bir yönetim şekli ile MKMA ikiz gebeliklere ait sonuçları tek merkezden görme imkânı sağlamasıdır. En önemli limitasyonu hasta

sayısının azlığı olmakla birlikte nadir bir ikiz gebelik tipi olması nedeniyle tek merkez için üç yıllık süreçte oldukça yeterlidir. Bir diğer limitasyon ise hastalarımızın büyük kısmını refere edilen hastalar oluşturduğundan çalışma popülasyonumuz erken dönem intrauterin kayıpları ya da tanı konulmadan takip edilebilecek olan hastaları içermemektedir.

Sonuç olarak, MKMA ikiz gebeliklerin yönetiminde standart bir yaklaşım yoktur. Her klinik kendi yönetim şeklini uyguluyor olsa da spontan intrauterin fetal kayıpların önüne geçilebilecek net bir klinik yaklaşım ortaya konulamamıştır. Biz de yapmış olduğumuz bu çalışma ile kendi klinik deneyimimizi sunduk.

**Etik onam:** Çalışmanın yapılması ile ilgili etik kurul onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (31/08/2020 tarih, 15 nolu oturum 13 sayılı kurul kararı).


## Kaynaklar

1. Black M, Bhattacharya S, editors. Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2010;15(6):306-312.
2. Shub A, Walker SP. Planned early delivery versus expectant management for monoamniotic twins. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 15;4:CD008820. doi: 10.1002/14651858.CD008820.pub2. Review.
3. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Sato S, Minakami H. Prospective risk of intrauterine fetal death in monoamniotic twin pregnancies. *Twin Research and Human Genetics*. 2012;15(4):522-6.
4. Glinianaia SV, Rankin J, Khalil A, Binder J, Waring G, Sturgiss SN, et al. Prevalence, antenatal management and perinatal outcome of monochorionic monoamniotic twin pregnancy: a collaborative multicenter study in England, 2000–2013. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(2):184-92.
5. Post A, Heyborne K. Managing monoamniotic twin pregnancies. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2015;58(3):643-53.
6. Mutchinick OM, Luna Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, et al., editors. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2011;157(4):274-287.
7. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;124(3):498-506.
8. Derom C, Vlietinck R, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M. Population-based study on sex proportion in monoamniotic twins. *The New England Journal of Medicine*. 1988;319(2):119-20.
9. Hack K, van Gemert M, Lopriore E, Schaap A, Eggink A, Elias S, et al. Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Placenta*. 2009;30(1):62-5.
10. Aisenbrey GA, Catanzarite VA, Hurley TJ, Spiegel JH, Schrimmer DB, Mendoza A. Monoamniotic and pseudomonoamniotic twins: sonographic diagnosis, detection of cord entanglement, and obstetric management. *Obstetrics and Gynecology*. 1995;86(2):218-22.
11. Rossi A, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(2):131-5.
12. D'Antonio F, Odibo A, Berghella V, Khalil A, Hack K, Saccone G, et al. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(2):166-74.



# Acil Serviste Akut Apendisit Tanısı Almış Çocuklarda Trombosit Kütle İndeksi ve Diğer Hemogram Parametrelerinin Tanısal Değeri

## Diagnostic Value of Platelet Mass Index and Other Hemogram Parameters in Children Diagnosed with Acute Appendicitis in The Emergency Department

Eyyup Sabri ŞEYHANLI<sup>1</sup> 

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan SUAM, Acil Servis Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

**Amaç:** Akut apandisit, acil servise karın ağrısı şikâyeti ile başvuran hastalarda en sık karşılaşılan acil cerrahi patolojilerden biridir. Akut apandisit tanısı konulan hastalarda morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için hızlı ve doğru tanı koymak gereklidir. Hemogram parametreleri akut apandisit tanısında önemlidir. Biz bu çalışmada akut apandisit tanısı konulup ameliyat edilen hastaların acil serviste bakılan hemogram parametrelerini inceleyerek histopatolojik tanıdaki yerini araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** Ocak 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında SBÜ Ş.Urfa Mehmet Akif İnan SUAM hastanesi acil servisine karın ağrısı şikâyetiyle başvuran ve akut apandisit ön tanısıyla ameliyat edilen 116 hastanın acil servise başvurusundaki hemogram parametreleri ve cerrahi sonrası patoloji sonuçları geriye dönük incelendi. Patoloji sonuçlarına göre hastalar üç gruba ayrıldı ve hemogram parametreleri ile akut apandisit arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldı.

**Bulgular:** Apendektomi yapılan 116 hastanın yaş ortalaması 12.0 (9.0-15.0) olup %60,3'ü (n=70) erkek ve %39,7 (n=46)'u kadın idi. Cerrahi öncesi hastaların %76,7 (n=89)'ine batin Ultrasonografi (USG), %18,1 (n=21)'ine batin Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve %5,2 (n=6)'sine de hem batin USG hem de batin BT görüntülemesi yapıldı. Cerrahi sonrası yapılan patolojik inceleme sonrası hastaların %11,2 (n=13)'inde normal apendiks, %70,1 (n=82)'inde basit inflame apandisit, %18,7 (n=21)'de ise Komplike (flegmenöz, gangrenöz, perfore) apandisit bulgularına rastlandı. Patoloji sonucu akut apandisit olmayan ile akut apandisit olan hastaların hemogram parametreleri karşılaştırıldı. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0.05). Kırmızı kan hücresi genişliği (RDW), Trombosit kütle indeksi (TKİ), Beyaz kan hücresi (WBC), Nötrofil sayısı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

**Sonuç:** Akut apandisit tanısında kullanılabilen WBC, Nötrofil sayısı, NLO, RDW, TKİ, kolay ulaşılabilen ve hızlı değerlendirilen hemogram parametreleridir. Fakat bu parametreler tek başına akut apandisit tanısını koymakta yeterli değildir. Zamanında ve doğru tanı koyabilmek için iyi bir anamnez, fizik muayene ve uygun radyolojik görüntüleme tetkiklerinin yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis, Trombosit kütle indeksi, Hemogram parametreleri, Akut apandisit

Abstract

**Background:** Acute appendicitis (AA) is one of the most common emergency surgical pathologies in patients presenting to emergency department. with abdominal pain. In patients diagnosed with Acute appendicitis, rapid and accurate diagnosis is necessary to reduce morbidity and mortality. Hemogram parameters are important in diagnosis of acute appendicitis. In this study, we aimed to investigate the place of acute appendicitis, in histopathological diagnosis by examining the hemogram parameters of the patients who were first examined in the emergency department.

**Materials and Methods:** Hemogram parameters and postoperative pathology results of 116 patients who presented with abdominal pain to the Emergency Department of SBÜ Ş.Urfa Mehmet Akif İnan SUAM hospital between January 2018 and June 2020 and operated with the preliminary diagnosis of acute appendicitis were analyzed retrospectively. Patients were divided into three groups according to their pathology results and were questioned whether there was a relationship between hemogram parameters and acute appendicitis.

**Results:** Of the 116 patients who underwent appendectomy, the average age was 12.0 (9.0-15.0), of which 60.3% (N=70) were male and 39.7% (n=46) were female. In the study, there were 60.3% (n=70) male patients and 39.7% (n=46) female patients. Abdominal Ultrasonography (USG) was performed to 76.7% (n=89) patients and abdominal Computed Tomography (CT) was performed to 18.1% (n=21) the patients before surgery. Both USG and abdominal CT were performed in 5.2% (n=6) patients. After postoperative pathological analysis, 11.2% (n=13) of the patients had normal appendix, 70.1% (n=82) of the patients had simple inflamed appendicitis, 18.7% (n=21) of the patients had Complicated (phlegmenous, gangrenous, perforated) appendicitis. Hemogram parameters of non- acute appendicitis and acute appendicitis patients were compared. There was statistically significant difference between Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) (p<0.05). There was no statistically significant difference between Red blood cell width (RDW), Platelet mass index (PMI), White blood cells (WBC), neutrophil count (p>0.05).

**Conclusion:** White blood cells (WBC), neutrophil count, NLR, RDW, PMI, are easily accessible and fast assessable hemogram parameters, available for diagnosis of acute appendicitis patients. However, these parameters alone are not enough for diagnosis of acute appendicitis. A good anamnesis, physical examination and appropriate radiologic imaging studies are needed to make a timely and accurate diagnosis.

**Key words:** Emergency Department, Platelet Mass Index, Hemogram Parameters, Acute Appendicitis

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Eyyup Sabri  
ŞEYHANLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa  
Mehmet Akif İnan SUAM, Acil Servis  
Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

e-mail: eyyup-1976@windowslive.com  
Tel: +90 (506) 8157998

Geliş tarihi / Received:  
09.10.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
04.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.808427

## Giriş

Karın ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hasta grubunda en sık görülen tanılardan biri akut apandisit (AA) (1). Görülme insidansı yılda 11/10.000 olup erkeklerde kadınlardan yaklaşık üç kat daha fazla görülen AA günümüzde özellikle çocuk yaş grubu olmak üzere tüm yaş gruplarında karın ağrısına neden olan patolojilerden akut batın nedenleri arasında ilk sıralarda olduğu bilinmektedir (2-4). AA tanısı geç konulduğunda mortalitesi oldukça yüksek olduğu ve çocuklarda geç tanı oranının da %30-65, tüm yaş gruplarında mortalite oranı ise %0,3 olduğu kabul edilmektedir (4,5).

AA tanısı; anamnez, fizik muayene, klinik belirtilere, laboratuvar bulgularına, görüntüleme veya skorlama sistemlerine göre belirlenir ancak özellikle küçük çocuklarda güvenilir bir öykü ve klinik muayene zor olduğundan dolayı hiçbirini yalnız başına kesin bir tanı yöntemi değildir (6,7). Son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanılan ultrasonografi (USG) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerine rağmen apendektomi yapılan hastaların %20-30 civarında apandisit olmadığı görülmüştür (8, 9). AA vakalarının %50'sinde göbek çevresinde görülen karın ağrısı ve ardından ağrının sağ alt kadrana göçü ve beraberinde kusma görülür, Karın ağrısıyla beraber bulantı, kusma, iştahsızlık ve kandaki bazı parametrelerindeki yükseklik ön tanıda kullanılan kriterler arasındadır ancak özellikle farklı anatomik yerleşimli hastalarda atipik bulgulara daha sık rastlanmaktadır (2).

AA'te geç tanı konulması nedeniyle oluşabilecek komplikasyonların sonucu olarak gelişebilen morbidite ve mortaliteyi düşürmek amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Akut inflamasyon belirteçlerinden C-reaktif protein (CRP), nötrofil, lenfosit değerlerinin AA ile ilişkisinin olduğunu belirten bazı literatür bilgileri vardır (8). Bizim çalışmamızda AA ön tanısı ile yatışı yapılarak apendektomi yapılmış hastaların acil servise başvurduğu sırada yapılmış ilk tam kan sayımı değerlerini inceleyerek ortalama trombosit hacmi (MPV) ile Trombosit sayısının çarpımı sonucu hesaplanan trombosit kütle indeksi (TKİ) ve diğer hemogram parametrelerinin tanıdaki yerini araştırmayı amaçladık (10).

## Materyal ve Metod

Çalışma yılda 350-400 bin civarında hasta başvurusu olan üçüncü basamak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ş.Urfa Mehmet Akif İnan SUAM acil servisindeki kayıt altına alınmış biyokimyasal belirteçler retrospektif olarak incelendi. Ocak 2018-Haziran 2020 tarih aralığında acil servise başvurmuş ve AA ön tanısı ile apendektomi yapılmış çocuk hastaların acil servis kliniğindeki ilk başvuru hemogram belirteçleri, batın USG, BT sonuçları ve apendektomi sonrası yapılan histopatolojik sonuçları incelendi. Çalışmamıza 18 yaş ve altındaki çocuk hastalar alındı. Apendektomi sonrası histo-

patolojik sonuçları olmayan, AA ön tanısıyla hastaneye yatırıldıktan sonra apendektomi yapılmayan, bilinen hematolojik hastalığı olanlar, immunsupresif tedavi alanların verileri çalışmaya alınmadı. Hastalar apendektomi sonrası histopatolojik sonuçlarına göre;

Grup A: normal apendiks dokusu,

Grup B: akut basit inflamasyon görülen apandisit dokusu,

Grup C: Komplike (flegmenöz, gangrenöz, perfore) akut apandisit dokusu içeren gruplar olmak üzere 3'e ayrıldı ve hemogram belirteçlerinin ortalamaları analiz edildi. Hastaların bazı hemogram belirteçlerinin ROC analizi yapıldı, sensitivite, spesifite ve hemogram belirteçlerinin ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırılmada apendektomi sonrasındaki histopatolojisinde inflamasyon bulguları olan ve inflamasyon bulgusu olmayan hasta grupları olarak kullanıldı. Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onam alınmıştır (14/09/2020 tarih, 16 nolu oturum 01 sayılı kurul kararı).

## İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (1.çeyrek – 3.çeyrek) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda post-hoc Tukey HSD veya Dunn-Bonferroni testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi.

Patolojik bulgusu olan olgular ile patolojik bulgusu olmayan olguları ayırt etmede laboratuvar ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları hesaplanarak incelendi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunduğu durumlarda söz konusu laboratuvar ölçümlerine ait duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimuma ulaştığı değer en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Daha sonra en iyi kesim noktasındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile tanısal doğruluk oranları tespit edildi. Kategorik değişkenler Pearson'un  $\chi^2$  veya Süreklilik düzeltmeli  $\chi^2$  testi ile değerlendirildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

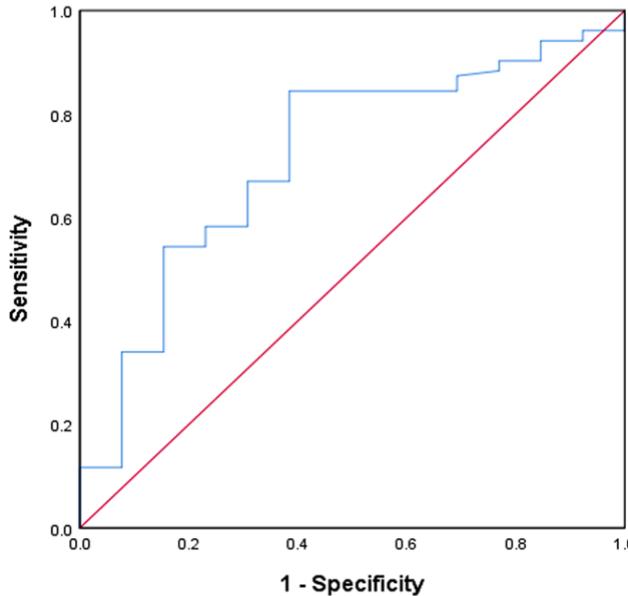
## Bulgular

Çalışmamıza Ocak 2018- Haziran 2020 tarih aralığında apendektomi yapılmış 18 yaş ve altındaki 116 çocuk hastalar dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 12.0(9-12) olup 70'i (60.3%) erkek, 46'sı (39.7%) kadın idi. Cerrahi öncesi hastaların; 89 (76.7%)'una batin USG, 21 (18.1%)'ine de batin BT, 6 (5.2%)'sına ise hem batin USG hem de batin BT çekimi yapılmış. Apendektomi sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonrası hastaların 13 (11.2%)'ünde normal apendiks dokusu (Grup A), 82 (70.1%)'sinde basit inflame apandisit (Grup B), 21 (18.7%)'inde komplike (flegmenöz, gangrenöz, perforé) AA (Grup C) dokusu olmak üzere 3 gruba ayrıldı (Tablo1). Cerrahi sonrası patoloji sonuçlarına göre normal apendiks dokusu ve akut inflame apandisit dokusu olarak gruplandırılan hastaların hemogram belirteçleri incelendi ve bu belirteçlerin ortalama değerleri Tablo 2' de gösterildi ayrıca bu olguların hemogram parametrelerinin ROC analizi yapıldı ve bu parametrelerin değerleri Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, radyolojik görüntüleme oranı ve grupların dağılımı

Yaş	12.0 (9.0-15.0)
Cinsiyet	Erkek: 60.3% (n:70) Kadın: 39.7% (n:46)
Sadece USG yapılan hasta sayısı	76.7% (n:89)
Sadece BT yapılan hasta sayısı	18.1% (n:21)
Hem USG hem de BT yapılan hasta sayısı	5.2% (n:6)
Grup A	11.2% (n:13)
Grup B	79.6% (n:82)
Grup C	18.7% (n:21)

USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı Tomografi.



Şekil 1. NLO düzeyinin ROC eğrisi

Tablo 2. Cerrahi sonrası patolojisi normal apendiks dokusu gelen ile apendiks dokusunda inflamasyon bulgularına rastlanan hastaların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Hemogram parametreleri	Normal apendiks dokusu (n=13)	Akut apandisit dokusu (AA) (n=103)	p değeri
WBC	11.7±6.4	14.0±5.7	$p > 0.05$
Nötrofil	8.3±5.9	11.1±5.5	$p > 0.05$
Lenfosit	2.1 (1.5-2.6)	1.7 (1.1-2.1)	$p > 0.05$
Monosit	0.7 (0.6-1.1)	0.8 (0.5-1.1)	$p > 0.05$
Platelet	293.0 (238.9-320.1)	287.0 (246.3-340.7)	$p > 0.05$
NLO	2.6 (1.9-6.1)	7.3 (3.6-10.7)	$p < 0.05$
LMO	2.5 (1.8-3.1)	1.9 (1.4-3.3)	$p > 0.05$
MPV	7.2 (6.3-8.4)	7.3 (6.4-8.2)	$p > 0.05$
RDW	11.8±1.7	11.5±1.5	$p > 0.05$
PMI	1924.8 (1720.3-2560.4)	2092.1 (1711.8-2374.5)	$p > 0.05$

WBC: Kan beyaz küre sayısı, NLO: nötrofil-lenfosit oranı, LMO: lenfosit-monosit oranı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Kırmızı kan hücresi genişliği, PMI: Platelet mass index.

Tablo 3. Patoloji bulgusu olan ve olmayan grupları ayırt etmede laboratuvar ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonuçları

	Eğri altında kalan alan	%95 Güven Aralığı	p değeri
WBC	0.620	0.429-0.812	0.159
Nötrofil	0.644	0.460-0.828	0.092
Lenfosit	0.649	0.491-0.808	0.080
Platelet	0.524	0.370-0.678	0.776
NLO	0.717	0.572-0.861	0.011
LMO	0.588	0.453-0.723	0.304
MPV	0.528	0.359-0.696	0.746
RDW	0.518	0.353-0.683	0.830
TKİ	0.545	0.371-0.720	0.596

WBC: Kan beyaz küre sayısı, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, LMO: lenfosit/monosit oranı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Kırmızı kan hücresi genişliği, TKİ: Trombosit kütle indeksi.

Tablo 4. Patoloji bulgusu normal apendiks dokusu, Basit inflame apandisit dokusu, Komplike (flegmenöz, gangrenöz, perforé) apandisit dokusuna sahip olan grupların laboratuvar ölçümleri

	Normal apendiks dokusu (n=13)	Basit inflame apandisit dokusu (n=82)	Komplike (flegmenöz, gangrenöz, perforé) apandisit dokusu (n=21)	p-değeri
WBC	11.7±6.4	13.8±6.0	14.5±4.4	$P > 0.05$
Nötrofil	8.3±5.9	10.9±5.8	11.6±4.1	$P > 0.05$
Lenfosit	2.1 (1.5-2.6)	1.7 (1.1-2.1)	1.7 (1.3-2.1)	$P > 0.05$
Monosit	0.7 (0.6-1.1)	0.8 (0.4-1.1)	1.0 (0.8-1.1)	$P > 0.05$
Platelet	293.0 (238.9-320.1)	286.2 (245.8-334.7)	288.9 (244.1-358.5)	$p > 0.05$
NLO	2.6 (1.9-6.1)	7.2 (3.3-10.9)	7.8 (5.1-9.5)	$P < 0.05$
LMO	2.5 (1.8-3.1)	2.0 (1.4-3.3)	1.9 (1.4-2.4)	$P > 0.05$
MPV	7.2 (6.3-8.4)	7.3 (6.4-8.2)	7.3 (6.5-7.6)	$p > 0.05$
RDW	11.8±1.7	11.7±1.5	10.8±1.3	$P < 0.05$
TKİ	1924.8 (1720.3-2560.4)	2098.9 (1702.6-2361.2)	2083.0 (1797.7-2443.4)	$P > 0.05$

WBC: Kan beyaz küre sayısı, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, LMO: lenfosit/monosit oranı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Kırmızı kan hücresi genişliği, TKİ: Trombosit kütle indeksi.

Şekil 1'de nötrofil/lenfosit oranına (NLO) ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0.717 olarak (%95 Güven Aralığı: 0.572-0.861) saptandı ( $p=0.011$ ) Patoloji bulgusu olan grup ile patoloji bulgusu olmayan grubu ayırt etmede NLO'na ait en iyi kesim noktası ise 2,75 olarak tespit edildi. NLO'nun bu

noktadaki sensitivitesi 84.5%, spesifitesi 61.5% iken negatif ve pozitif tahmini değerler sırasıyla; 33.3% ve 94.6% idi. Tanısal doğruluk oranı ise 81.9% olarak tespit edildi.

AA nedeniyle apendektomi yapılan hastaların cerrahi sonrası histopatolojisi normal apendiks dokusu olan, apendiks dokusunda basit inflamasyon ve komplike (flegmenöz, gangrenöz, perfore) apandisit dokusu bulgularına rastlanan hastaların hemogram belirteçleri karşılaştırıldı (Tablo 4).

Histopatolojik bulgusu inflame apandisit dokusu olan hasta grupları ile normal apendiks dokusu içeren gruba göre NLO düzeyinin yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ), komplike (flegmenöz, gangrenöz, perfore) apandisit dokusu içeren grupta ise kırmızı kan hücresi genişliği (RDW) düzeyinin basit inflame apandisit dokusu içeren gruba göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) görüldü. Cinsiyet, yaş ve diğer laboratuvar ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlanmadı ( $p>0.05$ ).

### Tartışma

AA, birçok etiyolojik sebepleri olmasına rağmen genellikle apendiks lümeninin obstrüksiyonu sonucunda apendiks vermiformisin inflamasyonu ile karakterize cerrahi bir patolojidir (11). Tipik karın ağrısı tablosunun oturmadığı atipik semptomlarla acil servise başvuran hastalarda acil servisin yoğun olması nedeniyle bazen akut apandisit tanısının atlanmasına neden olmaktadır. Son zamanlarda bazı hastalıkların erken tanı ve tedavilerinin takibinde kullanılmak üzere maliyeti düşük, kolay ulaşılabilir biyobelirteçlerin araştırılması ilgi odağı haline gelmiştir. Karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran bazı hastalarda tanıdaki gecikmelere bağlı olarak görülebilen morbidite ve mortalite oranındaki artışlar sebebiyle hastalığın erken tanınmasında kullanılabilecek bazı biyokimyasal belirteçler bulunmaktadır, tam kan sayımı bu biyokimyasal belirteç tanı testleri arasında en hızlı ve kolay ulaşılabilenidir. Tam kan sayımında; lenfosit, nötrofil, lökosit, NLO, RDW gibi birbirine bağımlı inflamatuvar biyobelirteçler çalışılmıştır (12). Son zamanlarda bu belirteçler için farklı eşik değerlerin sensitivite, spesifitesi ve uygun eşik değerlerin tespiti ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (13). AA tüm yaş grubunda görülebilmekle beraber özellikle 10 ve 19 yaş arasında daha sık görülmektedir (12). Çalışmamız 18 yaş altı 116 apendektomi yapılmış hasta grubundan seçilmiştir. Türkiye'de yapılmış birkaç çalışmada negatif laparotomi oranları; sevim ve arkadaşları %17,4, gökçe ve arkadaşları %17,9 olarak görülmüş olup bizim çalışmamızda ise bu oran %11,2 olarak tespit edilmiştir fakat literatürde genel olarak bu oranın %20-30 arasında olduğu kabul edilmektedir (14, 15). Beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil, MPV, NLO ve kırmızı kan hücresi genişliği (RDW) gibi bazı inflamatuvar biyobelirteçler bazı hastalıklarda tanı değerlerinin yüksek olduğu görü-

müştür (16, 17). Akut apandisit (AA) tanısında bazı inflamatuvar biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Son zamanlarda tam kan biyo-belirteçlerinden WBC, nötrofil, MPV, NLO, Kırmızı kan hücresi genişliği (RDW) ve Trombosit/Lenfosit oranı (PLO), C-reaktif protein (CRP) değerlerinin akut apandisit tanısında apandisit çapı ile korelasyonuna bakılmış NLO'nun apandisit çapının 6mm'den daha fazla olduğu apandisit hastalarının tanısında diğerlerinden daha önemli bir biyobelirteç olduğu, yapılan başka bir çalışmada ise NLO'nun tek başına basit inflame apandisit ile komplike apandisit ayırt edilmesinde nötrofil, lökosit ve C-reaktif protein (CRP)'den daha iyi bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (4, 12). Bizim çalışmamızda bu literatür bilgisini desteklemekte olup NLO'nun Patoloji bulgusu inflame apandisit dokusu ile normal apendiks dokusu içeren gruba göre NLO düzeyinin yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). WBC, nötrofil sayısı, lenfosit, monosit, Lenfosit/Monosit oranı (LMO), ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca yaptığımız çalışmada eğri altında kalan ve en uygun eşik değeri için biyobelirteçlerin oranları ROC eğri analizine göre hesaplandı (Tablo 3). Acar ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada NLO için 3.3, Kapıcı ve ark. ise NLO için en uygun eşik değerin 3.9 olduğu gösterilmiştir (13, 18). Bizim çalışmamızda ise NLO için en uygun eşik değer 2,75 olarak tespit edildi. Ortaya çıkan sensitivite ve spesifite oranlarının birbirine yakın olmaması, çalışmaya alınan hasta sayısı ve hasta popülasyonunun demografik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tespit edilen bu değerlerin pratikte kullanımı; yüksek spesifiteye sahip bir cut-off değeri varsa hasta için yakın gözlem sağlayabilirken, yüksek sensitiviteye sahip bir cut-off değerinin üstündeki bir değer olması durumunda ise hastaya ileri tetkikin yanı sıra cerrahi konsültasyon düşünülebilir (13).

MPV, trombosit sayısı ile yorumlandığında trombosit fonksiyonu hakkında daha kesin sonuca ulaşılabilir. Çalışmamızın amaçlarından biri de MPV ile Trombosit sayısının çarpımı sonucu hesaplanan TKİ'nin AA'in histopatolojik tanısındaki yerini araştırmak idi (10). MPV trombosit fonksiyonu, aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve çeşitli inflamatuvar durumlardan etkilendiği bilinmektedir (19). Son çalışmalar MPV'nin de inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (20). Trombositler; dolaşımda bulunan, yara iyileşmesi, tromboz, hemostaz ve enflamasyonda önemli rol oynayan hücrelerdir (21). Yapılan son çalışmalarda Trombositlerin inflamasyondaki rolünün, trombosit aktivasyonu ile inflamasyonlu hastalıkların patofizyolojisi ile arasındaki ilişkinin tespit edilmiştir. Trombosit aktivitesinin ve fonksiyonunun trombosit boyutu ile ilişkili olduğu ve genellikle daha büyük trombositlerin daha genç ve daha reaktif olduğu kabul edilmektedir (22, 23). MPV'nin inflamatuvar bölgelerdeki büyük ve aktif trombositlerin artan sekestrasyonu ve imha edilmesinden sonra periferik kandaki küçük trombositlerin

baskın olması nedeniyle yüksek dereceli inflamatuvar durumlarında düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (14). Haghi ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada özellikle yetişkinlerde MPV'nin değerinin gereksiz apendektomiye azaltmak için kullanılabilineceğini, Daldal ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise patolojik sonuçları akut apandisit olan hastalarda yüksek MPV'nin değerlerinin görüldüğü bildirilmiştir (5, 12). Uyanık ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise MPV'nin özellikle çocuk akut apandisit olgularında tanısal değerinin olmadığını söylemişler (24). Bizim çalışmamızdaki veriler de uyanık ve arkadaşlarını desteklemektedir ve histopatoloji raporu normal apendiks dokusu olan ile inflamatuvar apandisit dokusu olan hastalar arasında MPV'nin ve Trombosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ). Kan sayımında baktığımız yeni bir parametre olabileceğini düşündüğümüz TKİ değerlerinin histopatolojisi normal apendiks dokusu olan hasta grubunda ortalama 1924.8 (1720.3-2560.4), akut apandisit dokusu olan hasta grubunda ise ortalama 2092.1 (1711.8-2374.5) değerlerinde olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p>0.05$ ) görülmüş. Sonuç olarak WBC, nötrofil sayısı, MPV'nin, NLO, Nötrofil/Monosit oranı, RDW, TKİ, gibi parametreler akut AA tanısında kullanılabilen kolay ulaşılabilir ve hızlı bir yöntemdir ancak bu parametrelerin AA tanısını koymakta tek başına yeterli değildir.

**Etik onam:** Çalışmanın yapılması ile ilgili etik kurul onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (14/09/2020 tarih, 16 nolu oturum 01 sayılı kurul kararı).

## Kaynaklar

- Demircan A, Aygencel G, Karamercan M, Ergin M, Yılmaz TU, Karamercan A. Ultrasonographic findings and evaluation of white blood cell counts in patients undergoing laparotomy with the diagnosis of acute appendicitis. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg.* 2010;16:248-52.
- Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *International Journal of Surgery.* 2012;10:115-9.
- Menteş Ö, Eryılmaz M, Yiğit T, Tascı S., Balkan M. KO, Ark. V. 60 yaş üstü apandektomili olgularımızın retrospektif analizi. *JAEM.* 2008;:36-41.
- Prasetya D, Rochadi, Gunadi. Accuracy of neutrophil lymphocyte ratio for diagnosis of acute appendicitis in children: A diagnostic study. *Ann Med Surg.* 2019;48:35-8.
- Haghi AR, Pourmohammad P, Rabiee MAS. Accuracy of Mean Platelet Volume (MPV) and Red Cell Distribution Width (RDW) for the Diagnosis of Acute Appendicitis: Evaluation of Possible New Biomarkers. *Adv J Emerg Med.* 2019;4:e20.
- Gür HÜ, Görmüş C, Çıtık G, Yüksel S, Ferlengez E, Erözgen F. The place of ultrasonography and alvarado scoring system in the diagnosis of acute appendicitis. *Haseki Tıp Bul.* 2019;57:135-41.
- Wang LT, Prentiss KA, Simon JZ, Doody DP, Ryan DP. The use of white blood cell count and left shift in the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:69-76.
- Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng L Bin, Chen RJ. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ Journal of Surgery.* 2006;76:71-4.
- Narci H, Turk E, Karagulle E, Togan T, Karabulut K. The role of red

cell distribution width in the diagnosis of acute appendicitis: A retrospective case-controlled study. *World J Emerg Surg.* 2013;8.

- May JE, Marques MB, Reddy VVB, Gangaraju R. Three neglected numbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC count. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2019;86:167-72.
- Sevim Y, Namdaroglu OB, Akpınar MY, Ertem AG. The diagnostic value of Neutrophil Lymphocyte ratio in acute appendicitis. *Sak Med J.* 2014;4:78-81.
- Daldal E, Dagmura H. The Correlation between Complete Blood Count Parameters and Appendix Diameter for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Healthcare.* 2020;8:39.
- Kapçı M, Türkođan KA, Duman A, Avcil M, Gülen B, Küçükdağlı ÖT, et al. Biomarkers in the diagnosis of acute appendicitis. *J Clin Exp Investig.* 2014;5:250-5.
- Boshnak N, Boshnaq M, Elgohary H. Evaluation of Platelet Indices and Red Cell Distribution Width as New Biomarkers for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Investig Surg.* 2018;31:121-9.
- Çınar H, Aygün A, Derebey M, Tarım İA, Akalın, Büyükakıncak S, et al. Significance of hemogram on diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg.* 2018;24:423-8.
- Erdim I, Erdur O, Oghan F, Mete F, Celik M. Blood count values and ratios for predicting sleep apnea in obese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;98:85-90.
- Yılmaz E, Bayram Kacar A, Bozpolat A, Zararsiz G, Gorkem BS, Karakukcu M, et al. The relationship between hematological parameters and prognosis of children with acute ischemic stroke. *Child's Nerv Syst.* 2018;34:655-61.
- Acar E, Özcan Ö, Deliktaş H, Beydilli H, Kırılı İ, Doğan Alataş Ö, et al. Laboratory markers has many valuable parameters in the discrimination between acute appendicitis and renal colic. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22:17-22.
- Ilhan O, Bor M. Platelet mass index and prediction of severity of transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Int.* 2019;61:697-705.
- Karagöz E, Tanoglu A. Red Blood cell distribution width: an emerging diagnostic factor of acute appendicitis? *World J Emerg Surg.* 2013;8.
- Nowak M, Kornhuber J, Meyrer R. Daytime impairment and neurodegeneration in OSAS. *Sleep.* 2006;29:1521-30.
- Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2015;41:572-81.
- Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: A simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia.* 2010;14:28-32.
- Uyanık B, Kavalci C, Arslan ED, Yılmaz F, Aslan O, Dede S, et al. Role of Mean Platelet Volume in Diagnosis of Childhood Acute Appendicitis. *Emerg Med Int.* 2012;2012:1-4.



# Does Diltiazem Provide Benefits on Allograft Functions in Kidney Transplant Recipients?

## Diltiazem Böbrek Alıcılarında Greft Fonksiyonlarını İyileştirir mi?

Mehmet Emin DEMİR<sup>1</sup>, Özgür MERHAMETSİZ<sup>1</sup>, Murathan UYAR<sup>1</sup>,  
Murat SEVMİŞ<sup>2</sup>, Sema AKTAŞ<sup>2</sup>, Şinasi SEVMİŞ<sup>2</sup>

1 Yeni Yüzyıl University, Private Gaziosmanpaşa Hospital, Nephrology and Organ Transplantation, İstanbul, Turkey

2 Yeni Yüzyıl University, Private Gaziosmanpaşa Hospital, General Surgery and Organ Transplantation, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Background:** Acute and chronic calcineurin inhibitors (CNI) nephrotoxicity is a common concern in kidney transplant (KT) recipients. It is unclear whether diltiazem use can reduce CNI induced acute and chronic nephrotoxicity in (KT) recipients. In this study, we investigated the impact of diltiazem on 1-year allograft survival and function.

**Materials and Methods:** This single-center retrospective study included 312 kidney transplant recipients and donors. Diltiazem receiving and diltiazem-free recipients were compared for 1-year allograft survival and functions. Available allograft biopsies were investigated for the evidence pieces of CNI induced nephrotoxicity. Factors may have a potential impact on allograft functions were evaluated (cytomegalovirus and polyoma BK viremia positivity, acute rejection episodes, donors and recipients ages and body mass indexes). A statistical package program was used for data analysis.  $P < 0.05$  was assigned significant.

**Results:** Seventy-three recipients in diltiazem arm and 239 in diltiazem-free arm were compared. In diltiazem and diltiazem-free arms, 1-year mortality, allograft survival rates and CNI induced nephrotoxicity incidences were 4.1% vs 3.8% ( $P=0.89$ ), and 13.7% vs 7.1% ( $P=0.08$ ), 18.8% vs 10.5% ( $P=0.27$ ), respectively. However, 12-month estimated glomerular filtration rate was worse in diltiazem arm (62.75 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) compared to diltiazem-free group (73.19 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) ( $P=0.03$ ). CNI toxicity had a weak impact on low eGFR in regression analysis ( $P=0.055$  and 95% confidence interval).

**Conclusions:** Despite diltiazem use allows to CNI dose reduction, it might have undesirable impacts on long-term allograft functions, which is the main target of the allograft care.

**Key Words:** Allograft function, Diltiazem, Kidney transplantation

### Öz.

**Amaç:** Akut ve kronik kalsinörin inhibitörü (KNİ) toksisitesi böbrek naklinde önemli bir sorundur. Diltiazem kullanımının KNİ toksisitesini azaltıp azaltmadığı net değildir. Bu çalışmada KNİ kullanımının 1 yıllık greft sağ kalımı ve fonksiyonu üzerine etkilerini araştırdık.

**Materyal ve Metod:** Bu tek merkezli retrospektif çalışmada 312 böbrek alıcısı ve vericisi incelendi. Alıcılar diltiazem kullanan ve kullanmayan guruplar olarak ikiye ayrıldı. 1 yıllık alıcı ve greft sağ kalımları araştırıldı. Greft biyopsilerinde KNİ toksisitesi ile 1 yıllık greft sağ kalımı arasındaki ilişki incelendi. Sitomegalovirüs ve polyoma BK virüs viremi varlığı, akut rejeksiyon atakları, alıcı ve vericinin yaşları ve vücut kitle indekslerinin 1 yıllık greft sağ kalımı üzerine etkileri araştırıldı. Veriler bir istatistik paket programda değerlendirildi,  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Alıcıların 73'ü diltiazem kullandı, 239'u diltiazem kullanmadı. 1 yıllık mortalite, greft sağ kalımı, Kalsinörin inhibitörü ilişkili nefrotoksitesite diltiazem kolunda ve diltiazem kullanmayan gurupta sırasıyla; %4,1 e karşı %3,8 ( $P=0,89$ ), %13,7'ye karşı %7,1 ( $P=0,08$ ) ve %18,8'e karşı %10,5 ( $P=0,27$ ) idi. 12 ay sonunda tahmini glomerüler filtrasyon hızı diltiazem kolunda daha kötü idi; 62,75 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'ye karşı 73,19 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ( $P=0,03$ ). Kalsinörin inhibitörü toksisitesinin kötü greft fonksiyonları üzerine %95 güven aralığında zayıf bir etkisi görüldü ( $P=0,055$ ).

**Sonuç:** Diltiazem KNİ doz azaltımına imkân sağlasa da esasen istenen uzun dönem greft fonksiyonları üzerine olumsuz etkilere sahip olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Greft fonksiyonu, Diltiazem, Böbrek nakli

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Emin Demir

Yeni Yüzyıl University,  
Private Gaziosmanpaşa Hospital,  
Nephrology and Organ  
Transplantation  
Cukurcesme Street No:51  
Gaziosmanpaşa, İstanbul Turkey.  
Tel: +90 212 453 90 90/2113

e-mail:  
demirmehmetemin@hotmail.com

### Geliş tarihi / Received:

23.10.2020

### Kabul tarihi / Accepted:

24.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.815458

## Introduction

Calcineurin inhibitors (CNIs) (tacrolimus, cyclosporine A) have a crucial importance in the kidney transplant (KT) practice due to providing better allograft survival, lower incidence of rejection, and fewer side effects compared to CNIs-free regimens (1). Immunosuppressant regimens involving CNIs are used by more than 90% of KT recipients and again more than 90% of those recipients receive tacrolimus, as a CNI (2). CNIs have a narrow therapeutic range, at lower doses cause rejection episodes, and in higher doses nephrotoxicity. It is claimed that after 10-years CNIs use, 100% of recipients would have CNIs toxicity to some degrees (3,4). Acute and chronic nephrotoxicity, hypertension, dyslipidemia, and new-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) are the serious complications of CNIs that have a potential impact on allograft and recipient survival (5-7).

Diltiazem, a nondihydropyridine calcium channel blocker, is used for the treatment of high blood pressure, angina pectoris, supraventricular tachycardia. Also, in selected patients, it has some benefits in numerous off-label use as; an adjuvant option in managing migraine episodes, pulmonary hypertension (8,9). Given its unique action, it is thought diltiazem to have some unproven benefits regarding the transplantation, by reducing intestinal p-glycoprotein (p-Gp) and CYP3A activity, and subsequently increasing CNIs blood levels (10,11). In clinical practice, diltiazem is commonly used for purpose of, a) achieving quick target CNIs levels (especially immediately posttransplant), b) reducing CNIs-related costs, c) taking its antiproteinuric advantages, d) lowering blood pressure. Additionally, clinicians have a perception of lowering CNIs dosing and adding diltiazem to treatment to avoid CNI nephrotoxicity (10, 12,13).

Diltiazem use may allow approximately a 25% to 75% CNIs dose reduction in KT patients (10, 14,15). However, whether its clinical implementation in KT is only limited to cost benefits, is not clear. A few studies claimed that diltiazem use in KT recipients provides recipients survival advantages, retains kidney function, promotes graft function recovery, and decreases hepatic and renal toxicity, and the rate of acute rejection (AR) episodes. (13, 16). In contrast, previous studies demonstrated that diltiazem had no provide short-term benefits on allograft functions (17,18).

Since the cost benefit of the diltiazem is apparent but its clinical advantage is unclear, we aimed to present the impacts of diltiazem on 12-month posttransplant allograft functions, in this study.

## Materials and Methods

This single-center, retrospective, and observational study is including KTs which were performed between 2016-2018 years. All deceased and living related donations were enrolled in the study. According to our immunosuppression

protocol, we minimized immunosuppression afterward 3 months posttransplant. Recipients were divided into two groups; diltiazem and diltiazem-free groups. Allograft survival rates and functions at 3 and 12 months posttransplant were compared. Also, deaths and allograft losses were analyzed, for 1-year survival rates. The recipients who started to receive diltiazem afterward three months posttransplant or intolerant to diltiazem use were discarded.

**Immunosuppression:** All recipients were treated with induction and maintenance therapies according to individual risk grades, rather than standard protocols. In low risk patients: induction; 1.5 mg/kg rabbit anti-thymocyte globuline (rATG) (single dose), maintenance; prednisolone + a CNI (at lower range) + mycophenolate mofetil (MMF). In high risk patients: induction; 1.5 mg/kg rATG (3-5 doses); maintenance; prednisolone + a CNI (at upper range) + MMF. MMF intolerant recipients were switched to azathioprine and in patients with biopsy-proven CNI nephrotoxicity in order to reduce CNI toxicity, mTOR + low dose CNI protocols also were used. Besides, in cytomegalovirus (CMV) and polyoma B-K virus (BKV) positivity, mandatory dose changes were performed. Acute rejection (AR) episodes were treated according to the type of rejection, and responses of the treatment of the previous episodes.

Allograft functions were evaluated by using an online calculator which was based on MDRD estimated glomerular filtration rate (eGFR) formula (Modification of Diet in Renal Disease, 2009); [www.mdrd.com](http://www.mdrd.com).

The factors which have a potential to impact on allograft survival and functions; recipient and donor ages, living or related donation, CMV and BKV viremia (positivity), death censored allograft loss, AR episodes, and infections were evaluated. In order to demonstrate whether CNIs-induced nephrotoxicity was exist, recipients' available allograft biopsies were investigated.

Since that is a retrospective study, diltiazem use and dosing are not randomized and controlled. It had been given on clinical demands such as; to reduce CNIs doses, to provide cost benefits, reduce proteinuria, preventing CNI toxicity by stabilizing its intestinal influx. In our clinical protocol we commence diltiazem within 3 months posttransplant and the major approach is adding diltiazem near to the 3rd months posttransplant when minimizing CNIs is most performed.

Ethic committee approval was obtained from "Scientific Research and Ethical Committee of The Yeni Yüzyıl University", (IRB:2020/06-475).

## Statistical Analysis

Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23.0, Chicago, USA. Descriptive data were expressed as mean  $\pm$  SD, frequency, and percentage. Normality was tested by the Kolmogorov-



Smirnow test. An Independent T-test was used for comparison of parametric data between two groups. Categorical variables were compared using the Chi-Square test. Pearson bivariate correlation was performed to investigate the correlation between parametric variables. A linear regression model was performed to analyze the impact of categorical variables on allograft functions.  $P < 0.05$  was assigned as statistically significant at a 95% confidence interval.

## Results

A total of 312 recipients (average age;  $43.63 \pm 13.89$ ) and donors (average age;  $50.00 \pm 13.04$ ) were evaluated. Seventy-three recipients were in diltiazem arm and 239 were in diltiazem-free arm. Age and sex distributions were similar among recipient and donors ( $P=0.29$  and  $P=0.68$ ,  $P=0.75$  and  $P=0.69$ , respectively). In the cohort, 1-year mortality and allograft survival rate were 3.8% and 91.3%, respectively. The living related donation was 84% of all KT. The clinical and laboratory features of the two groups and their comparisons were given in Table 1 and Table 2.

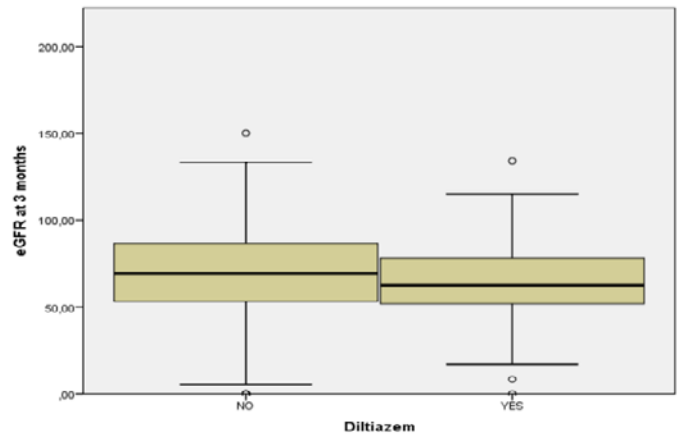
**Table 1.** Recipients' and donors' demographical and clinical features

	N=312
Recipient age, years	$43.63 \pm 13.89$
Donor age, years	$50.00 \pm 13.89$
Recipient sex, male/female	188(60%)/124(40%)
Donor sex, male/female	164(52.5%)/148(47.5%)
Recipient BMI, kg/m <sup>2</sup>	$24.75 \pm 5.35$
Donor BMI, kg/m <sup>2</sup>	$27.76 \pm 5.27$
Allograft type;	
• Live	262(83.9%)
• Deceased	50(16.1%)
BKV, yes/no	6/60 (13.5%)
CMV, yes/no	38/260 (12.8%)
Rejection, yes/no (Bx proven)	69/191 (26.5%)
Immunological risk,	
• Low	78.2%
• High	21.8%
Diltiazem dose, mg	N=73 $102.69 \pm 39.04$

BMI; body mass index, BKV; polyoma B-K virus, CMV; cytomegalovirus, Bx; biopsy.

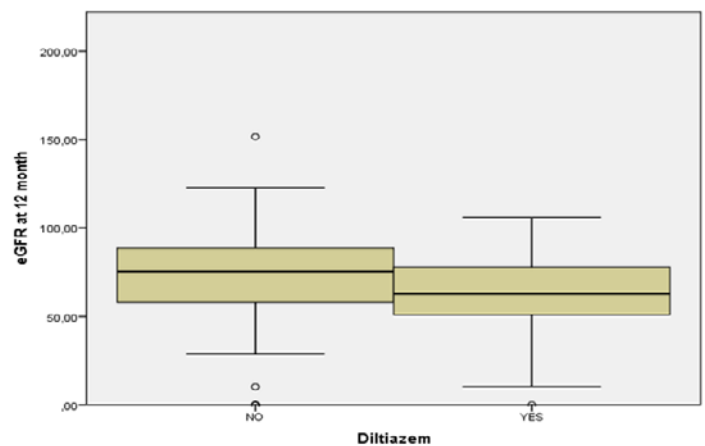
Allograft functions at 3 months posttransplant were similar ( $P=0.42$ ) (Figure 1). However, in the diltiazem arm, eGFR did not improve at 12 months, compared to the 3 months ( $P=0.50$ ). In contrast, in the diltiazem-free arm after minimizing CNIs doses afterward 3 months posttransplant, eGFR was improved ( $67.30 \pm 27.03$  vs  $73.19 \pm 24.60$ ,  $P=0.02$ ) (Figure 2). at 12 months posttransplant, in the diltiazem-free group, the better allograft functions were achieved,  $P=0.03$  (Table 2).

Univariate regression analysis revealed that donor and recipient ages both had an impact on 12 months eGFR,  $P=0.03$  and  $P=0.01$ , respectively (Table 3). Additionally, donor and recipient ages were negatively correlated to 12 months eGFR;  $P=0.07$  and  $r^2=-0.17$ ,  $P=0.03$  and  $r^2=-0.16$ . CNIs induced toxicity had a weak impact on reduced 1-year eGFR,  $P=0.056$ . CMV and BKV positivity, allograft type, rejection episodes had no impact on 1-year allograft functions (Table 3). Additionally, donor and recipient BMI had no correlation to 1-year allograft function ( $P=0.88$  and  $r^2=-0.02$ ,  $P=0.23$  and  $r^2=-0.17$ ).



**Figure 1.** eGFR at 3 months posttransplant is similar among two groups ( $P=0.42$ ).

eGFR; estimated glomerular filtration rate



**Figure 2.** Diltiazem-free group has a better allograft function at 12 months posttransplant ( $P=0.01$ ).

## Discussion

CNIs are the hallmark of the immunosuppression treatment in KT. The major concerns regarding CNIs use are nephrotoxicity, malignancy, infections, and dysmetabolic effects. In our study, we focused on allograft survival and functions and demonstrated diltiazem has no impact on a 1-year allograft survival rate; further, in the diltiazem arm, 1-year allograft function was worse.

**Table 2.** Comparison of the two groups for 1-year outcomes, and for factors which might impact on survival rates.

	Diltiazem N=73	Diltiazem-free N=239	P value
Recipient age, years	42.13 ± 13.72	44.09 ± 13.94	0.29
Donor age, years	50.42 ± 49.87	49.87 ± 12.80	0.75
Recipient sex, male/female	45(61.6%)/28(38.4%)	142(59.4%)/97(40.6%)	0.68
Donor sex, male/female	40(54.7%)/33(45.3%)	124/119	0.69
Recipient BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.94 ± 5.69	24.25 ± 5.16	0.17
Donor BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.60 ± 3.68	27.84 ± 5.93	0.87
Allograft type; Living Deceased	62 (85%) 11 (15%)	200 (84.7%) 39 (16.3%)	0.85
BKV positivity, yes/no	6/60 (9.1%/90.9%)	32/197 (13.9%/86.1%)	0.12
CMV positivity, yes/no	14/56 (20%/80%)	24/204 (10.5%/89.5%)	0.06
Rejection, yes/no (BPAR)	19/42 (31.1%/68.9%)	50/149 (25.1%/74.9%)	0.35
Exitus, yes/no, 1-year mortality	3/70 4.1%	9/230 3.8%	0.89
Graft loss, yes/no, 1-year allograft survival	10/63 %13.7	17/222 %7.1	0.08
Immunological risk, low/high	54/19 (73.9%/26.1%)	191/48 (79.9%/20.1%)	0.60
CNI toxicity (Bx proven)	18.8%	10.5%	0.27
3 months eGFR, ml/dk/1.73m <sup>2</sup>	64.38 ± 25.56	67.30 ± 27.03	0.42
12 months eGFR, ml/dk/1.73m <sup>2</sup>	62.75 ± 22.24	73.19 ± 24.60	0.03

BMI: body mass index, BKV: polyoma B-K virus, CMV: cytomegalovirus, Bx: biopsy. CNI: calcineurin inhibitor, eGFR: estimated glomerular filtration rate

**Table 3.** Impact of factors on 12-month allograft function.

	OR	CI (95% confidence interval)	P value
Donor age, years	-0.125	(-0.778) – (-0.373)	0.03
Recipient age, years	-0.331	(-0.438) – (-0.015)	0.01
BKV positivity	-0.260	(-10.107) – (-6.623)	0.68
CMV positivity	-0.083	(-15.750) – (-3.246)	0.19
Acute rejection episode	-0.060	(-10.781) – (-4.130)	0.38
Allograft type (living/deceased)	+0.013	(-7.376) – (9.073)	0.83

CNIs-related nephrotoxicity occurs acutely or chronically (19). Acute toxicity may occur in anytime posttransplant, however, a serum trough tacrolimus level > 30 ng/mL is strongly associated with clinically apparent or subclinical nephrotoxicity (76%). Nevertheless, in 5.3% of patients receiving tacrolimus, the dose for drug toxicity may be lower than 10 ng/mL (20). Posttransplant early CNIs toxicity has been suggested as a cause of delayed graft function and impairs in the recovery of acute kidney injury (21,22). Liu et al, in order to avoid posttransplant early CNIs nephrotoxicity, suggested delayed initiation of tacrolimus after anti-lymphocyte induction therapy, and they also demonstrated there was no increased risk of AR when tacrolimus administration was delayed (23). The major concern regarding CNIs-induced chronic nephrotoxicity is the chronic allograft nephropathy. CNIs exposure results in vascular endothelial injury and renal arteriolar vasoconstriction. Eventually, chronic renal hypoperfusion and subsequently allograft is-

chemia causes in allograft loss (24,25). Besides, hypertension, NODAT, dyslipidemia, hyperuricemia, hypomagnesemia, metabolic acidosis, hypercalciuria, and hyperkalemia are the best-defined complication of CNIs use (4). Dr. Nankivell who is famous for his paper regarding the evolution of kidney allograft histology (3) reported a recent paper and highlighted his conclusion as; "one kidney for life" will remain largely unrealized with CNI dependent therapy-as nephrotoxicity becomes marked and histologically important a decade after transplantation and beyond, even with low-dose tacrolimus therapy (26). All considered CNI reduction strategy has become a common choice today. For this purpose, early reduction of CNIs in patients with low immunological risk and switching from standard-dose tacrolimus to low dose tacrolimus + mTORi (mammalian target of rapamycin inhibitor) are the most conventional approaches in avoiding CNI induced toxicity. Diltiazem has been used in KT patients to provide financial advantages

and to prevent CNI induced nephrotoxicity (13,16). Nevertheless, these results are arguable and long-term outcomes are not clear. Chrysostomou et al. demonstrated that diltiazem with CsA was associated with less-severe rejection episodes, however, there was no difference in renal function or in the number of grafts lost between the diltiazem and diltiazem-free group (27). In our study, in the diltiazem arm, 1-year mortality, the rate of allograft loss, and biopsy-proven CNIs toxicity were at higher rate than the diltiazem-free group; 4.1%, 13.7%, and 18.8%, respectively. However, the differences were not significant statistically. Additionally, the 1-year allograft function was found to be reduced in the diltiazem arm, compared to the diltiazem-free group. Surprisingly, after the addition of diltiazem to treatment (within 3 months posttransplant) eGFR did not improve, in contrast, a statistically not significant reduction was observed. Considering all, higher rates of CMV, AR episodes, and CNI toxicity, which all were not significant statistically, might have an overall impact on worse outcomes. In addition, diltiazem may have increased CNI blood levels that associated with CNI nephrotoxicity. In contrast, in the diltiazem-free arm after minimizing CNIs dose according to standard protocols, eGFR at 12 months posttransplant improved compared to at the 3 months. Further, regression analysis revealed that CNIs toxicity has a weak but significant impact on 12 months allograft functions, in a 90% confidence interval.

CMV, BKV, and AR episodes are conventional risk factors regarding allograft survival, however, in our cohort, those risk factors have been found no related to worse allograft functions, at 12 months posttransplant (28-30). The impact of donors' and recipients' BMI on allograft survival is controversial. Despite existing evidence of increased risk of allograft loss in obese pediatric kidney recipients, higher BMI has not been associated with allograft loss in adults. (31,32). Also, in our study, BMI did not correlate to allograft function. Recipient age had an inverse correlation to 1-year recipients survival and donors' age was correlated to 1-year allograft survival, as expected.

In conclusion, the main targets of transplanting a renal allograft are to provide a longer recipient survival and a prolonged healthy allograft survival. In this regard, it should be given that cost-benefit has less importance, be keep in mind unproven approaches such as using diltiazem in order to prevent CNIs toxicity may be harmful rather than improving allograft functions.

#### **Acknowledgements:**

*All authors declare that no conflict of interest and funding supports.*

**Ethical Approval:** *Ethical committee approval was obtained from "Scientific Research and Ethical Committee of The Yeni Yüzyıl University", (IRB:2020/06-475).*





#### **References**

1. Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;21:7(7):CD006750.
2. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs.* 2020;44(2):140-52.
3. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2326-33.
4. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(1):56-66.
5. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20(1):CD007893.
6. Tory R, Sachs-Barrable K, Hill JS, Wasan KM. Cyclosporine A and Rapamycin induce in vitro cholesteryl ester transfer protein activity, and suppress lipoprotein lipase activity in human plasma. *Int J Pharm.* 2008;358(1-2):219-23.
7. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, Navaneethan SD, Ramanathan V. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol.* 2018;48(6):472-81.
8. Weiner DA, Cutler SS, Klein MD. Efficacy and safety of sustained-release diltiazem in stable angina pectoris. D'Amico D, Tepper SJ. Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(6):1155-67.
9. Islam S, Masiakos P, Schnitzer JJ, Doody DP, Ryan DP. Diltiazem reduces pulmonary arterial pressures in recurrent pulmonary hypertension associated with pulmonary hypoplasia. *J Pediatr Surg.* 1999;34(5):712-4.
10. Choong CL, Wong HS, Lee FY, Lee CK, Kho JV, Lai YX, Vikneswaran T. Dose-Response Relationship Between Diltiazem and Tacrolimus and Its Safety in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2018;50(8):2515-20.
11. Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther.* 2006;109(1-2):137-61.
12. Steuber TD, Lee J, Holloway A, Andrus MR. Nondihydropyridine Calcium Channel Blockers for the Treatment of Proteinuria: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother.* 2019;53(10):1050-9.
13. Xue W, Song Y, Tian P, Ding X, Pan X, Yan H, et al. The effects of diltiazem in renal transplantation patients treated with cyclosporine A. *J Biomed Res.* 2010;24(4):317-23.
14. Azmandian J, Sohrevardi SM, Fazeli F, Sarrafzadeh F, Etminan A, Savari O, et al. Diltiazem Co-Treatment in Renal Transplant Patients Receiving Cyclosporine with Respect to Concentration at two Hours (C2). *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2011;7(1):3-6.
15. Hebert MF, Lam AY. Diltiazem increases tacrolimus concentrations. *Ann Pharmacother.* 1999;33(6):680-2.
16. McDonald SP, Russ GR. Associations between use of cyclosporine-sparing agents and outcome in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2002;61(6):2259-65.
17. Smith CL, Hampton EM, Pederson JA, Pennington LR, Bourne DW. Clinical and medicoeconomic impact of the cyclosporine-diltiazem interaction in renal transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 1994;14(4):471-81.
18. Ladefoged SD, Pedersen E, Hammer M, Rasmussen KC, Hansen FM, Andersen CB. Influence of diltiazem on renal function and rejection in renal allograft recipients receiving triple-drug immunosuppression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transpl.* 1994; 9(5): 543-7.
19. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;4(2):481-508. doi: 10.2215/CJN.04800908. PMID: 19218475.
20. Böttiger Y, Brattström C, Tydén G, Säwe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal

- transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(3):445-8.
21. Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E, Diethelm AG, Whelchel JD, Jones P. Cyclosporin in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. *Lancet.* 1986;2(8505):477-9.
22. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7(6):384-9.
23. Liu Y, Liu H, Shen Y, Chen Y, Cheng Y. Delayed Initiation of Tacrolimus Is Safe and Effective in Renal Transplant Recipients With Delayed and Slow Graft Function. *Transplant Proc.* 2018;50(8):2368-70.
24. Elzinga LW, Rosen S, Bennett WM. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic cyclosporine nephropathy: role of sodium intake. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(2):214-21.
25. Maluf DG, Dumur CI, Suh JL, Lee JK, Cathro EP, King AL, Gallon L, Brayman KL, Mas VR. Evaluation of molecular profiles in calcineurin inhibitor toxicity post-kidney transplant: input to chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant.* 2014;14(5):1152-63.
26. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus. *Eras. Transplantation.* 2016;100(8):1723-31.
27. Chrysostomou A, Walker RG, Russ GR, d'Apice AJ, Kincaid-Smith P, Mathew TH. Diltiazem in renal allograft recipients receiving cyclosporine. *Transplantation.* 1993;55(2):300-4.
28. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, Selgas R, Jiménez C. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrologia.* 2017;37(5):515-25.
29. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Negative Impact of CMV and BKV Infections on Kidney-Allograft Function at 1-Year Post-Transplantation: Can it Be Changed by Modifying Immunosuppression? *EBioMedicine.* 2018;34:2-3.
30. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim SJ, Kim DJ, Kim YG, Oh HY, Huh W. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res Clin Pract.* 2015;34(3):160-4.
31. Winnicki E, Dharmar M, Tancredi DJ, Nguyen S, Butani L. Effect of BMI on allograft function and survival in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1429-35.
32. Massarweh NN, Clayton JL, Mangum CA, Florman SS, Slakey DP. High body mass index and short- and long-term renal allograft survival in adults. *Transplantation.* 2005;80(10):1430-4.

## Sağlık Çalışanlarının Riskli Gebelikler Eğitimi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Effectiveness of Risky Pregnancies Education for Healthcare Professionals

Uğurcan SAYILI<sup>1</sup> , Çiğdem ÖZGÜR<sup>2</sup> , Öznur BULUT GAZANFER<sup>3</sup> , Abdullah SOLMAZ<sup>3,4</sup> 

- 1 Karaköprü İlçe Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye  
 2 Viranşehir İlçe Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye  
 3 Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Şanlıurfa, Türkiye  
 4 Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

## Öz.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı sağlık personellerinin riskli gebelikler konusunda bilgi düzeylerini belirlemek ve eğitim öncesi ile sonrası bilgi düzeylerinin karşılaştırılarak gerçekleştirilen eğitimin etkinliğini değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** Bu çalışma 2020 yılında Şanlıurfa'da, Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iş birliğinde gerçekleştirilen "Suriyeli Sığınmacı ve Türk Vatandaşı Kadınlarda Riskli Gebeliklerin Tanı ve Takibi" projesi kapsamında yürütülen bir eğitim müdahale çalışmasıydı. Çalışmanın evrenini Şanlıurfa'daki İlçe Sağlık Müdürlüklerinde çalışan 26 hekim ve 26 ebe/hemşire oluşturmaktaydı. Evreni oluşturan 52 sağlık personeli olmasına rağmen bu personellerin bir kısmı Covid-19 pandemisinde de görev aldığı için çalışma sonunda 41 sağlık personeline eğitim verildi. Katılımcılara eğitim öncesi ve sonrası anketler uygulandı. Eğitim öncesi ve sonrası bilgi düzeylerindeki değişim karşılaştırılarak eğitimin etkinliği değerlendirildi.

**Bulgular:** Katılımcıların %43,9'u (n:18) doktor, %41,5'i (n:17) ebe, %14,6'sı (n:6) hemşire olarak görev yapmaktaydı ve katılımcıların meslekteki tecrübe ortancası 2 yıldığı (min:3 ay- max:28 yıl). Çalışmamıza katılanların %31,7'si mesleki eğitimi boyunca riskli gebelik konusunda eğitim almadığını belirtti. Mezuniyeti sonrasında eğitim aldığını belirtenlerin oranı ise %12,2'di. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının %90,2'si (n:37) riskli gebeler için gebe sınıfı eğitiminin gerekliliğine katıldığını belirtti. Eğitim sonrasında otuz soru için de doğru cevap yüzdelerinde artış görüldü. Otuz sorudan 22'sinde doğru yanıtlarda %15-73 arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış (p<0.05); 8 soruda ise istatistiksel olarak anlamsız bulunsada da doğru yanıtlarda %10-15 arasında artış görülmektedir (p>0.05).

**Sonuç:** Bilgi düzeyinde 30 sorunun 22'sinde anlamlı düzeyde artış, 8'inde anlamlı olmayan artış bulundu. Bilgi düzeylerinde artış görüldüğü için eğitim müdahalesi etkili bulunmuştur. Gebe sınıfı eğitimlerini gerçekleştirecek birinci basamak sağlık ekiplerine yönelik verilecek eğitimlerle sağlık profesyonellerinin bilgi, beceri ve uygulamalarını geliştirmek mümkündür.

**Anahtar Kelimeler:** Riskli Gebelik; Eğitim, Etkinlik; Sağlık Çalışanı

## Abstract

**Background:** The aim of this study is to determine the knowledge level of healthcare professionals on risky pregnancies and to evaluate the effectiveness of the education by comparing the pre-and post-education knowledge levels.

**Materials and Methods:** This study was an educational intervention study carried out within the scope of "Diagnosis and Follow-up of Risky / High Risk Pregnancies of Women in Syrian and Host Communities" project in cooperation with the Şanlıurfa Provincial Health Directorate and the World Health Organization (WHO) in Şanlıurfa in 2020. The study population consisted of 26 physicians and 26 midwives / nurses working in the District Health Directorates in Şanlıurfa. Although the study population included 52 healthcare professionals, some of these also had a role in Covid-19 pandemic and 41 healthcare professionals were educated and pretest-posttest questionnaires were applied before and after education. The effectiveness of the education was evaluated by comparing knowledge levels of pretest-posttest.

**Results:** 43.9% (n:18) of the participants were doctors, 41.5% (n:17) were midwives and 14.6% (n:6) were nurses. The participants had 2 years of median professional experience (min:3 months-max 28 years). 31.7% of the participants in our study stated that they did not receive any education on risky pregnancies during their vocational education. The rate of those stating that they received education after graduated was 12.2%. 90.2% (n: 37) of the healthcare professionals participating in the study stated that Pregnant Classroom Education was necessary for women with risky pregnancy. In general, there was an increase in the percentage of correct answers in all questions. %15-73 increase in correct answers was found to be statistically significant in 22 questions (p<0.05) and statistically insignificant 10-15% increase in correct answers in 8 out of 30 questions was observed (p>0.05).

**Conclusion:** The significant increase was found in 22 of 30 questions and insignificant increase in 8 of 30 in knowledge level. Therefore, the education intervention was found to be effective. It is possible to improve the knowledge, skills and practices of healthcare professionals with the education to be given to primary health care teams who will carry out pregnancy class educations.

**Key words:** Risky Pregnancy, Education, Effectiveness, Healthcare Professional

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Uzm. Dr. Uğurcan Sayılı,  
Halk Sağlığı Uzmanı,

Karaköprü İlçe Sağlık Müdürlüğü,  
Atakent Mahallesi, Atatürk Blv. No:59,  
63320

Karaköprü/Şanlıurfa, TÜRKİYE

Tel: +90 531 844 6359  
+90 414 318 7342  
Fax: +90 414 351 94 47

e-mail: ugurcan.sayili@istanbul.edu.tr

**Geliş tarihi / Received:**  
10.10.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
04.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.808639

## Giriş

1978 yılında Alma-Ata'da gerçekleştirilen "Temel Sağlık Hizmetleri Birinci Konferansı"nda her ülkenin vermesi gereken en az bakım (minimal care) kavramında sekiz faaliyetten bahsedilmekte; bu faaliyetlerden birisi de "Ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması"dır (1). Günümüzden 40 yıl önce "Ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması" hizmetlerinin önemi ortaya konulsa da; halen Dünya'da her yıl 600,000'in üzerinde kadın, gebelik ve doğuma bağlı sorunlar sebebiyle hayatını kaybetmekte ve bu kayıpların birçoğu önlenemez nedenlere bağlı gerçekleşmektedir (2). Prenatal bakım ya da antenatal bakım olarak da adlandırılan doğum öncesi bakım (DÖB), bu ölümlerin azaltılmasında en önemli araçlardan biridir. DÖB, eğitilmiş bir sağlık çalışanı tarafından anne ve fetüsün gebelik süresince düzenli aralıklarla gerekli muayene ve önerilerle izlenmesidir (3).

Yetersiz DÖB'ün düşük doğum ağırlığı, prematürite, ölü doğum, erken ve geç neonatal ölüm riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4, 5). Ayrıca DÖB alan gebeler doğuma daha hazır olduklarını (6, 7), kendine güvenlerini ve daha rahat bir gebelik süreci geçirdiklerini (8), doğum sonrası kendi bakımları ve bebeğin bakımında daha az sorun yaşadıklarını (7) bildirmektedirler.

Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı "Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi"ne göre herhangi bir sorunu olmayan gebelere nitelikli en az dört izlem, belirli risk faktörleri olanların ise gereğinde izlem sayısının artırılması gerektiği belirtilmektedir (9).

Doğum öncesi bakımın niteliğini etkileyen faktörlerden biri de kadınların gebelik ve süreçleri hakkında bilgi düzeyleridir; bu sebeple DÖB'de gebelerin bilgilendirilmesine önem verilmelidir (8).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun yayımlandığı 2014/28 Sayılı "Gebe Bilgilendirme Sınıfı Genelgesi" ile gebelere sunulan bilgilendirme ve danışmanlık hizmetlerinde etkin hizmet sunumu ve tüm ülkede standardın sağlanması amaçlanmaktadır. Bu genelge ile doğum öncesi bakımın niteliği artırmak için gebe sınıfları açılarak, gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemlerine ilişkin bilgi sahibi olmaları ve bilinçli doğum yapmalarını sağlamak, yeni rolleri hakkında bilgi ve beceri kazandırmak amacıyla gebe bilgilendirme sınıfları açılması yolunda adımlar atılmıştır (10).

Türkiye'de anne ve bebek ölümleri giderek azalmakta olduğu bilinmektedir (11). Ancak anne ve bebek ölümlerinde geline bu düzeyden daha iyi sonuçlara ulaşmak gittikçe zorlaşmaktadır. Anne ve bebek ölümlerinde azalmayı gerçekleştirmek için sağlık kurumlarında altyapı ve teknik donanım eksikliklerinin giderilmesinin yanında hizmet sunan sağlık personelinin bilgi ve becerilerinin de üst düzeyde tutulması gerekmektedir (9). Sağlık çalışanlarının bilgi ve becerilerinin hastalarının sağlıkları ve sağlık davranışları ile ilişkisi bilinmektedir (12). Annelerin hem kendileri hem de

bebeklerinin bakımı için eğitim ve rehberlik gereksinimi olduğu; sağlık çalışanlarının da bu konuda sağlık eğitimi ve danışmanlığı verme rolü vardır (7). Sağlık personelleri eğitilmiş nitelik kazandırıldıkça gebe kadınları eğitebilir, motive edebilir ve onların sağlık destekçisi rolünü üstlenebilir. Gebe bilgilendirme sınıfları sayesinde de gebeler sağlık personelleriyle daha kolay iletişim kurabilir ve eğitilmiş sağlık personelleri gebeleri bilgi ve davranış yönünden destekleyebilirler.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre Türkiye'de gerçekleşen doğumların yaklaşık üçte ikisi yüksek risk kategorisine girmektedir. Bu yüksek risk faktörleri ise şunlardır: İlk doğum, gebenin <18 ya da >35 yaş olması, doğum aralığının 2 yıldan kısa olması, üçten fazla doğum yapmaktır (13).

Literatür taramamızda hem dünyada hem Türkiye'de sağlık çalışanlarının aşılama, emzirme konularında eğitimlerinin değerlendirildiği çalışmalar görüldü de (14, 15); sağlık çalışanlarına riskli gebelikler konusunda verilen eğitimlerin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı sağlık personellerinin riskli gebelikler konusunda bilgi düzeylerinin belirlenmesi ve eğitim öncesi-sonrası bilgi düzeylerinin karşılaştırılarak gerçekleştirilen eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

## Materyal ve Metod

### Çalışmanın Yeri ve Bilgileri

Bu çalışma 2020 yılında Şanlıurfa'da, Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iş birliğinde gerçekleştirilen "Suriyeli Sığınmacı ve Türk Vatandaşı Kadınlarda Riskli Gebeliklerin Tanı ve Takibi (Diagnosis and Follow-up of Risk/High Risk Pregnancies of Women in Syrian and Host Communities)" projesi kapsamında yürütülen bir eğitim müdahale çalışmasıydı.

Eğitimler öncesinde eğitim konuları, içeriği ve kapsamı ile bilgi düzeylerini ölçmek için uygulanacak anketlerin oluşturulması amacıyla bir Perinatoloji uzmanı, iki Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, bir Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, iki Halk Sağlığı Uzmanı, bir tabip, bir fizyoterapist, bir diyetisyen ve bir psikoloğun katıldığı üç adet toplantı düzenlendi. Eğitim materyallerinin hazırlanmasının ardından riskli gebelik eğitici eğitimi üç gün süreyle gerçekleştirildi. Eğitim programı ellişer dakikadan her gün altı konu olmak üzere riskli gebeliklerle ilgili on sekiz konuyu kapsamaktaydı. (Eğitim sunumları istek halinde yazarlardan talep edilebilir.)

Günlere göre eğitimde anlatılan konular: 1. gün: Gebelik Fizyolojisi, Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler, Gebelikte Tehlike İşaretleri, Bağışıklama, İlaç Kullanımı, Doğum Süreci, Doğum Ağrısıyla Başa Çıkma Yöntemleri, Doğum Algısı ve Doğum Korkusu, 2. gün: Doğuma Hazırlık, Lohusalık Dönemi Fizyolojik ve Psikolojik Değişiklikler, Loğusa izlem, Doğum Sonrası Bakım, İletişim ve Etkili Sunum Teknikleri, Gebelikte Beslenme, Gebelikte Egzersiz, 3. gün:



Riskli Gebelikler Algoritması, Gebelik Takibi, Rutin Tetkikler, Yeni doğanın İlk Bakımı, Aile Planlaması, Emzirme, Anne Sütü Önemi, Riskli Gebeliklerdir.

Riskli gebeliği olan gebelere eğitim vermek üzere, Şanlıurfa ilindeki 13 İlçe Sağlık Müdürlüğü'nün her birinden 1'i aktif 1'i yedek olmak üzere öncelikle ÇEKÜS biriminde görev alan sağlık çalışanlarından 2'şer hekim ve 2'şer ebe/hemşire belirlenerek çalışmaya katılmaya davet edildi. Evreni oluşturan 52 sağlık personeli olmasına rağmen bu personellerin bir kısmı Covid-19 pandemisinde de görev aldığı için çalışma sonunda 41 sağlık personeline eğitim verildi ve eğitim öncesi-sonrası anketler uygulandı. Bilgi düzeylerini değerlendirmek üzere uygulanan anket soruları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Eğitimi tamamlayan sağlık personelleri projenin devamında riskli gebeliği olan gebelere eğitimler düzenleyecektir.

Bu çalışmanın yürütülmesi için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.07.2020 tarih ve 13 no'lu oturumda HRU/20.13.13 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden aydınlatılmış onam formu alındı.

#### Değişkenler ve Anketler

Veriler, veri toplama formu aracılığıyla öz bildirim tekniği kullanılarak toplanmıştır. Veri toplama formu; demografik özellikler (cinsiyet, yaş), sağlık mesleği ile özellikleri (görevi, sağlıkla ilgili son öğrenim düzeyi, sağlık profesyoneli olarak çalıştığı süre, sağlık mesleği boyunca riskli gebelik eğitimi alma, mezuniyeti sonrasında riskli gebelik eğitimi alma), eğitim hakkındaki düşüncelerini (riskli gebeler için gebelik sınıfı gerekliliğini düşünme, tekrar riskli gebelikler eğitimine katılma isteği, eğitime verilen puan) içeren sorular ve riskli gebelikler konusunda bilgi düzeylerinin ölçüldüğü 30 sorudan oluşmaktaydı.

#### İstatistiksel Yöntem

Verilerin değerlendirilmesi ve analizi için IBM SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%); sayısal değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük) değer ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirirken değişim katsayısı, histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Bağımlı iki gruptan elde edilen kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mc-Nemar testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kabul edildi.

#### Bulgular

Çalışmamıza katılan 41 sağlık çalışanının %85,4'ü (n:35) kadın olup yaş ortalaması  $29.78 \pm 6.86$ ; en küçük 23 yaş, en büyük 49 yaştı.

Katılımcıların %43,9'u (n:18) doktor, %41,5'i (n:17) ebe, %14,6'sı (n:6) hemşire olarak görev yapmaktaydı ve %85,4'ü lisans derecesine sahipti. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının meslekteki tecrübe ortancası 2 yıl olup en

küçük değer 3 ay en büyük değer 28 yıldır.

Tablo 1. Çalışmada uygulanan riskli gebelikler eğitici eğitimi değerlendirme anketi soruları

Soru 1	Endorfin hormonu doğum ağrısına sebep olur.
Soru 2	Gebeye doğumda hareket özgürlüğü sağlamak doğumu kolaylaştırır.
Soru 3	Doğumda vajende olan yaralanmalar lohusalıkta idrar yolu enfeksiyonunu artırmaktadır.
Soru 4	Doğum sırasında ayakta durma doğum ağrısını artırır.
Soru 5	Doğumda litotomi pozisyonu derin ven trombozunu artırır.
Soru 6	Doğum sonu kanamada öncelikle misoprostol uygulanmalıdır.
Soru 7	Lohusalık döneminde kanama azaldıktan sonra tekrar loşi rubra gelmesi normaldir.
Soru 8	Gebelikte diyabet geçiren lohusalara 6.haftada OGTT yapılmalıdır.
Soru 9	Gebelikte Down Sendromu taramasında önce ikili test sonrasında üçlü test yapılır
Soru 10	Gebelikte hipertansiyon tanısı için eşik değer 130/90 mm Hg'dir
Soru 11	NST takibine normal seyirli gebeliklerde 35. Haftada başlanmalıdır.
Soru 12	Gebelikte ilk trimesterde TSH düzeyleri fizyolojik olarak düşmektedir.
Soru 13	CRP yüksekliği halinde gebelikte hızlı bir şekilde ileri tetkik yapılmalıdır.
Soru 14	Tüm gebelerde vitamin B12 düzeyi bakılmalı ve tedavi edilmelidir.
Soru 15	Mevsimsel grip aşısı tüm gebelere önerilmelidir.
Soru 16	Gebede diastolik üfürüm fizyolojik olarak duyulabilir.
Soru 17	Gebelikte tam kan sayımında beyaz küre artışı 25-40 bin e kadar ulaşabilir.
Soru 18	Gebelikte fizyolojik proteinüri olabilir.
Soru 19	Canlı aşılardan emzirme döneminde kontrendikedir.
Soru 20	HBV aşısı uygulanması gelişmekte olan fetüs açısından risk oluşturmamaktadır.
Soru 21	Glikozüri gebelikte bir tehlike işareti olarak değerlendirilmelidir.
Soru 22	Kötü obstetrik öyküsü olanlar perinatolojiye yönlendirilmelidir.
Soru 23	35 yaş üstü her gebelik riskli gebelikti.
Soru 24	Gebelik takibinde hemogram ve idrar tahlili sadece ilk 2 izlemde bakılır.
Soru 25	Gebeliğin 16-20. haftalarında üçlü/dörtlü test önerilir.
Soru 26	Gebelikten korunmada, OKS içilmesi 1 gün unutulduğunda yeni kutuya başlanmalıdır.
Soru 27	RIA'yı emziren kadınlar kullanabilir.
Soru 28	Bebek her istediğinde emzirilmelidir.
Soru 29	Kolostrum, enfeksiyon ve alerjiden koruyan antikorlar içerir.
Soru 30	Sağılan anne sütü dondurmadan en fazla 3 gün saklanabilir.

Çalışmamıza katılanların %31,7'si mesleki eğitimi boyunca riskli gebelik konusunda eğitim almadığını belirtti. Mezuniyeti sonrasında eğitim aldığını belirtenlerin oranı ise %12,2'yd. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının %90,2'si (n:37) riskli gebeler için Gebe Sınıfı Eğitiminin gerekliliğine katıldığını belirtirken, %7,4'ü (n:3) katılmadığını, %2,4'ü (n:1) kararsız olduğunu belirtmişti.

Eğitici eğitimi sonrasında, katılımcıların %78,0'i (n:32) ilediride tekrar riskli gebelikler eğitimine katılmak istediğini, %14,6'sı (n:6) katılmak istemediğini, %7,4'ü (n:3) katılma isteğinde kararsız olduğunu belirtti.

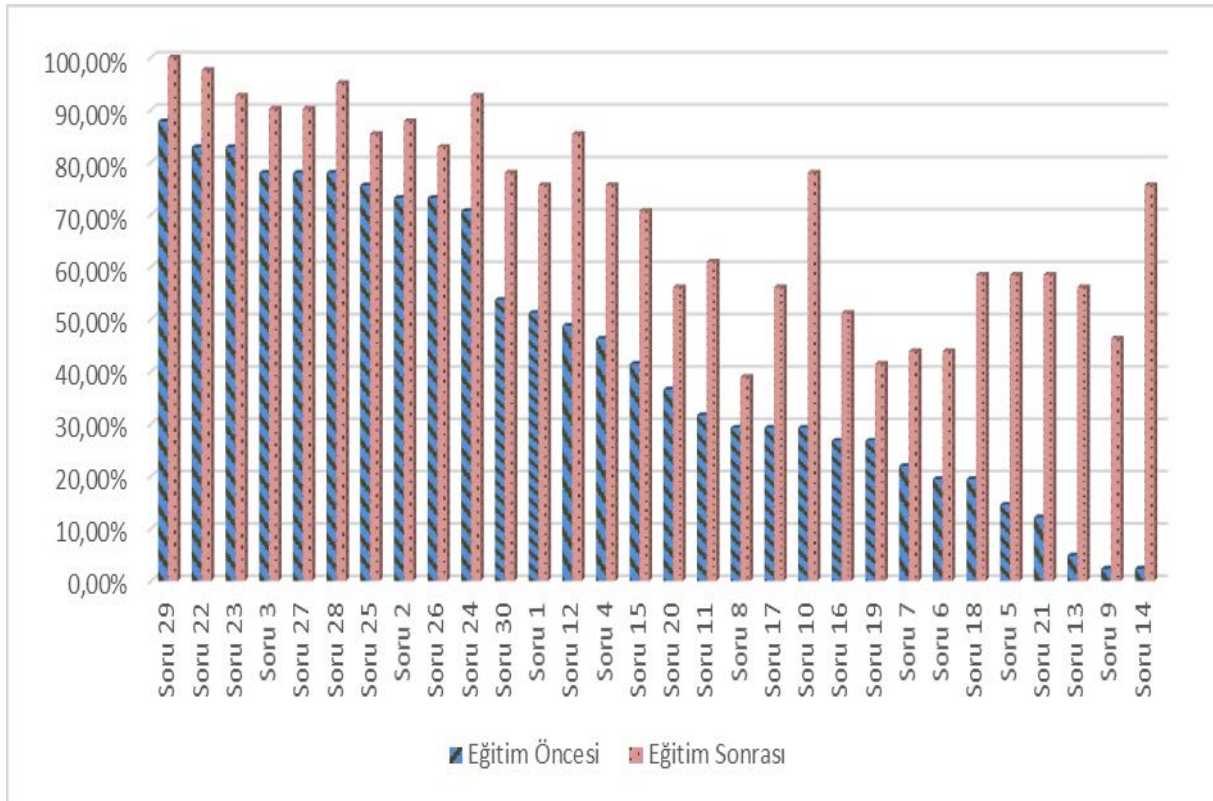
Eğitici eğitimi sonrasında, katılımcılar yapılan eğitime 10 üzerinden ortalama  $7.83 \pm 1,50$  puan verdi.

Tablo 2. Eğitime katılan sağlık çalışanlarının özellikleri ve eğitim hakkındaki düşünceleri

Görevi	n	%
Doktor	18	43.9
Ebe	17	41.5
Hemşire	6	14.6
Cinsiyet		
Kadın	35	85.4
Erkek	6	14.6
<b>Yaş (ort±std), Ortanca(En küçük-En büyük)</b>		
29.78±6.86	27(23-49)	
<b>Sağlıkla ilgili en son öğrenim durumu</b>		
Lise	2	4.8
Ön lisans	4	9.8
Lisans	35	85.4
<b>Sağlık profesyoneli olarak çalışma süresi (ay) (ort±std), Ortanca (En Küçük-En büyük)</b>		
73.44±93.43	24(3-336)	
<b>Sağlık mesleği eğitimi boyunca riskli gebelik konusunda eğitim alma</b>		
Evet	28	68.3
Hayır	13	31.7
<b>Mezuniyet sonrası riskli gebelik konusunda eğitim alma</b>		
Evet	5	12.2
Hayır	36	87.8
<b>Riskli Gebeler için Gebe Sınıfı Eğitimi Gerekliliği Hakkındaki Düşüncesi</b>		
Evet	37	90.2
Hayır	3	7.4
Kararsızım	1	2.4
<b>İleride tekrar riskli gebelik eğitimine katılım isteği</b>		
Evet	32	78.0
Hayır	6	14.6
Kararsızım	3	7.4
<b>Yapılan eğitimi puanlama (ort±std), Ortanca (En Küçük-En büyük)</b>		
7.83±1.50	8(5-10)	

Tablo 3. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının eğitim öncesi ve eğitim sonrası riskli gebelikler konusu üzerine bilgi düzeyleri ve değişimi

	Eğitim Öncesi			Eğitim Sonrası			p değeri
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	
<b>Aşağıdaki sorularda "Katılıyorum" seçeneği Doğru Cevaptır.</b>							
Soru 2	73.2%	14.6%	12.2%	87.8%	9.8%	2.4%	0.109
Soru 3	78%	14.6%	7.3%	90.2%	2.4%	7.3%	0.125
Soru 5	14.6%	41.5%	43.9%	58.5%	26.8%	14.6%	<0.001
Soru 8	29.3%	36.6%	34.1%	39%	46.3%	14.6%	0.481
Soru 12	48.8%	7.3%	43.9%	85.4%	12.2%	2.4%	0.003
Soru 15	41.5%	31.7%	26.8%	70.7%	24.4%	4.9%	0.023
Soru 17	29.3%	22%	48.8%	56.1%	22%	22%	0.013
Soru 20	36.6%	22.0%	41.5%	56.1%	34.1%	9.8%	0.021
Soru 22	82.9%	4.9%	12.2%	97.6%	0%	2.4%	0.031
Soru 23	82.9%	7.3%	9.8%	92.7%	7.3%	0%	0.219
Soru 25	75.6%	7.3%	17.1%	85.4%	7.3%	7.3%	0.344
Soru 27	78%	9.8%	12.2%	90.2%	4.9%	4.9%	0.180
Soru 28	78%	17.1%	4.9%	95.1%	4.9%	0%	0.016
Soru 29	87.8%	7.3%	4.9%	100%	0%	0%	<0.001
Soru 30	53.7%	24.4%	22.0%	78.0%	19.5%	2.4%	0.021
<b>Aşağıdaki sorularda "Katılmıyorum" seçeneği Doğru Cevaptır.</b>							
Soru 1	7.3%	51.2%	41.5%	19.5%	75.6%	4.9%	0.002
Soru 4	19.5%	46.3%	34.1%	17.1%	75.6%	7.3%	0.004
Soru 6	19.5%	19.5%	61%	22%	43.9%	34.1%	0.021
Soru 7	26.8%	22%	51.2%	34.1%	43.9%	22%	0.049
Soru 9	90.2%	2.4%	7.3%	51.2%	46.3%	2.4%	<0.001
Soru 10	61%	29.3%	9.8%	19.5%	78%	2.4%	<0.001
Soru 11	36.6%	31.7%	31.7%	29.3%	61%	9.8%	0.002
Soru 13	73.2%	4.9%	22%	43.9%	56.1%	0%	<0.001
Soru 14	85.4%	2.4%	12.2%	22%	75.6%	2.4%	<0.001
Soru 16	29.3%	26.8%	43.9%	36.6%	51.2%	12.2%	0.021
Soru 18	48.8%	19.5%	31.7%	39%	58.5%	2.4%	<0.001
Soru 19	53.7%	26.8%	19.5%	53.7%	41.5%	4.9%	0.180
Soru 21	73.2%	12.2%	14.6%	39%	58.5%	2.4%	<0.001
Soru 24	9.8%	70.7%	19.5%	4.9%	92.7%	2.4%	0.022
Soru 26	9.8%	73.2%	17.1%	7.3%	82.9%	9.8%	0.289



**Şekil 1.** Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının eğitim öncesi ve eğitim sonrası riskli gebelikler konusu üzerine bilgi düzeyleri ve değişimi

Tablo 3 ve Şekil 1'de katılımcıların bilgi düzeylerini ölçen sorulara eğitim öncesi ve sonrası verilen cevaplarının yüzdesi gösterilmektedir. Eğitim sonrasında otuz soru için de doğru cevap yüzdelerinde artış görülmektedir. Otuz sorudan 22'sinde doğru yanıtlarda %15-73 arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış ( $p < 0.05$ ); 8 soruda ise istatistiksel olarak anlamsız bulunsa da doğru yanıtlarda %10-15 arasında artış görülmektedir ( $p > 0.05$ ).

### Tartışma

Bu çalışma Türkiye'nin sosyoekonomik durumu görece düşük bir şehri olan Şanlıurfa'da yapılmıştır. Alptekin ve Koruk, Şanlıurfa'da gerçekleştirdiği çalışmada gebeliklerin %54.7'sinin plansız olduğu ve gebelerin %45.3'ünün gebeliğe bağlı en az bir sağlık sorunu olduğunu bildirmektedir (16). Bucak ve ark. Şanlıurfa'da yaptıkları çalışmada gebelerin %28.8'inde düşük öyküsü, %8.2'sinde ölü doğum öyküsü, %73.3'ünde 19 yaş altı doğum öyküsü, %62.8'sinde iki yıldan kısa aralıkla gerçekleşen doğum öyküsü olduğunu bildirmektedir (17). TNSA 2018 çalışmasında da Türkiye'de gerçekleşen doğumlarda annelerin üçte ikisinin yüksek risk faktörlerinden birini taşıdığı bildirilmektedir (13). Kurçer ve ark. Şanlıurfa'da hem gebelerin hem de bebeklerin aşı oranlarının düşük olduğunu göstermiştir (18). Güner ve Koruk'un Şanlıurfa'da gerçekleştirdiği çalışmada ilk 6 ay sadece anne sütü verme oranının %26.5 olarak çok düşük düzeyde olduğu bildirilmektedir (19). Benzer sosyo-

kültürel toplumlarda yapılan çalışmalarda da gebelerin gebelik süreci hakkında bilgi düzeylerinin düşük olduğu görülmektedir (20). Bu çalışmalar Şanlıurfa ilinde gebelerin riskli gebelikler ve gebelik süreci hakkında eğitim ve yardıma ihtiyaç duyduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamıza katılan sağlık çalışanlarının %90,2'si riskli gebeliği olan kadınlar için gebelik eğitiminin gerekli olduğunu düşündüğünü bildirmiştir.

Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı "Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi"nde herhangi bir riski olmayan gebelerin nitelikli en az dört bakım alması, herhangi bir risk faktörü olanların ise saptanan riske göre uzman görüşü alınarak izlem sayısının artırılması gerektiği bildirilmektedir (9). Özsoy ve ark. yaptıkları çalışmada gebelerin ortalama 10 izlemi yapılmasına karşın sadece %4.1'inin antenatal bakımları sırasında emzirme konusunda eğitim aldıklarını bildirmiştir (15). Joshi ve ark. çalışmalarında gebelerin kolostrom hakkında kısmen bilgi sahibi olduklarını ve bilgi düzeylerinin daha da artırabileceğini bildirmektedir (21). Benzer bulgular preeklampsi gibi gebelikte risk ortaya çıkarabilecek durumlar için de gösterilmiştir (22). Mouzan ve ark. personel eğitimleri ve topluma yönelik sağlık eğitimleri yoluyla hem bilgi düzeylerinin hem de aşı yaptırma oranlarının arttığını bildirmektedir (23). Prekonsepsiyonel müdahaleler yoluyla ek ilaç kullanımı (Demir, folik asit), aşılama, obezite kontrolü, diabet yönetimi, tetkik yaptırma konusunda uyumun arttığı bildirilmektedir (24). Bu bilgiler, gebelerin bilgi düzeylerinin yükseltilmesi ve daha iyi sağlık

çıktıkları elde edebilmek için, nitelikli sağlık personellerinin rehberliğine ihtiyaç duyduklarını göstermektedir.

Broughton ve ark. çalışmasında sağlık çalışanlarının üçte birinin aşılardan etkinliği ve güvenliğine inanmadığını bildirmektedir (25). Bu çalışmada sağlık çalışanlarının yaklaşık yarısı aşılarla ilişkin sorulara eğitim öncesinde doğru yanıt vermişti ve eğitim sonrası bilgi düzeylerinde artış görüldü. Elitok ve ark. çalışmalarında sağlık çalışanlarının %50'sinin D vitamini, %6'sının ise Bakanlığın önerilerine uygun dozda D vitamini önerdiğini göstermiştir (26). Sağlık Bakanlığının yürürlükte olan programlarına rağmen sağlık çalışanlarının öneri oranlarının düşük olduğu görülmektedir. Bu sebeple sağlık çalışanlarının bilgi ve becerilerinin geliştirilmesi ve stratejilere uyumunu artırmak amacıyla eğitim programlarının düzenlenmesi çok büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada sağlık personellerinin anne sütü ve bebeğin beslenmesi ile ilgili sorulara eğitim öncesinde %70 civarında doğru cevaplar verseler de eğitimle bilgi düzeylerinin daha da yükseldiğini göstermektedir. Vishram ve ark. çalışmalarında eğitim almış sağlık personellerinin gebelere önerilerde bulunmaya daha yatkın ve kendilerinden daha emin olduklarını bildirmiştir (14). Malta ve ark. gerçekleştirdikleri eğitimsel müdahale çalışmasında eğitim alan sağlık çalışanlarının fiziksel egzersiz ve beslenme hakkında bilgi düzeylerinin eğitim almayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (12). Heyes ve ark. çalışmasında birçok sağlık personelinin mesleklerine başladıktan sonra doğum öncesi bakım hakkında eğitim almadığını belirtmektedir (27). Bizim çalışmamızda da sağlık çalışanlarının %87,8'i mezuniyetleri sonrasında riskli gebelikler konusunda eğitim almadığını belirtmekteydi. Sağlık çalışanlarının riskli gebelikler ve gebelik konularında bilgi düzeylerinin düşük olması, iyi gebelik çıktılarının elde edilmesi ve gebelere iyi bir doğum öncesi bakım sunulmasının önünde büyük bir engeldir.

Bu çalışmada yapılan eğitim müdahalesiyle sağlık çalışanlarının riskli gebelikler konusunda 30 sorudan 22'sinde bilgi düzeylerinin % 15-73 arasında anlamlı düzeyde arttığı; diğer 8 soruda ise anlamlı olmasa da %10-15 arasında artış gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle gerçekleştirilen eğitim müdahalesi etkili bulunmuştur. Çalışmamıza katılan sağlık çalışanlarının %78,0'i ileride tekrar riskli gebelik eğitimine katılmak istediğini belirtmekteydi. Yapılan eğitime verilen ortalama puan  $7.83 \pm 1.50$  olup eğitimin faydalı olduğunu düşündükleri yönünde değerlendirilebilir.

Yüz yüze yapılan eğitimlerde zaman sorunu yaşanması, toplu eğitimleri engelleyebilecek (Covid-19 vb. pandemiler) durumlar göz önüne alınarak farklı sağlık ve hizmet içi eğitim modelleri de kurgulanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bilgi iletişim teknolojilerindeki gelişmeler ve bireyin öğrenmeye hazır olduğu zaman web ortamındaki bilgiye defalarca ulaşma olasılığı ve web ortamında yapılan eğitimlerin klasik eğitimlere göre daha düşük maliyetli olması gibi özellikler sebebiyle internet üzerinden eğitim modelleri

de başarılı bir şekilde kullanılabilir (28).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, çalışma Şanlıurfa ilinde 13 İlçe Sağlık Müdürlüğünde çalışan 41 sağlık çalışanı ile katılım gönüllülüğü esasına göre yapılmıştır; katılımcıların neredeyse tamamı İlçe Sağlık Müdürlüklerinin Çocuk, Kadın, Ergen ve Üreme sağlığı biriminde çalışmaktaydı ve bu nedenle bilgi düzeyleri normalden yüksek olabilir. İkinci bir sınırlılık olarak çalışmamızda örneklem büyüklüğü hesaplanmadı ve örneklem seçilmedi; bu sebeple çalışma tüm sağlık çalışanlarına veya Şanlıurfa iline genellenemez. Üçüncü bir sınırlılık olarak da çalışma 41 sağlık çalışanı üzerinde yapıldığı için bazı sorularda bilgi düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı; bu katılımcı sayısına bağlı olarak çalışmanın gücünün düşük olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak eğitim sonrasında 30 sorudan 22'sinde bilgi düzeyinde %15-73 arasında anlamlı artış ve 8 soruda ise %10-15 arasında anlamlı olmayan artış görülmektedir. Bilgi düzeylerinde artış görüldüğü için gerçekleştirilen eğitim müdahalesi etkili bulunmuştur. Gebe sınıfı eğitimlerini gerçekleştirecek birinci basamak sağlık ekiplerine yönelik verilecek eğitimlerle sağlık profesyonellerinin bilgi, beceri ve uygulamalarını geliştirmek mümkündür. Ayrıca bu sonuçlarımız, mevcut çalışmanın bir parçası olduğu daha büyük bir araştırma projesinde faydalı olacaktır. Çalışmamızın bir sonraki adımında eğitim verdiğimiz sağlık personelleri aracılığıyla İlçe Sağlık Müdürlükleri bünyesinde oluşturulan gebe bilgilendirme sınıflarında öncelikle riskli gebelikli olanlara eğitimler verilecektir.

### Açıklamalar

**Çıkar çatışması beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal destek:** Bu çalışma "Suriyeli Sığınmacı ve Türk Vatandaşı Kadınlarda Riskli Gebeliklerin Tanı ve Takibi (Diagnosis and Follow-up of Risk/High Risk Pregnancies of Women in Syrian and Host Communities)" projesinin bir parçası olarak DFC sözleşmesi kapsamında (Proje Numarası: 202498071) DSÖ iş birliği ile finanse edilmiştir.

**Etik kurul onayı:** Bu çalışmanın yürütülmesi için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.07.2020 tarih ve 13 no'lu oturumda HRU/20.13.13 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

### Kaynaklar

1. Öztekin Z. Temel Sağlık Hizmetleri 1978-2018. Trakya Üniversitesi Matbaası: Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (HASUDER); 2018.
2. Kurt AK, Set T, Ateş E. Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri ile Gebelik Tanısı ve Takibi Arasındaki İlişki. Eurasian Journal of Family Medicine 2019;8(4):175-81.
3. Sönmez Y. Doğum öncesi bakım hizmetleri. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2007;16(1):9-12.
4. Ashraf-Ganjoei T, Mirzaei F, Anari-Dokht F. Relationship between prenatal care and the outcome of pregnancy in low-risk pregnancies. Open J Obstet Gynecol 2011;1(3):109-12.
5. Partridge S, Balayla J, Holcroft CA, Abenhaim HA. Inadequate prenatal care utilization and risks of infant mortality and poor birth outcome:







- a retrospective analysis of 28,729,765 US deliveries over 8 years. American journal of perinatology 2012;29(10):787-94.
6. Mete S, Çiçek Ö, Aluş Tokat M, Çamlıbel M, Uludağ E. Doğuma Hazırlık Sınıflarının Doğum Korkusu, Doğum Tercihi ve Doğuma Hazır Oluşluğa Etkisi. Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri 2017;9(3):201-6.
7. Altuntuğ K, Emel E. Sağlık eğitiminin annelerin taburculuğa hazır oluş, doğum sonu güçlük yaşama ve yaşam kalitesine etkisi. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2013;15(2):45-56.
8. Akin B, Çeber Turfan E. Doğuma Hazırlık Eğitimi Alan ve Almayan Gebelerin Doğumdan Memnuniyetlerinin Değerlendirilmesi. Uluslararası Hakemli Kadın Hastalıkları ve Anne Çocuk Sağlığı Dergisi 2016(8):1-16.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. Ankara. 2014.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı 2014/28 Sayılı "Gebe Bilgilendirme Sınıfı Genelgesi" Erişim yeri: <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Ek-lenti/12616,20140925-85-hskdan-gebe-bilgilendirme-sinifi-hakkinda-genelge-2014-28pdf.pdf?0> Erişim tarihi: 15.08.202.
11. Köksal SS, Sipahioğlu NT, Yurtsever E, Vehid S. Comparison of Turkey and European Countries According to Basic Health Indicators. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care 2016;10(4):205-12.
12. Malta MB, Carvalhaes MadBL, Takito MY, Tonete VLP, Barros AJ, de Lima Parada CMG, et al. Educational intervention regarding diet and physical activity for pregnant women: changes in knowledge and practices among health professionals. BMC pregnancy and childbirth 2016;16(1):1-9.
13. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018). Ankara:2018.
14. Vishram B, Letley L, Jan Van Hoek A, Silverton L, Donovan H, Adams C, et al. Vaccination in pregnancy: attitudes of nurses, midwives and health visitors in England. Human vaccines & immunotherapeutics 2018;14(1):179-88.
15. Gökdemirel SÖ, Bozkurt G, Karanisoğlu H. Antenatal İzlemler Sırasında Gebelere Emzirme Eğitimi Verilme Durumu. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2011;20(2):66-9.
16. Alptekin PÇ, Koruk F. Şanlıurfa'da Gebe Kadınların İlaç Kullanım Alışkanlıkları ve Etkileyen Faktörler. Journal of Harran University Medical Faculty 2020;17(1):28-32.
17. Bucak FK, Özcanarlan F, Demir M. Şanlıurfa kadın hastalıkları ve doğum hastanesine başvuran gebelerde anemi sıklığı ve ilişkili faktörler. Sağlık Akademisyenleri Dergisi 2017;4(2):103-9.
18. Kurçer MA, Şimşek Z, Solmaz A, Dedeoğlu Y, Gülel R. Şanlıurfa Harrankapı Sağlık Ocağı Bölgesi'nde 0-2 yaş çocuk ve gebelerde aşılanma oranları ve aşılanmada sorunlar. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;2(2):10-5.
19. Güner Ö, Koruk F. Şanlıurfa'da 0-6 aylık bebeklerin sadece anne sütü alma durumları ve etkileyen faktörler. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2019;16(1):111-6.
20. Al Otaiby T, Jradi H, Bawazir A. Antenatal Education: An Assessment of Pregnant Women Knowledge and Preferences in Saudi Arabia, Women's Heal. Care 2013;2(4):1000139.
21. Joshi SK, Barakoti B, Lamsal S. Colostrum feeding: knowledge, attitude and practice in pregnant women in a teaching hospital in Nepal. WebmedCentral:International Journal of Medicine and Molecular Medicine 2012;3(8):WMC003601.
22. Fondjo LA, Boamah VE, Fierti A, Gyesei D, Owiredo E-W. Knowledge of preeclampsia and its associated factors among pregnant women: a possible link to reduce related adverse outcomes. BMC pregnancy and childbirth 2019;19(1):456.
23. Mouzoon ME, Munoz FM, Greisinger AJ, Brehm BJ, Wehmanen OA, Smith FA, et al. Improving influenza immunization in pregnant women and healthcare workers. The American journal of managed care 2010;16(3):209-16.
24. Dunlop AL, Jack B, Frey K. National recommendations for preconception care: the essential role of the family physician. The Journal of

the American Board of Family Medicine 2007;20(1):81-4.

25. Broughton DE, Beigi RH, Switzer GE, Raker CA, Anderson BL. Obstetric health care workers' attitudes and beliefs regarding influenza vaccination in pregnancy. Obstetrics & Gynecology 2009;114(5):981-7.
26. Elitok GK, Bülbül L, Evci M, Zübarioğlu U, Toraman T, Acar DB, et al. Sağlık çalışanlarının annelere D vitamini desteği ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Şişli Etfal Tıp Bülteni 2017;51(1):48-55.
27. Heyes T, Long S, Mathers N. Preconception care: practice and beliefs of primary care workers. Family Practice 2004;21(1):22-7.
28. Demir Y, Gözüm S. Sağlık eğitiminde yeni yönelimler; web destekli sağlık eğitimi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi 2011;4(4):196-203.

## Telogen Effluvium Tanılı Hastaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of Patients with The Diagnosis of Telogen Effluvium

Dursun ÇADIRCI<sup>1</sup> , Nuray KIVANÇ TERZİ<sup>1</sup> , Ezgi DENİZLİ<sup>1</sup> ,  
Elif İpek KAPTAN<sup>1</sup> , Hasan KARATAŞ<sup>1</sup> , Şenay KOÇAKOĞLU<sup>1</sup> 

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

## Öz.

**Amaç:** Saç dökülmesi etiyolojisinde, genetik faktörlerin yanı sıra, vitamin eksiklikleri, hormonal ve çevresel nedenler yer alır. Literatürde kadınlarda en sık saç dökülmesi nedeninin telogen effluvium (TE) olduğu bildirilmektedir. Bu araştırmadaki amacımız; hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin TE etiyolojisindeki olası ilişkisini araştırmaktır.

**Materyal ve metod:** Bu çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne Temmuz - Aralık 2019 tarihleri arasında yaygın saç kaybı şikâyeti ile başvuran hastaların geriye dönük taranması ile gerçekleştirilmiştir. TE tanısı alan 213 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait laboratuvar tetkiklerinden, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit, vitamin B12, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4, hemoglobin (Hb) gibi parametrelerin TE ile ilişkisi incelenmiştir.

**Bulgular:** TE tanısıyla çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (%92). Hastaların %54'ünde ferritin, %42'sinde demir ve %1'inde B12 eksikliği mevcuttu. Anemi görülme oranı %16 idi ve aneminin en sık sebebi demir eksikliğiydi. Hastaların %4'ünde TSH yüksekliği, %1'inde ise T4 düşüklüğü saptandı. Hastaların hiçbirinde düşük folat düzeyi saptanmazken, %5'inde yüksek olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Yaygın saç kaybı şikâyeti ile başvuran hastalarda demir eksikliği anemisinin araştırılması, tiroid fonksiyon testlerinin ve vitamin değerlerinin kontrolü önemlidir. Bu çalışma, saç dökülmesi ile serum demiri ve ferritin düşüklüğünün ilişkili olabileceğini göstermektedir. Demir eksikliğini düzeltilmesinin saç dökülmesini durdurduğu yönündeki veriler yetersiz olmakla beraber, uygun tedavi hastanın kliniğine göre hekimi tarafından belirlenmelidir. Çalışmamızın, saç dökülmesi şikâyeti ile başvuran hastalarda tanı ve tedavi aşamasında laboratuvar testlerinin rutin olarak kullanılması gerekliliğine dikkat çekmesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Diffüz alopesi, Etiyoloji, Saç kaybı, Telogen effluvium

## Abstract

**Background:** Besides genetic factors, vitamin deficiencies, hormonal and environmental causes are included in hair loss etiology. In the literature, telogen effluvium (TE) is reported to be the most common cause of hair loss in women. Our aim in this research; to investigate possible relationships of hematological and biochemical parameters in TE etiology.

**Materials and Methods:** This study was carried out by retrospective screening of patients who applied to Harran University Faculty of Medicine Dermatology Outpatient Clinic between July and December 2019 with the complaint of diffuse hair loss. A total of 213 patients diagnosed with TE were included in the study. From the laboratory tests of the patients, the relationship of serum iron, iron binding capacity, ferritin, folic acid, vitamin B12, thyroid stimulating hormone (TSH), free T4 and hemoglobin (Hb) with TE have been investigated.

**Results:** The majority of patients included in the study with the diagnosis of TE were women (92%). 54% of patients had ferritin deficiency, 42% of had iron deficiency and 1% of had B12 deficiency. The rate of anemia was 16%, and the most common cause of anemia was iron deficiency. TSH elevation was found in 4% of the patients and low T4 in 1%. While low folate level was not found in any of the patients, it was detected high in 5% of the patients.

**Conclusion:** Investigation of iron deficiency anemia, control of thyroid function tests and vitamin values are important in patients presenting with diffuse hair loss. This study shows that hair loss may be associated with low serum iron and ferritin. Although the data that the correction of iron deficiency stops hair loss is insufficient, proper treatment should be determined by the physician according to the patient's clinic. We think that this study is important in terms of drawing attention to the necessity of routine use of laboratory tests in the diagnosis and treatment stages of patients who apply with hair loss.

**Key words:** Diffuse alopecia, Etiology, Hair loss, Telogen effluvium

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Dursun ÇADIRCI

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı,  
Şanlıurfa, Türkiye  
Tel: 04143444004 - 04143444000  
Tel: 05054850090

e mail: drdcadirci@harran.edu.tr

**Geliş tarihi / Received:**  
19.11.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
09.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.827111



## Giriş

Saç dökülmesi etiyolojisi, önlenemeyen genetik faktörlerin yanı sıra, hormonal nedenler, vitamin eksiklikleri ve çevresel nedenlerden oluşur. Saç kaybı, her geçen gün daha da artan önemli bir kozmetik sorun olarak görülmekte ve hastaların bu nedenle kliniklere başvurma sayıları artmaktadır (1, 2). Bu sorunun çözümü olarak da birçok ruhsatlı/ruhsatsız saç ekim merkezleri, alternatif tıp merkezleri bulunmakta ve bunlar hastalara önemli ekonomik külfetler oluşturmaktadır.

Çalışmalar kadınlarda görülen en sık saç dökülmesi nedeninin telogen effluvium (TE) olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmalar, saç kaybına en sık neden olan faktörleri ferritin düşüklüğü, B12 vitamini eksikliği ve tiroid fonksiyon bozuklukları olarak sıralamışlardır (3, 4).

Dünyada en sık görülen besinsel eksiklik, demir eksikliğidir (5). Demir eksikliğinin vücutta meydana getirdiği birçok problemde bir tanesi de saç dökülmesidir (3). Hatta bu hastalığın etiyolojisinde en çok suçlanan faktörlerden biri olarak değerlendirilebilir (6, 7). Hipertiroidide %55'lere, hipotiroidide ise %33'lere varan oranlarda saç dökülmesi şikâyeti görülebilmektedir (8-10). B12 vitamini nükleik asit sentezine katılmakta ve eksikliğinde pernisiyöz anemi oluşmaktadır. TE ile B12 vitamini arasındaki ilişki kesin olarak gösterilememekle birlikte, eksikliğinde saçta beyazlama ve dökülme olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (8, 11).

Bu araştırmadaki amacımız; ilgili olabileceğini düşündüğümüz laboratuvar ve hematolojik tetkiklerin (Hemoglobin [Hb], Ferritin, Folik Asit, Vitamin B12, Tiroid Uyarıcı Hormon [TSH], Serbest T4) TE etiyolojisindeki rolünü araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

Çalışmamız, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne Temmuz-Aralık 2019 tarihleri arasında yaygın saç kaybı şikâyeti ile başvuran hastaların geriye dönük taranması ile gerçekleştirilmiştir. Retrospektif olarak planlanan bu araştırmaya kurum izni ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.02.2020 tarih, 03 nolu oturum ve HRÜ/20.03.02 sayılı onayı sonrasında başlandı. Çalışmamıza, cinsiyet ayırt etmeksizin, bilinen sistemik bir rahatsızlığı olmayan, belli bölgede saç kaybı, skar ya da atrofisi bulunmayan, saç dökülmesine yol açabileceği düşünülen herhangi bir ilaç kullanma öyküsü olmayan hastalar dahil edilmiştir. Alopesi areata ve androgenik alopesi varlığı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Anamnezde kadın hastalarda gebelik, düzensiz menstruel döngü ve oral kontraseptif kullanımı belirtilmiş olanlar da çalışmaya kabul edilmişlerdir. Bu bilgiler ışığında 213 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve ilişkili olabileceği düşünülen laboratuvar ve hematolojik tetkiklerden serum demir (n=204), demir bağlama kapasitesi (n=202), ferritin (n=202), folik asit (n=179),

vitamin B 12 (n=181), TSH (n=205), serbest T4 (n=81), Hb (n=208) değerleri incelenmiştir.

Kayıtlar taranarak elde edilen veriler SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile sayı ve yüzdelik testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük bir çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (%92). Yaşları 10-67 arasında değişen hastalardan %25'i (n=53) 10-19, %47'si (n=100) 20-29, %20'si (n=43) 30-39, %5'i (n=11) 40-49, %2'si (n=5) 50-59 ve %1'inden azı (n=1) 60-69 yaş grubuna dahildi.

Yapılan biyokimyasal ve hematolojik incelemeler sonucunda saptanan değerler, Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastaların %54'ünde ferritin (ferritin değerleri <18 ng/dl), %42'sinde demir (hasta demir değerleri <60 ug/dl) ve %1'inde B12 (B12 değerleri <160 pg/ml) eksikliğine rastlandı. Ek olarak, %16 oranında saptanan aneminin (Hb değerleri <12g/dl) sebebi olarak, demir eksikliği gösterildi. Tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde ise hastaların %4'ünde TSH yüksekliği (TSH değerleri >4.94 ulu/ml), %1'inde de T4 düşüklüğü (T4 değerleri <0.89 ng/dl) saptandı. Hiçbir hastada folat düşüklüğüne (folat değerleri <3.0 ng/ml) rastlanmazken %5 hastada folat miktarı referans aralığının üzerinde (folat değerleri >17 ng/ml) seyretmekte idi.

Tablo 1. TE hastaların laboratuvar testlerinin referans aralığına göre dağılımları (1).

Değişken	(n)	Referans aralığı	Normalin altı n (%)	Normalin üstü n (%)
Hemoglobin	208	12-16 g/dl	33 (15,9)	9 (4,3)
Demir	204	60-180 ug/dl	85 (41,7)	0 (0,0)
Ferritin	202	18-370 ng/dl	109 (54,0)	0 (0,0)
B12	181	160-900 pg/ml	2 (1,1)	1 (0,6)
TSH	205	0.35-4.94 ulu/ml	3 (1,5)	9 (4,4)
T4	81	0.89-1.76 ng/dl	1 (1,2)	1 (1,2)
Folik asit	179	3.0-17 ng/ml	0 (0,0)	9 (5,0)

\*Değişkenlerin referans aralığı 1 numaralı kaynaktan alınmıştır. TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

## Tartışma

Saç, her ne kadar insanın hayati fonksiyonlarından biri olmasa da eksikliği her iki cinsiyet için de gerek psikolojik gerekse sosyal açıdan önemli bir sorundur. Kozmetik açıdan sıkıntı içeren bir durum olmasından dolayı maalesef ki umut tacirlerinin çok kullandığı bir durum olabilmektedir. Daha önceki yıllarda bağımsız, tek bir tanı olarak kabul edilen yaygın saç kaybının aslında kronik telogen effluvium, psikojenik psödo effluvium ve androgenetik alopesi gibi tiplerinin olduğu ortaya çıkmıştır (12). Bunlar arasında TE, en sık görülen diffüz saç dökülmesi tipidir (12). Hastalık çoğunlukla subklinik seyrettiğinden gerçek insidans net olarak bilinmemektedir (13). TE, akut

ve kronik olarak seyredilemekte ve kadınları daha sık etkilemektedir (1). Kıl siklusundaki bozukluğa bağlı olarak gelişir. Etiyolojisi idiyomatik olabileceği gibi, zemininde endokrinolojik sorunlar, beslenme bozuklukları, psikolojik nedenler veya fiziksel stres gibi birçok sebep de barındırabilir (3, 4, 14, 15). Bu nedendir ki saç dökülmesi şikâyeti ile gelen hastalarda doğru tanı ve erken tedavi için detaylı hikâye, fizik muayene, laboratuvar tetkiklerini içine alacak şekilde bir sistematik yaklaşım benimsenmelidir (14, 16, 17).

TE'li hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda laboratuvar değerleri açısından ciddi farklılıkların olduğu bulunmuştur ki bu farklılıkların başında demir eksikliği gelmektedir (18). Demir eksikliği hücre çoğalmasını azaltır (19). Bu kişilerde telogen evrenin sonundaki kıl foliküllerinin tekrar anagene girerken geçici olarak başarısız olabilmesi sonucunda TE gelişebilir (9, 10).

Moeinvaziri ve ark. yaptıkları çalışmada doğurganlık çağındaki yaygın saç kaybı şikâyeti ile gelen hastaları kontrol grubu ile kıyasladıklarında semptom gösteren grubun ortalama ferritin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (20). Deloche ve ark. ise henüz menopoza girmemiş 35-60 yaş arası kadın hastaları, hiç şikâyeti olmayan, orta derecede ve şiddetli saç dökülmesi şikâyeti olanlar şeklinde 3 gruba ayırmışlardır. Şiddetli saç dökülmesi şikâyeti ile başvuran hastaların %59'unun serum ferritin düzeyinin 40 ng/ml'nin altında bulduklarını bildirmişlerdir (21). Bregy ve Trueb, TE'li hastaların ortalama ferritin düzeyini saptamak istedikleri çalışmalarında sonucu 55,30 ng/ml olarak bulmuşlardır. Hastaların yaş ile ferritin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelenmiş ve mensturasyona bağlı olduğunu öne sürerek, gençlerde ferritin düzeylerinin anlamlı olarak düşük saptadıklarını bildirmişlerdir (8). Trost ve ark. saç dökülmesi olan hastalarda demir depolarını incelemiş ve sonucunda, ferritin düzeyi 70 ng/ml nin altındaki olgulara, anemi olmasa dahi, tedavi verilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (6).

Avcı ve ark. 563 kadın hasta üzerinde çalışmış ve demir eksikliğinde kıl foliküllerine yeterli oksijen gitmediğini savunmuştur. Çalışmanın sonucunda ise hastaların 77'sinde (%13.68) demir düşüklüğü, 174'ünde (%30.91) ferritin düşüklüğü saptanmıştır (22). Ülkemizde yapılan çalışmalar da paralel sonuçlar görmektedir. Örneğin 2008 yılında yapılan bir çalışmada ferritin düşüklüğü saptanma oranı %36 olarak bulunmuştur (1). Yaptığımız çalışma da benzer sonuçlar içermektedir. Kliniğe, son 6 ay içerisinde saç dökülmesi ile başvuran hastalar incelendiğinde hastaların çoğunun kadın olduğu (%92) görülmektedir. Cinsiyet ayırt etmediğimiz çalışmada hastaların %16'sında demir eksikliği anemisi, %54'ünde ferritin eksikliği, %41'inde demir düşüklüğü saptanmıştır.

Nükleik asitlerin yapımında ve bazı amino asitlerin birbirine dönüşümünde görev alan folik asit, saç dökülmesinde suçlanan bir diğer faktördür (23). Özden ve ark. nin 100 kadın

hastayı incelediği çalışmalarında sadece 1 hastada folat eksikliği saptanmış, 3 hastada ise normalin üstünde bir değer ile karşılaşmışlardır (1). Öztürk ve ark. da çalışmalarında %3 hastada folat eksikliği, %5 hastada ise folat fazlalığı tespit etmişlerdir (24). Avcı ve ark. yine laboratuvar sonuçlarındaki anormallikleri değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışmalarında saç dökülmesi ile başvuran hastaların %9'unda folat eksikliği tespit etmişlerdir (22). Ülkemizde 2016 yılında yapılan başka bir çalışma ise seçilen 108 hastanın hiçbirinde folik asit düzeyi düşük bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada ailedeki saç dökülme öyküsü sorgulanmış, şikâyet bildirmeyen aileye sahip olan hastaların folik asit düzeyi anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızda 179 hastanın folat düzeyine bakılmış ve benzer şekilde hiçbir hastada düşüklük saptanmamıştır. Hastaların % de 5'inde ise folik asit yüksekliği saptanmıştır.

TE etiyojisi araştırmalarında değerlendirilen bir diğer kan parametresi de B12 vitamindir. Eksikliğinde, özellikle alyuvarların gelişimi ve olgunlaşmasının sekteye uğrayabileceği, hem saç dökülmesine hem de beyazlamasına neden olabileceği bilinmektedir (8, 11). B12 ve TE ilişkisini inceleyen çalışmalarda sonuçların farklılık arz ettiği söylenebilir. Ülkemizde yapılan çalışmada olguların %3'ünde B12 vitamin eksikliği tespit edilmiş ve hastalık ile B12 vitamini arasında doğrudan ilişki kurulamayacağı savunulurken, bir başka çalışmada hastaların %21'inde eksiklik bulunduğu dikkat çekilmiştir (22, 24). Bizim yaptığımız çalışmada olguların sadece %1'inde B12 eksikliği tespit edilmiştir.

Saç dökülmesinde hormonal değişikliklerin yeri 1984 yılında Mortimer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortaya konmuştur (25). Sonrasında ise saç dökülmesi şikâyetleri ile başvuran hastalarda sık çalışılan parametrelerden biri halini almıştır. Hipotiroidizmi hastalarda derinin bazı katmanlarında hücre bölünmesinin durması ve anagen/telogen oranının azalması söz konusudur ve bu durum ise saç kaybına neden olabilmektedir (23). Lo Sicco ve ark.'nın 367 alopesi hastasını geriye dönük incelediklerinde, olguların 8'inde Tiroid fonksiyonları açısından anormallik saptamışlardır ve alopesi hastalarında sadece kan testi çalışmanın yeterli olmadığını, tiroid muayenesi ve ultrasonografisi ile de araştırmanın derinleştirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (26). Avcı ve ark. TE'li 563 kadın hastayı değerlendirdikleri çalışmada tiroid fonksiyon testlerinden en az birinin bozuk olduğu 8 kadın tespit edilmiş ve bu anormalliklerin TE için bir etiyojistik sebep olabileceğini vurgulamışlardır (22). Ülkemizde, altı aydan daha uzun süre yaygın saç dökülmesi şikâyeti bulunan hastalıkları inceleyen bir çalışmada hastaların %18'inde Tiroid fonksiyon bozukluğu olduğunu tespit etmişlerdir (1). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada TE'li hastalarda Tiroid fonksiyon testlerine ek olarak Tiroid oto antikorlarının da araştırılma-

sındaki gerekliliğin üzerinde durulmuştur (27). Bizim çalışmamızda 205 hastanın TSH değerine bakılmış %2'sinde düşüklük, %4'ünde yükseklik saptanmıştır. Yine çalışmamızda %1 hastada T4 düşüklüğü, %1 hastada T4 yüksekliği saptanmıştır.

Yaygın saç kaybı ile gelen hastalarda istenecek tetkikler açısından ortak bir görüşe varılamamış olmakla birlikte demir eksikliği anemisinin araştırılması, ferritin, tiroid fonksiyon testleri, vitamin değerlerinin kontrolü önemli kabul edilmiştir (6). Demir eksikliği mevcut olan hastalara destek tedavi verilmesinin saç dökülmesini durdurduğu yönündeki veriler yetersiz olmakla birlikte tedavi hastanın kliniğine göre hekimin vereceği karar doğrultusunda olmalıdır (23). Çalışmamız telogen effluvium etyolojisinde serum demir ve ferritin düşüklüğünün etkili olabileceğini düşündürmektedir.

### Sonuç

Saç dökülmesi birey açısından önemli bir psikolojik ve sosyal sorun olarak algılanabilmektedir. Bu çalışmamızın saç dökülmesi ile gelen hastalarda laboratuvar testlerinin rutin olarak istenmesi gerektiğine dikkat çekmesi bakımından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Birinci basamakta karşılaşılabilecek sorunlardan biri olan TE hakkında hekimlerin farkındalıklarının olması ve bu konuda yapılacak çalışmaların artması hastalığın tespiti ve erken tedavi şansını hastalara sunmak adına önemli olacaktır.

**Hibe Desteği ve Finansal Destek:** Yok.

**Etik onam:** Çalışmanın için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.02.2020 tarih, 03 nolu oturum ve HRÜ/20.03.02 sayılı kararı ile etik onam alınmıştır.

### Kaynaklar

1. Özden MG, Öztaş MO, Gülekon A, Gürer MA. Kadın olgularda yaygın saç kaybı ve eşlik eden bulgular. J Exp Clin Med. 2008;25(2):50-6.
2. Obaidat NA, Rawashdeh BT, Wreikat A, Awamleh AA. A potential relation between telogen effluvium and iron deficiency in adult females. J Res Med Sci. 2005;12(1):62-6.
3. Sinclair R. Diffuse hair loss. Int J Dermatol. 1999;38(S1):8-18.
4. Shrivastava SB. Diffuse hair loss in an adult female: approach to diagnosis and management. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009;75(1):20-7.
5. Akyurek FT, Demirbas GU, Demirbas A, Akyurek F, Kurtipek GS. Retrospective evaluation of laboratory data of patients with telogen effluvium. Ann Med Res. 2019;26(12):2754-7.
6. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. J Am Acad Dermatol. 2006;54(5):824-44.
7. Rushton D, Ramsay I, James K, Norris M, Gilkes J. Biochemical and trichological characterization of diffuse alopecia in women. Br J Dermatol. 1990;123(2):187-97.
8. Bregy A, Trüeb RM. No association between serum ferritin levels > 10 µg/l and hair loss activity in women. Dermatology. 2008;217(1):1-6.
9. Sperling L. Androgenetic alopecia. An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations 1st ed New York, NY: The Parthenon Publishing Group. 2003:37-42.
10. Rushton D. Nutritional factors and hair loss. Clin Exp Dermatol. 2002;27(5):396-404.

11. Niiyama S, Mukai H. Reversible cutaneous hyperpigmentation and nails with white hair due to vitamin B 12 deficiency. Eur J Dermatol. 2007;17(6):551-2.
12. Özdemir Ş. Kadınlarda Kronik İdyopatik Telogen Effluvium. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1(48):99-102.
13. Springer K, Brown M, Stulberg DL. Common hair loss disorders. Am Fam Physician. 2003;68(1):93-102.
14. Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). Dermatoloji'de, 2008, 3: 1295-344.
15. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrew's Disease of the Skin Clinical Dermatology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunder's Company. 2000; 946-7.
16. Han A, Mirmirani P, editors. Clinical approach to the patient with alopecia. Semin Cutan Med Surg 2006; 25(1): 11-23.
17. Chamberlain AJ, Dawber RP. Methods of evaluating hair growth. Australas J Dermatol. 2003;44(1):10-8.
18. Thelander L, Reichard P. Reduction of ribonucleotides. Annu Rev Biochem. 1979;48(1):133-58.
19. Alotaibi MK. Telogen effluvium: a review. ijmdc. 2019;3(10):797-801.
20. Moeinzaziri M, Mansoori P, Holakooee K, Safaee Naraghi Z, Abbasi A. Iron status in diffuse telogen hair loss among women. Acta Dermatovenerol Croat. 2009;17(4): 279- 84.
21. Deloche C, Bastien P, Chadoutaud S, Galan P, Bertrains S, Hercberg S, de Lacharrière O. Low iron stores: a risk factor for excessive hair loss in nonmenopausal women. Eur J Dermatol 2007; 17(6): 507-12.
22. Avcı A, Avcı D, Özyurt K. Telogen effluviumlu 563 kadın hastada laboratuvar bulguları. Med J Bakirkoy.. 2015;11:120-3.
23. Bilik L. Diffüz Saç Dökülmesi Olan Hastalarda Digital Fototrikogram Bulgularının Kandaki TSH, Ferritin ve B12 Vitamin Düzeyi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi T.C. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi. 2016.
24. Öztürk P, Ataseven A, Kurutaş E. Menopoz Dönemi Dışındaki Kadınlardaki Telogen Alopeside Serum Ferritin, Vit B12 ve Folat Düzeyleri. Turk J Dermatol. 2012;6:117-8.
25. Mortimer CH, Rushton H, James KC. Effective medical treatment for common baldness in women. Clin Exp Dermatol. 1984;9(4):342-50.
26. Lo Sicco K, McGuire S, English JC. A retrospective study of thyroid structural abnormalities in alopecia patients. Dermatoendocrinol. 2011;3(4):251-4.
27. Güngör S, Topal I, Gökdemir G. Telogen Effluviumlu Kadın Hastalarda Tiroid Otoimmünitesinin Değerlendirilmesi/Evaluation of Thyroid Autoimmunity in Female Patients with Telogen Effluvium. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2014;34(1):93-6.

# Timpanik Membran Anterior Perforasyonu Olan Hastalarda Endoskopik Kıkırdak Timpanoplasti Sonuçlarımız

## Our Results of Endoscopic Cartilage Tympanoplasty in Patients with Tympanic Membrane Anterior Perforation

Secaattin GÜLŞEN<sup>1</sup> , Sercan ÇIKRIKCI<sup>2</sup> 

1 Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Gaziantep, Türkiye  
2 Yozgat Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Yozgat, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Birçok greftleme tekniği ve cerrahi yaklaşım tanımlanmasına rağmen timpanik membran anterior kadran perforasyonlarının onarımı teknik olarak kulak burun boğaz uzmanları için zorlayıcıdır. Bu çalışmada, timpanik membran anterior kadran perforasyonlarının onarımında endoskopik kıkırdak timpanoplastinin cerrahi ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** 1 Ocak 2015- 30 Nisan 2019 tarihleri arasında anterior kadran perforasyonu olan ve transkanal endoskopik Tip 1 kıkırdak timpanoplasti yapılan 34 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların greft başarısı, odyolojik verileri ve komplikasyonlar geriye dönük olarak incelendi. Kemikçik zincir rekonstrüksiyonu yapılan, kolesteatomu olan veya takiplerine düzenli gelmeyen hastalar ve timpanik membran perforasyonu anterior kadranda olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Endoskopik transkanal kıkırdak timpanoplasti yapılan 34 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. 15 erkek (%44,1) ve 19 kadın (%55,9) hasta vardı. Ortalama yaş  $35,44 \pm 9,84$ 'dü. Hastaların 15'i sağ kulak (%44,1), 19'u sol kulaktan (%55,9) ameliyat oldu. Ortalama ameliyat süresi  $31,56 \pm 4,04$  dakikaydı. Greft başarı oranları postoperatif 3. Ayda %94,1 ve postoperatif 6. Ayda %91,2 idi. Ameliyat sonrası altıncı ayda yapılan saf ses odyometri ölçümlerine göre postoperatif hava-kemik aralığı değerleri, preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzeldi ( $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Endoskopik transkanal Tip 1 kıkırdak timpanoplasti timpanik membran anterior perforasyonlarını onarmak için minimal invaziv, etkili ve güvenilir bir cerrahi tedavi seçeneğidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kulak zarı, Perforasyon, Anterior, Endoskop, Kıkırdak, Timpanoplasti

### Abstract

**Background:** Although many grafting techniques and surgical approaches have been described, repair of tympanic membrane anterior quadrant perforations is technically challenging for otorhinolaryngology specialists. In this study, it was aimed to evaluate the surgical and functional results of endoscopic cartilage tympanoplasty in repair of tympanic membrane anterior quadrant perforations.

**Materials and Methods:** Thirty-four patients who had anterior quadrant tympanic membrane perforation and underwent transcanal endoscopic Type 1 cartilage tympanoplasty between January 1, 2015 and April 30, 2019 were included in the study. The graft success, audiological data and complications of patients were retrospectively analyzed. Patients who had ossicular chain reconstruction, who had cholesteatoma or who did not have regular follow-up and those whose tympanic membrane perforation was not in the anterior quadrant were excluded.

**Results:** Medical records of 34 patients who underwent endoscopic transcanal cartilage tympanoplasty were examined. There were 15 male (44,1%) and 19 female (55,9%) patients. The average age was  $35,44 \pm 9,84$ . Fifteen of the patients underwent surgery on the right ear (44.1%) and 19 on the left ear (55,9%). The mean operation time was  $31,56 \pm 4,04$  minutes. Graft success rates were 94,1% in the 3rd postoperative month and 91,2% in the 6th postoperative month. Postoperative air-bone gap values improved statistically significantly compared to preoperative values according to the pure tone audiometry measurements performed at the sixth month after surgery ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** Endoscopic transcanal Type 1 cartilage tympanoplasty is a minimally invasive, effective and reliable surgical treatment option to repair tympanic membrane anterior perforations.

**Key words:** Tympanic membrane, Perforation, Anterior, Endoscope, Cartilage, Tympanoplasty

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Op. Dr. Sercan ÇIKRIKCI

Yozgat Şehir Hastanesi,  
Kulak Burun Boğaz Kliniği,  
Erdoğan Akdağ Mah., Viyana Cad.  
Yozgat Şehir Hastanesi 66100  
Merkez/Yozgat

e-mail: drsrc46@gmail.com  
Tel: 0354 219 00 10  
Faks: 0354 502 03 01

Geliş tarihi / Received:  
16.03.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
07.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.704151

## Giriş

Endoskopi otoloji pratiğinde önceleri sadece kulak muayenesi için kullanılırken son yıllarda otolojik cerrahide primer ya da yardımcı cihazlar olarak sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Orta kulak cerrahisinde geleneksel mikroskopik yaklaşım halen en yaygın kullanılan tekniktir (1,2). Mikroskobun lineer görüş alanı, orta kulaktaki anterior attik, fasiyal reses, sinüs timpani gibi saklı bölgelerin görüntülenmesini önler (1,2). Buna karşın, endoskoplar geniş bir görüş alanı sağlar, cerrahin görüş açısının hızlıca ayarlanmasını sağlar ve girintileri, anterior marjinal perforasyonları ve sinüs timpani gibi mikroskopik yaklaşımda görüntülenmesi zor alanların ek cerrahi işlem yapılmaksızın kolayca görüntülenmesini sağlar (1,2).

Endoskopik transkanal yaklaşım ile miringoplasti, ossiküloplastisi, otoskleroz cerrahisi gibi birçok kulak ameliyatı yapılabilir. Öte yandan, endoskoplar mikroskopik yaklaşımların yetersiz kaldığı noktalarda yardımcı cihaz olarak kullanılabilir. Endoskopik kulak cerrahisinin tek elle çalışma, uzamış öğrenme eğrisi ve derinlik algısının olmaması gibi dezavantajları olmasına rağmen, endoskopların geniş görüş açısı, timpanik membran (TM) tüm kadranslarının ve orta kulak yapılarının herhangi bir manevra yapılmadan görüntülenmesini mümkün kılar (1,3). Bu çalışmadaki amacımız, kronik otitis media nedeniyle TM anterior kadrans perforasyonu olan ve endoskopik transkanal kıkırdak timpanoplasti yapılan hastalarının cerrahi ve fonksiyonel sonuçlarını analiz etmektir.

## Materyal ve Metod

1 Ocak 2015- 30 Nisan 2019 tarihleri arasında TM anterior perforasyonu olan ve transkanal endoskopik Tip 1 kıkırdak timpanoplasti yapılan 34 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların greft başarı oranları ve odyolojik sonuçları incelendi. Kemikçik zincir rekonstrüksiyonu yapılan, kolesteatoma olan, TM perforasyonu anterior kadranda bulunmayan ve takiplerine düzenli gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Mevcut çalışmayı Bozok Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu 2017-KAEK-189\_2019.09.11\_01 karar numarası ile onaylamıştır.

Ameliyat öncesi otoskopik muayenede manibrium malleinin ve buna paralel olarak çizilen çizginin önünde kalan perforasyonlar TM anterior kadrans perforasyonları olarak tanımlandı. Ameliyat sonrası birinci ay ve 6. ayda greft başarı oranlarını tespit etmek için hastalar kontrole çağırıldı. Ameliyat sonrası altıncı ayda greft perforasyonu, lateralizasyonu veya medializasyonu olmayan hastalarda greft başarılı olarak kabul edildi. Preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ayda saf ses odyometri (SSO) sonuçları karşılaştırıldı. Hastaların SSO değerleri hesaplanırken 500, 1000, 2000 ve 4000Hz frekanslarında yapılan eşik ölçümlerinin ortalaması alındı. Hava - kemik yolu aralığı (HKA), hava yolu eşikleri (HYE) ve kemik yolu eşikleri

(KYE) karşılaştırıldı. Ameliyat süresi olarak lokal anestezi-nin başlangıcından yara pansumanının sonuna kadar olan süre hesaplandı. Ameliyat anında ve sonrasında takip süresi boyunca erken ve geç dönemde gelişen tüm komplikasyonlar kayıt altına alındı ve geriye dönük olarak incelendi.

## Cerrahi Prosedür

Tüm cerrahi işlemler genel anestezi altında aynı cerrah tarafından yapılmıştır. Hastalarda kanamayı azaltmak için Lidokain HCl (%2) ve Epinefrin (%0.125) içeren lokal anestetik ajan (Jetokain, Adeka, Samsun, Türkiye) dış kulak yoluna infiltre edildi. Greft olarak tragustan alınan kompozit kondro-perikondriyal greft kullanıldı ve kıkırdak dokusu yaklaşık 0.2-0.5 mm kalınlığı aralığında inceltildi. Transkanal endoskopik timpanoplasti prosedürlerinde 18cm uzunluğunda, 4 veya 2.7 mm çapında 0° rijid endoskoplar (Karl Storz, Tuttingen, Almanya) kullanıldı. TM perforasyon kenarları eğri pik yardımıyla desepitelize edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Anterior yerleşimli perforasyon



Şekil 2. Tragal greft ile perforasyonun kapatılması

Anulusun yaklaşık 5-10 mm lateralinden saat 6 ve 12 hizasında klasik Rosen insizyonu yapılarak timpanomeatal flep eleve edildi. Korda timpani siniri korunarak anulusun altından orta kulağa girildi. Manibrium mallei diseksiyonu yapılarak underlay greftleme için destek oluşturuldu ve kemikçik zincir bütünüyle ortaya konuldu. Orta kulak mukozası ve kemikçik zincir mobilizasyonu değerlendirildi. Daha sonra tragustan alınan kompozit kondro-perikondriyal greft

underlay tekniği ile yerleştirildi (Şekil 2). Orta kulak Gelfoam (Pfizer Inc. Newyork, USA) ile desteklendi ve timpanomeatal flep tekrar dış kulak yoluna yatırıldı. Perforasyonun greft ile tam olarak kapandığı görüldükten sonra dış kulak yolu da Gelfoam ile dolduruldu ve pansuman yapılarak ameliyat sonlandırıldı. Endoskopik transkanal timpanoplasti yapılan tüm hastalar aynı gün taburcu edildi. Hastalara taburculuk sonrası 1 hafta boyunca kullanılmak üzere oral amoksisilin-klavunat reçete edildi, penisilin alerjisi olan hastalara klaritromisin reçete edildi. Ameliyat sonrası yedinci gün de pansuman açılıp siprofloksasin (Siprogot damla, Bilim, İstanbul, Türkiye) ve deksametazon (Onadron damla, I.E. Ulugay, Türkiye) içeren kulak damlaları 2 hafta kullanılmak suretiyle başlandı.

### İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler için Windows 10 için SPSS paket programı (versiyon 22.0) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. İşlem öncesi ve işlem sonrası tekrarlayan sürekli verilerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanıldı. P değerinin 0,05 değerinden düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Endoskopik transkanal kıkırdak timpanoplasti yapılan 34 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. 15 erkek (%44,1) ve 19 kadın (%55,9) hasta vardı. Ortalama yaş  $35,44 \pm 9,84$  idi. Ameliyat yönü olarak hastaların 15'i sağ kulak (%44,1), 19'u sol kulaktı (%55,9). Perforasyon alanının genişliği 5 (%14,7) hasta da %25, 29 (%85,3) hasta da %25-50 arasında idi (Tablo 1).

Ortalama ameliyat süresi  $31,56 \pm 4,04$  dakikaydı. Postoperatif dönemde greft başarısı 3.ayda %94,1 (34 kulaktan 32'si) ve 6.ayda %91,1 (34 hastada 31) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Parametreler	Sayı	Yüzde%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	15	44.1
Kadın	19	55.9
<b>Yön</b>		
Sağ	15	44.1
Sol	19	55.9
<b>Postoperatif 3. ayda greft başarısı</b>		
Başarısız	2	5.9
Başarılı	32	94.1
<b>Postoperatif 6. Ayda greft başarısı</b>		
Başarısız	3	8.8
Başarılı	31	91.2

n: hasta sayısı

Preoperatif dönemde SSO ölçümlerinde HYE ortalaması  $24 \pm 3,5$  dB idi. Postoperatif birinci ve altıncı aylarda (sırasıyla  $7,82 \pm 2,60$  ve  $7,06 \pm 2,65$  dB) HKA değerlerinin aşı-

malı olarak anlamlı şekilde düzeldiği tespit edildi. Preoperatif HKA ortalaması  $16,21 \pm 3,46$  dB idi. Benzer şekilde, postoperatif birinci ( $15,38 \pm 2,59$  dB) ve altıncı aylarda ( $14,12 \pm 2,65$  dB) SSO ölçümlerinde HYE değerlerinin anlamlı olarak düzeldiği görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Preoperatif ve postoperatif işitme sonuçları

	Preoperatif	Postoperatif 1. ay	Postoperatif 6. ay	P1	P2	P3
HYE, dB	$24 \pm 3,5$	$15,38 \pm 2,59$	$14,12 \pm 2,34$	<0,001	<0,001	<0,001
KYE, dB	$7,79 \pm 1,53$	$7,56 \pm 1,26$	$7,06 \pm 0,98$	0,058	0,006	0,027
HKA, dB	$16,21 \pm 3,46$	$7,82 \pm 2,60$	$7,06 \pm 2,65$	0,000	0,000	0,022

HYE: hava yolu eşikleri, KYE: kemik yolu eşikleri, HKA: hava kemik aralığı dB: desibel

P1: Preoperatif ve Postoperatif 1. Ay karşılaştırması

P2: Preoperatif ve Postoperatif 6. Ay karşılaştırması

P3: Postoperatif 1. Ay ve Postoperatif 6. Ay karşılaştırması

p<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

Postoperatif dönemde sensörinöral işitme kaybı, kemikçik zincir hasarı, fasial paralizi gibi majör komplikasyon görülmedi. 4 (%11,7) hastada korda timpani sinirinin aşırı manipulasyonla ilişkili olabilecek postoperatif dönemde geçici tad alma duyusunda bozulma gelişti. Tüm hastalarda tat alma duyusunda meydana gelen bozulma en geç 3 ay içinde kendiliğinden düzeldi. Postoperatif altı aylık takipleri sırasında 5 (%14,7) hastada otore-eksternal otit gelişti. Bu beş hastanın üçünde (%8,8) reperforasyon gelişti.

### Tartışma

AA, birçok etiyolojik sebepleri olmasına rağmen genellikle TM perforasyonlarının endoskopik transkanal yaklaşımla onarımı dünya çapında gittikçe popülerlik kazanmaktadır. Kulak cerrahisinde mikroskopik ve endoskopik yaklaşım arasındaki en önemli fark endoskopların sağladığı geniş görüş açısı ve mikroskopa doğrudan görülemeyen orta kuldaki saklı alanların kolayca görüntüleme olanağıdır (4-7). Tarabichi ve arkadaşları mikroskopik cerrahi sırasındaki görüşün, kulak kanalının en dar kesimi tarafından sınırlandırıldığını bildirmiştir (8,9). Buna karşılık, transkanal endoskopik yaklaşımla kulak kanalının en dar bölümünü bypas edilmiş olur ve kanalplasti yapılmadan orta kulak cerrahisi yapılabilir. Literatürde timpanoplastide mikroskopik ve endoskopik görüntüleri karşılaştırmak için çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (10-12). Mikroskopi gruplarında, timpanik anulusun, hastaların %17 ile %20'sinde tamamen görselleştirilmediğini ve bu nedenle kanaloplasti gerektirdiğini bildirmişlerdir (10-12). Bununla birlikte endoskopi gruplarında timpanik anulus tamamen görselleştirilmiş; bu nedenle, hiçbir hastaya kanaloplasti yapılması gerekmemiş (10-12). Ayache ve arkadaşları, TM anterior perforasyon nedeni ile timpanoplasti yapılan hastalarda mikroskopik yaklaşımda %73 hastada perforasyonun anterior kenarının tamamen görüntülenemediğini bildirmiştir (13). Bizim çalış-



mamızda ise TM perforasyonlarının anterior sınırını görselleştirmek için hiçbir hastada kanaloplasti prosedürüne ihtiyaç duyulmadı. Bu çalışmalar doğrultusunda, özellikle dış kulak yolu anterior duvarı prominent olan ve TM anterior kadran perforasyonu olan hastalarda endoskopik yaklaşımın tartışmasız bir şekilde mikroskopik yaklaşımdan daha üstün olduğu açıktır.

Otolojik cerrahi pratiğinde, endoskopik yaklaşım mikroskopik yaklaşımla karşılaştırıldığında tek elle çalışma, kanama ve buğulanmaya bağlı görüntüde bozulma ve uzamış öğrenme eğrisi gibi bazı dezavantajlara sahiptir (8,9,14). Düşük ve stabil preoperatif ve intra-operatif arteriyel kan basıncı, dış kulak yoluna lokal anestetik ajan infiltrasyonu ve endoskopik kulak cerrahisi için modifiye edilmiş aspirasyon fonksiyonlu otolojik cerrahi aletlerin kullanımı gibi bazı yaklaşımlarla endoskopik kulak cerrahi sırasında karşılaşılabilen ve ameliyat süresini uzatan kanamalar önlenabilir (13,15).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, TM anterior perforasyonu olan hastalarda yapılan endoskopik transkanal timpanoplastilerin ortalama ameliyat süreleri 37-66.1 dakika arasında değişmektedir (5,16). Bizim çalışmamızda ise ortalama ameliyat süresi 31.56 dakika olarak bulundu. Literatürde TM anterior perforasyonlu olgularda mikroskopik yaklaşımla yapılan timpanoplasti sonrası greft başarı oranı %88 ile %98 arasında bildirilmiştir (17-20). Öte yandan TM anterior perforasyonlarda endoskopik timpanoplasti yapılan hastalarda ise greft başarı oranları %87 ile %93 arasında değişmektedir (5-7). Bizim çalışmamızın greft başarı sonuçları literatürle uyumlu olup, ameliyat sonrası altıncı aydaki greft başarı oranı %91,2 idi.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, yaş, perforasyon lokasyonu, perforasyon büyüklüğü, postoperatif otore, revizyon cerrahisi ve perforasyon marjının zayıf görselleştirilmesi gibi çeşitli faktörlerin myringoplasti başarısını etkilediği ortaya konulmuştur (4,20,21). Tseng ve arkadaşları postoperatif otore olan hastaların greft başarı oranlarının postoperatif otore olmayan hastalarinkine göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu belirtmiştir (5). Yine aynı çalışmada otoreye kontrolsüz preoperatif enfeksiyonların veya postoperatif enfeksiyonların neden olabileceğini belirtilmiştir. Literatürdeki makalelerde TM perforasyon anterior sınırının kanaloplasti yapılmadan tam olarak görüntülenemediği olguların ameliyat süresi, perforasyon kenarlarının tam olarak görüntülenebildiği olgulara kıyasla anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır (4,5). Buna karşın, TM perforasyon sınırlarının tam veya kısmi görüntülenemesinin greft başarısı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (4,5).

Nassif ve arkadaşları pediatrik hastalardaki mikroskopik ve endoskopik timpanoplasti yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; her iki grubun SSO sonuçları, işitme sonuçlarında düzelme olduğunu göstermiştir; ayrıca HKA değerleri mikroskopik yöntemde 6.2dB, endoskopik yöntemde

6.6dB azaldığını bildirmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar endoskopik yöntemin hem işitme yararı hem de anatomik iyileşme için daha güvenilir olduğu ve yaştan bağımsız tüm hastalara uygulanabileceği sonucuna varmışlar (22). Kaya ve arkadaşları kronik otitis mediası olan ve kıkırdak timpanoplasti yapılan 93 hastadan oluşan seride preoperatif hava yolu işitme eşiklerinin postoperatif 6.aydakine göre anlamlı derecede azaldığını bildirmiştir (23). Ayache ve arkadaşları endoskopik miringoplasti yaptığı 30 hastalık seride hava-kemik yolu aralığı değerinin ortalama %55 (29-81 arasında değişmekte) ile 17,7'den 7,9 dB'ye düştüğünü bildirmiştir (13). Bizim çalışmamızda literatürle örtüşmekte olup, postoperatif dönemde SSO ölçümlerinde anlamlı (P<0,001) derecede düzelme olduğunu göstermiştir.

### Sonuç

Kanaloplasti gerektirmeden TM anterior perforasyonlarının anterior sınırını göstermede endoskopik yaklaşım tartışılmaz üstünlük sunar. Daha kısa ameliyat süresi, ameliyat sonrası azalmış morbidite ve hızlı iyileşme süresi endoskopik yaklaşımın avantajları arasındadır. Anterior kadran yerleşimli TM perforasyonlarının onarımında minimal invazif bir cerrahi teknik olan endoskopik transkanal timpanoplasti, karşılaştırılabilir greft başarı oranları ve odyolojik sonuçlarıyla makul ve etkili alternatif bir yaklaşımdır.

**Etik onam:** Çalışmanın için etik onam Bozok Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan 11/09/2019 tarihinde 2017-KAEK-189\_2019.09.11\_01 karar numarası ile alınmıştır.

### Kaynaklar

1. Kakehata S, Futai K, Sasaki A, Shinkawa H. Endoscopic transtympanic tympanoplasty in the treatment of conductive hearing loss: early results. *Otol Neurotol*. 2006; 27(1):14-9.
2. Yadav SP, Aggarwal N, Julaha M, Goel A. Endoscope-assisted myringoplasty. *Singapore Med J*. 2009; 50(5):510-2.
3. Mohindra S, Panda NK. Ear surgery without microscope; is it possible. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 62(2):138-41.
4. Pinar E, Sadullahoglu K, Calli C, Oncel S. Evaluation of prognostic factors and middle ear risk index in tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(3):386-90.
5. Tseng CC, Lai MT, Wu CC, Yuan SP, Ding YF. Endoscopic transcanal myringoplasty for anterior perforations of the tympanic membrane. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 142(11):1088-93.
6. Celik H, Samim E, Oztuna D. Endoscopic "push-through": technique cartilage myringoplasty in anterior tympanic membrane perforations. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015; 8(3):224-9.
7. Visvanathan V, Vallamkondu V, Bhimrao SK. Achieving a Successful Closure of an Anterior Tympanic Membrane Perforation: Evidence-Based Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(6):1011-15.
8. Tarabichi M. Endoscopic middle ear surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(1):39-46.
9. Tarabichi M, Ayache S, Nogueira JF, Al Qahtani M, Pothier DD. Endoscopic management of chronic otitis media and tympanoplasty. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013;46(2):155-63.
10. Furukawa T, Watanabe T, Ito T, Kubota T, Kakehata S. Feasibility and advantages of transcanal endoscopic myringoplasty. *Otol Neurotol*. 2014; 35(4):140-5.
11. Lade H, Choudhary SR, Vashishth A. Endoscopic vs microscopic

- myringoplasty: a different perspective. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271(7):1897-902.
12. Harugop AS, Mudhol RS, Godhi RA. A comparative study of endoscope assisted myringoplasty and microscope assisted myringoplasty. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 60(4):298-302.
13. Ayache S. Cartilaginous myringoplasty: the endoscopic transcanal procedure. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270(3):853-60.
14. Karhuketo TS, Ilomäki JH, Puhakka HJ. Tympanoscope-assisted myringoplasty. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001; 63(6):353-7.
15. Ayache S, Beltran M, Guevara N. Endoscopic transcanal myringoplasty for anterior tympanic membrane perforation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136(5): 413-5.
16. El-Hennawi DEM , Ahmed MR , Abou-Halawa AS , El-Hammary MA. Endoscopic push-through technique compared to microscopic underlay myringoplasty in anterior tympanic membrane perforations. *J Laryngol Otol.* 2018;132(6):509-13.
17. Schraff S, Dash N, Strasnick B. "Window shade" tympanoplasty for anterior marginal perforations. *Laryngoscope.* 2005;115(9):1655-9.
18. Peng R, Lalwani AK. Efficacy of "hammock" tympanoplasty in the treatment of anterior perforations. *Laryngoscope.* 2013;123(5):1236-40.
19. Seidman MD. Anterior transcanal tympanoplasty: a novel technique to repair anterior perforations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(2):242-5.
20. Lee HY, Auo HJ, Kang JM. Loop overlay tympanoplasty for anterior or subtotal perforations. *Auris Nasus Larynx.* 2010; 37 (2): 162-6.
21. Nardone M, Sommerville R, Bowman J, Danesi G. Myringoplasty in simple chronic otitis media: critical analysis of long-term results in a 1000-adult patient series. *Otol Neurotol.* 2012; 33(1):48-53.
22. Nassif N, Berlucchi M, de Zinis LO. Tympanic membrane perforation in children: endoscopic type I tympanoplasty, a newly technique, is it worthwhile? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(11):1860-4.
23. Kaya I, Benzer M, Uslu M, Bilgen C, Kirazli T. Butterfly cartilage tympanoplasty long-term results: excellent treatment method in small and medium sized perforations. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11(1):23-9.

## Results of Vascularized Bone Graft Application in The Kienböck Disease

## Kienböck Hastalığında Vaskülarize Kemik Grefti Uygulamasının Sonuçları

Ali LEVENT<sup>1</sup> , Serkan SİPAHİOĞLU<sup>2</sup> , Metin YAPTI<sup>1</sup> , Mehmet Akif ALTAY<sup>2</sup> , Baki Volkan ÇETİN<sup>2</sup> 

1 Health Sciences University, Mehmet Akif Inan Training and Research Hospital, Department of orthopedics and traumatology, Sanliurfa, Turkey

2 Harran University, Medical School, Department of Orthopedics and Traumatology, Sanliurfa, Turkey

## Abstract

**Background:** We aimed to evaluate the postoperative clinical and radiological results of Kienböck patients treated with extensor compartmental artery pedicled vascularized bone graft (VBG).**Materials and Methods:** In this study, 12 patients who were diagnosed with Kienböck's disease and underwent revascularization (with pedicled VBG from distal radius) and attended at least one postoperative follow-up between January 2011 and June 2015 in Harran University, Department of Orthopedics and Traumatology. In the follow-up, clinical evaluation was performed with Visual Analog Scale (VAS), Modified Mayo Wrist Score (MMWS) and Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (Q-DASH).**Results:** Seven of the cases were female (58.3%) and 5 of them were male (41.7%). Mean age was 27.83. Seven (58.3%) of the cases were on the right, while 10 (83.3%) were on the dominant wrist. Trauma history was not found in 9 (75%) cases. After the operation, the MMWS result was good / excellent in 11 (91.7%) patients, and the Q-DASH score of these patients was between 5-20. Nine (75%) patients had a VAS score of 2 or lower. In both preoperative and postoperative evaluation, we determined negative ulnar variance in 9 (75%) and neutral ulnar variance in 3 (25%) cases (no positive ulnar variance). Significant changes in postoperative Stahl index were not determined. Preoperative flexion and extension range of motion values had increased significantly at postoperative measurements ( $p < 0.05$ ). When compared with the preoperative values, it was determined that postoperative carpal height ratio decreased significantly, and wrist grip strength increased significantly. Postoperative scintigraphy was performed in 11 cases. Osteoblastic activity was detected in 10 cases. The MRI results of these 10 cases showed findings in favor of revascularization in 5 patients.**Conclusions:** The use of pedicled VBG for the treatment of Kienböck's disease is very successful in providing revascularization and restoring functionality. Revascularization was detected in scintigraphy in all but 1 patient, while MRI showed it in 5 patients. Treatment-specific results can be explored in more detail with a higher number of patients diversified according to surgical approach. Such efforts will be helpful in determining appropriate options in the treatment of Kienböck's disease.**Key Words:** Lunate, Kienböck's Disease, Bone Graft

## Öz.

**Amaç:** Ekstansör kompartmanlı arter pediküllü vaskülarize kemik grefti (VBG) ile tedavi edilen Kienböck hastalarının postoperatif klinik ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada, Ocak 2011-Haziran 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Kienböck hastalığı tanısı alan ve revaskülarizasyon (distal radiustan pediküllü VBG ile) yapılan ve en az bir postoperatif takibi bulunan 12 hasta çalışmaya dahil edildi. İzlem sırasında bu hastalara Görsel Analog Skala (VAS), Modifiye Mayo Bilek Skoru (MMWS) ve (Q-DASH) anketi ile klinik değerlendirme yapıldı.**Bulgular:** Olguların 7'si kadın (% 58,3), 5'i erkek (% 41,7) idi. Ortalama yaş 27.83 idi. Olguların yedisi (% 58,3) sağda, 10'u (% 83,3) dominant bilekte idi. Dokuzunda (% 75) travma öyküsü bulunamadı. Ameliyat sonrası 11 (% 91,7) hastada MMWS sonucu iyi / mükemmeldi ve bu hastaların Q-DASH skoru 5-20 arasında idi. Dokuz (% 75) hastanın VAS skoru 2 veya daha düşüktü. Hem preoperatif hem de postoperatif değerlendirmede 9 (% 75) vakada negatif ulnar varyans ve 3 (% 25) vakada nötr ulnar varyans (pozitif ulnar varyans yok) belirledik. Postoperatif Stahl endeksinde önemli değişiklikler tespit edilmedi. Preoperatif fleksiyon ve ekstansiyon hareket açıklığı değerleri postoperatif ölçümlerde anlamlı olarak arttı ( $p < 0.05$ ). Preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında postoperatif karpal yükseklik oranının anlamlı olarak azaldığı ve bilek kavrama gücünün anlamlı olarak arttığı belirlendi. 11 vakada postoperatif sintigrafi yapıldı. 10 vakada osteoblastik aktivite tespit edildi. MRG sonuçları 5 hastada revaskülarizasyon lehine bulgular göstermiştir.**Sonuç:** Kienböck hastalığının tedavisi için pediküllü VBG kullanımı revaskülarizasyon sağlamada ve işlevselliği geri kazanmada çok başarılıdır. Sintigrafide 1 hasta dışında hepsinde revaskülarizasyon tespit edilirken, MRG'da 5 hastada revaskülarizasyon bulguları saptandı. Cerrahi yaklaşıma göre çeşitlendirilmiş daha fazla sayıda hasta ile tedaviye özgü sonuçlar daha detaylı araştırılabilir. Bu tür araştırmalar, Kienböck hastalığının tedavisinde uygun seçeneklerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.**Anahtar kelimeler:** Lunate, Kienböck hastalığı, Kemik greftiSorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Ali LEVENT, MD.

Health Sciences University,  
Mehmet Akif Inan Training and  
Research Hospital,  
Department of orthopedics and  
traumatology,  
Esentepe Mah, Ertuğrul Cad. 132 A,  
63040 Şanlıurfa, Turkey

Tel: 05385158888.

E-mail: dralilevent@hotmail.com

## Geliş tarihi / Received:

24.11.2020

## Kabul tarihi / Accepted:

16.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.830861

*This study was derived from the  
medical specialty thesis of Dr. Ali  
Levent.*

## Introduction

The wrist is a highly mobile and complex structure consisting of eight carpal bones and ligaments. The carpal bones show two separate sequences, distal and proximal. The second bone from the lateral to the medial in the proximal alignment is the lunate(1).

Kienböck's disease (Lunatomalacia) is a of avascular necrosis of the lunatum, causing progressive pain and loss of function in the wrist joint (2). This condition is called Kienböck's disease. It is generally seen in adults before the age of 40, mostly occurs in men, and is usually unilateral and on the dominant side(3, 4). Although many variables such as , overloading, blood supply problems, recurrent traumas, and shape and position disorders are investigated in the development of Kienböck's disease, a direct etiological cause has not been clearly determined (5, 6). In patients, decreased grip strength, restricted joint movements and pain are the main findings(7). Since Kienböck's disease is a disease that starts with the deterioration in the architecture of the lunate and results in wrist arthrosis, it is considered as a problem that concerns not only the lunate pathology but also the entire wrist(8).

Since there is no consensus on the etiology of the disease, there is no gold standard option for treatment(9, 10). While immobilization and conservative treatment are preferred in the early stages, surgical procedures can be applied in cases where the disease keeps progressing and there is no response to conservative treatment(11-13). Similarly, since the etiology is not clear, the application and approach to surgical interentions also vary (5, 14). for example, conservative treatment, epiphysiodesis, radial ostetomy and revascularization procedures are the main ones(11-13, 15-19). Today, vascular bone grafts (VBG) are among the most preferred and popular approaches in the treatment of Kienböck's disease (20-22). Revascularization using a pedicled VBG from the distal region of the radius is an important treatment option, as various studies examining the results of this method have shown very successful functional and radiological results (23-26).

Although there are previous studies reporting the radiological and clinical results of the use of pedicled VBG in the treatment of Kienböck's disease, it is noteworthy that the number of studies investigating this issue are few and these studies include limited patient numbers (due to the rarity of the disease). Thus, data concerning clinical characteristics and treatment outcomes are limited. In this study, we aimed to evaluate the postoperative clinical and radiological results of Kienböck patients treated with extensor compartmental artery (ECA) pedicled VBG.

## Materials and Methods

### Patient population

In this study, 12 patients who were diagnosed with Kienböck's disease and underwent revascularization with a

pedicled VBG from the distal radius, between January 2011 and June 2015 at Department of Orthopedics and Traumatology were included. All patients had attended postoperative follow-up at least once after surgery. Ethics committee approval was obtained from the Ethical Committee of the Medical Faculty at Harran University (decision number :15/07/05).

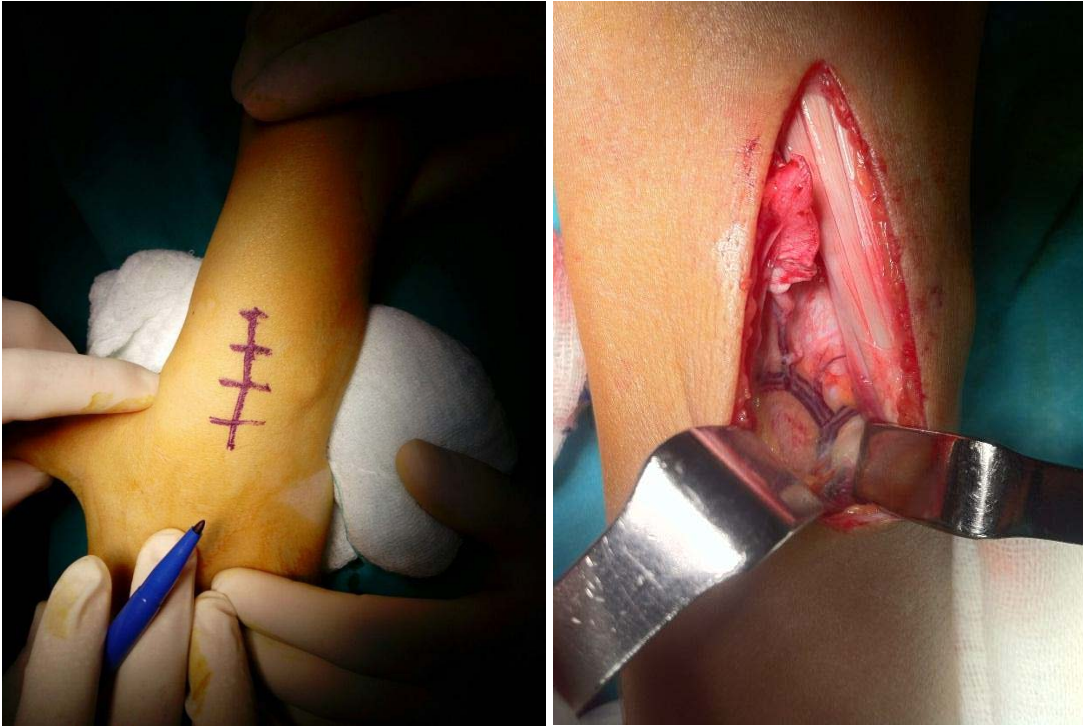
The patients were followed up for an average of 20 months. Clinical evaluation was performed with the Visual Analog Scale (VAS), Modified Mayo Wrist Score (MMWS) and Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (Q-DASH). Radiological evaluation was performed by magnetic resonance imaging (MRI) and technetium bone scintigraphy. Anamnesis, physical examination, direct radiography and MRI were used as diagnostic methods. After the vascularized graft surgery was appropriately explained to patients, we obtained informed consent for the procedure and also inclusion into the study. All patients underwent necessary consultations and differential diagnosis before surgeries were planned. Patients were admitted to our ward on the day of their scheduled surgery for preliminary tests, after anesthesia procedure they were taken to the operating room for surgical intervention.

### Surgical procedure

Under the turnstile in the supine position, the skin and subcutaneous tissue were passed via a dorsal longitudinal incision over the 4th and 5th extensor compartments of the wrist. After defining the extensor retinaculum, the joint capsule was lifted over the lunate in the form of a radial-based flap and access to the lunate bone was obtained. Concurrently, the artery and vein were detected in the 5th extensor compartment. This pedicle was preserved and followed up proximally. The site where it branched from the anterior interosseous artery was determined, and the 5th ECA was mobilized to the point where it was branched from the anterior interosseous artery and it was ligated from this point. The 4th ECA was found on the compartment and was followed proximally, and the artery was freed from the surrounding soft tissues by locating the branch from the 5th ECA (Figure 1). Approximately 1 cm proximally from the joint, the region where the 4th ECA entered the bone was determined. A sufficient bone graft was taken along with the artery and a pedicle bone graft was obtained (Figure 2). Finally, after cleaning and clearing the defective parts of the lunate, the pedicled bone graft was placed vertically and was tightly wedged into the gap created for the graft (27).

### Follow-up investigations

In the postoperative follow-up, direct radiographs (X-rays) of the patients were taken and their clinical examinations were performed. Imaging studies with MRI and bone scintigraphy were planned for the 12th month. However, due to patient incompatibility, standardization on MRI, scintigraphy and x-ray timing was not achieved.



**Figure 1.** Skin incision at the intersection of the external compartments, and supraretinacular extracompartmental artery graft site  
(Harran University, Faculty of Medicine, Orthopedics and Traumatology Department Archive)



**Figure 2.** Vascular bone graft taken during surgery  
(Harran University, Faculty of Medicine, Orthopedics and Traumatology Department Archive)



Bone union status, carpal height ratio, Stahl index, and ulnar variance rates were measured and recorded. In clinical examinations, preoperative and postoperative wrist extension and flexion range of motion (ROM) were measured with a digital (electronic) goniometer and recorded. The wrist grip strength of all patients was determined with a wrist dynamometer. Functional and pain states of the patients were evaluated with MMWS, Q-DASH and VAS. Revascularization status in the graft and lunate was evaluated by evaluation of postoperative MRI signal changes and osteoblastic activity in bone scintigraphy. Hyperintense appearance (especially in T2 sequence), contrast enhancement and medullary signal increase were evaluated in favor of revascularization (28-32).

**Assessment of Ulnar Variance:** The ulnar variance is the distance between the wrist bones and the ulna and its normal value is 0.9 mm(33). If the ulna and radius joint levels are equal, it is called neutral ulnar variance, if the ulna joint face is more distal, positive ulnar variance, if the ulna joint face is more proximal than the radius joint face, it is called negative ulnar variance(31).

**Carpal Height Ratio:** Reduction in carpal height is determined by the decrease in this value. The numerator of this fraction is defined as the distance between the proximal onset of the third metacarpal bone and the distal joint surface of the radius, while the denominator is the longitudinal length of the third metacarpal bone. The normal range of carpal height ratio is  $0.54 \pm 0.03$  (31,34).

**Stahl Index:** This value is calculated on the lateral radiograph. It is defined as the ratio of the height of the lunate to its width. Normal values are around  $0.53 \pm 0.03$  (22, 31, 35).

**Evaluation of pain:** The VAS is a scale that allows subjective assessment of the severity of pain according to the reports of the patients themselves. In this scale, the patient determines their pain level from 0 (no pain) to 10 (most severe pain suffered by the patient)(36).

**Q-DASH:** The Q-DASH is used for functional and symptomatic evaluation. The scores of the patients are calculated according to the answers they give to the questions that comprise the measurement. Maximum value is 100. Higher scores represent worse results(37).

**MMWS:** Patient satisfaction and clinical results were evaluated with the MMWS. In this system, a score out of 100 is calculated by evaluating pain, functional status, ROM and grip strength. In the evaluation of scores, values between 0-50 are considered 'poor', 51-65 are 'acceptable', 66-80 are 'good', and 81-100 are 'excellent'(38).

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21.0 package program. The McNemar test was used for comparison of dependent categorical variables. The suitability of continuous variables to normal distribution was evaluated by the

Shapiro Wilk test. The Mann Whitney U test was used for comparison of two independent groups, while the Wilcoxon Signed Ranks test was used for comparison of dependent groups.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

#### Results

Seven of the cases were female (58.3%) and 5 of them were male (41.7%). Nine of the patients (75%) were between the ages of 16-30, overall mean age was 27.83 (minimum: 16, maximum: 57). Seven (58.3%) of the cases were on the right wrist, while the dominant wrist was affected in 10 (83.3%) cases. There was no known trauma history in 9 (75%) cases. After the operation, the MMWS result was good / excellent in 11 (91.7%) patients, and the Q-DASH score of these patients was between 5-20. Nine (75%) patients reported a VAS score of 2 and below (Table 1).

**Table 1.** Summary of Patients' Characteristics and Examined Scores

Age	27.8 (16 - 57)
<b>Gender</b>	
Male	5 (41.7%)
Female	7 (58.3%)
<b>Side</b>	
Right	7 (58.3%)
Left	5 (41.7%)
<b>Hand dominancy</b>	
Dominant	10 (83.3%)
Non-dominant	2 (16.7%)
<b>History of trauma</b>	
No	9 (75.0%)
Yes	3 (25.0%)
<b>The Modified Mayo Wrist Score (score)</b>	
Excellent (81-100)	9 (75.0%)
Good (66-80)	2 (16.7%)
Acceptable (51-65)	-
Poor (0-50)	1 (8.3%)
<b>Q-DASH score</b>	
5-10	6 (50.0%)
11-20	5 (41.7%)
41-50	1 (8.3%)
<b>Visual Analog Scale for Pain</b>	
0-1	6 (50.0%)
1-2	3 (25.0%)
2-3	1 (8.3%)
4-5	1 (8.3%)
5-6	1 (8.3%)

Data are given as mean (minimum - maximum) for continuous variables and as frequency (percentage) for categorical variables

In both preoperative and postoperative evaluation, negative ulnar variance was determined in 9 (75%) cases and



neutral ulnar variance in 3 (25%) cases. None of the patients had positive ulnar variance. While evaluating the Stahl index, 1 patient was excluded from the analysis because the preoperative graph could not be reached; however, there was no significant change in Stahl index values of the evaluated patients ( $n = 11$ ). Preoperative flexion and extension range of motion values were found to have significantly increased at postoperative measurement ( $p < 0.05$ ). When compared with preoperative values, it was determined that postoperative carpal height ratio was significantly lower, while wrist grip strength was significantly increased (Table 2).

**Table 2.** Physical examination and radiographic evaluations at the preoperative period and last follow-up.

	Preoperative	Final follow-up	p
<b>Radiographic evaluation</b>			
Ulnar variance (negative/neutral)	9/3	9/3	>0.05
Stahl Index	0.382	0.365	>0.05
Carpal height ratio	0.506	0.482	<0.05
Wrist grip strength (pound)	49.25	54.40	<0.05

Data are given as mean for continuous variables and as frequency for categorical variables

Postoperative scintigraphy was performed in 11 cases. Osteoblastic activity was detected in 10 cases. Among these 11 patients, MRI was obtained for 10 individuals. Imaging results conclusive for revascularization were present in 5 of these cases.

## Discussion

Kienböck's disease is a painful condition that negatively affects daily activities and life satisfaction. Decompression of the lunate and accession of sufficient circulation can facilitate recovery. In this study evaluating the postoperative clinical and radiological results of Kienböck patients treated with pedicled VBG distal to the radius, 10 of 11 cases were found to have increased osteoblastic activity and / or increased blood supply, as measured by bone scintigraphy. In addition, revascularization findings were determined in half of these cases with MRI images. Compared to preoperative characteristics, it was found that flexion and extension ROM increased, carpal height ratio decreased, and wrist grip strength increased after the operations.

One of the most important goals in the treatment of Kienböck's disease is to provide revascularization which ensures blood supply to the bone, facilitating recovery with normal morphology. Based on this target, the bone scintigraphy results of our patients revealed osteoblastic activity and / or increased blood supply in 10 of 11 patients. In addition, half of these 10 patients had an image compatible with revascularization on MRI. In the literature, studies using VBGs from many different regions report successful

results. Revascularization was reported in 77% of patients in a study performing surgery via transverse volar carpal artery treatment (16). In a study evaluating the results of radial shortening, it was shown that 37% of patients achieved revascularization according to MRI results (17). Moran et al., in their publication of the use of 4 + 5 ECA VBG in Kienböck's disease, reported that revascularization was achieved in 71% of patients according to MRI results (23). In a critical systematic review, Tsantes and colleagues collectively reviewed 4 different studies in which the results of Kienböck patients treated using 4 + 5 ECA VBG were published. They reported that 71% revascularization was achieved in MRI or conventional X-rays when patients with Lichtman classification of stage II-III were included; however, the authors reported a considerable variation in follow-up times between studies (24). In a study by Park et al. that utilized a similar technique (4th ECA VBG) in 13 patients, positive clinical results were reported concerning ROM (35–40% increase) and grip strength (reaching 88% of the contralateral wrist, from a preoperative value of 61%) (25). In our study, although the 50% revascularization rate detected in patients with MRI seems to be lower than other studies, scintigraphy results were very positive. In addition, since revascularization criteria are not clearly stated, it is possible to suggest that there may be differences between studies in terms of evaluation of results.

Ensuring that joint movements are within normal limits increases patient satisfaction due to the ability to perform daily functions. In addition, reaching the desired level of ROM is an important indicator in evaluating the effectiveness of the treatment of Kienböck's disease. In our study, it was found that flexion and extension ROM increased significantly in postoperative follow-up compared to preoperative values. Park et al. also demonstrated satisfactory function with the same method (25). By examining different studies using a similar surgical method, it was shown that there was a statistically significant improvement compared to the preoperative period (66% vs. 77% of normal ROM) (24). On the other hand, Gillis et al. also showed that ROM values of Kienböck's patients changed positively after the utilization of revascularization procedures (39). As a result, it is evident that ROM values are generally positively affected in different surgical procedures. However, since the number of studies comparing ROM between different surgical methods in Kienböck's disease treatment is not sufficient, it is not possible to interpret which method is more advantageous. However, as a result of our study, we can say that the procedure we performed has rather satisfactory effects in terms of ROM. By examining different surgical methods together or by performing systematic reviews, differences between procedures can be determined and procedures can be assessed in terms of their advantages and disadvantages.

The primary therapeutic targets with revascularization surgery are to prevent collapse, obtain healing with graft and blood support, and to roughly create normal morphological features. In our study, it was determined that the postoperative carpal height ratio –which is one of the parameters examined for this purpose– decreased compared to preoperative values. Although this decrease was statistically significant, we think that the change may not be direct indicator of outcome, especially considering patient satisfaction and other parameters that indicated revascularization of the lunate. We also found that there was a significant change in the postoperative Stahl Index measurements, and we believe this was due to the restoration of normal anatomy secondary to revascularization. Contrary to our study, Park et al., as a result of their study with 4th ECA pedicled VBG, reported that there was no statistically significant difference in carpal height ratio in their patients; whereas, similar to our results, VAS, grip strength and ROM values had demonstrated significant improvements in post-operative follow-up (25). Similarly, Moran et al. reported minimal (insignificant) change in carpal height ratio and Stahl Index values in the postoperative follow-up of Kienböck patients treated with 4 + 5 ECA VBG. Based on this finding, they suggested that lunate collapse can be prevented by lunate expansion and decompression (23).

One of the most important indicators of functional recovery in Kienböck's disease is the ability to utilize the wrist with sufficient strength and without pain. The present results show that wrist grip strength, as measured with a wrist dynamometer, was increased significantly in postoperative evaluations when compared to preoperative measurements. Similarly, in other studies, it was shown that grip strength increased significantly in post-operative follow-up (54% vs. 88% of normal grip strength) (24). Among these studies, a significant increase in grip strength was shown in studies using the same procedure as our study (61% vs. 88% of normal strength) (25). By providing revascularization, the pathological process causing pain in the joint disappears; thus decreasing VAS score in the majority of patients and indirectly causing positive developments in ROM and grip strength. In accordance with this situation, it has been shown in other studies that the decrease in VAS score and the increase in ROM and grip strength values are often observed in unison (18, 23, 25). As a matter of fact, it was observed that all but one of the patients had excellent or good results according to the MMWS which is an overall measure that assesses these parameters. Reporting a similar result, Aydemir and colleagues reported that patients' postoperative Mayo Wrist Scores were positively influenced in their report of results with a surgical technique that was similar to the one used in our study (26). Thus, it is evident that the procedure utilized for the treatment of Kienböck's disease in this study was very effective in functional recovery.

Our study has several limitations. The low number of patients and the short follow-up period are the main limitations of our study. Therefore, the generalizability of the results should be evaluated in this respect. Since the effectiveness of different treatments were not examined, these results should not be interpreted as a direct advocacy of the specific treatment applied, rather our findings show that this approach is a reliable therapeutic option. It is also important to note that the MMWS, Q-DASH and VAS scores of the cases were not recorded before the operation. For this reason, we cannot report comparative evaluations regarding these scores. Although this is an important limitation, particularly for VAS scores which are subjective by nature, it must be noted that the MMWS and Q-DASH results indicate very good outcomes even without preoperative results. Additionally, due to sociodemographic and sociocultural factors, imaging methods such as scintigraphy and MRI could not be obtained at the planned 12-month time point after the procedures. However, this was unavoidable due to the fact that the study was performed in a region with high frequency of seasonal workers (in the spring and summer months); thus, imaging studies were obtained earlier or later than planned. In addition, this situation made it difficult to perform physical exams and scoring in the same time interval during postoperative follow-up.

In conclusion, the use of the pedicled VBG for the treatment of Kienböck's disease is very successful in providing revascularization and restoring functionality. Revascularization was detected in scintigraphy in all but one patient, whereas the MRI images from these 10 patients were conclusive for revascularization in five patients. Treatment-specific results can be explored in more detail with the inclusion of more patients and with the comparison of different surgical procedures. However, such studies are difficult due to the rarity of the disease. Even so, such efforts will be helpful in the selection of appropriate options in the treatment of Kienböck's disease.

**Ethical Approval:** Ethics committee approval was obtained from the Ethical Committee of the Medical Faculty at Harran University. (Decision number 15/07/05).

## References

1. Koca K, Kürklü M, Özkan H, Kılıç C. Karpal instabilitelelerin radyolojik değerlendirilmesi. *Totbid Dergisi*. 2013;12(1):47-53.
2. Özcanlı H, Yeter AB. Kienböck Hastalığı. *TOTBİD Dergisi* 2010;9(1):35-40.
3. Shayesteh Azar M, Shahab Kowsarian SA, Mohseni-Bandpe MA, Hadian A. Kienböck's Disease in a Child. *Iran J Med Sci*. 2011;36(2):133-5.
4. Cross D, Matullo KS. Kienböck Disease. *Orthopedic Clinics*. 2014;45(1):141-52.
5. Lluch A, Garcia-Elias M. Etiology of Kienböck Disease. *Techniques in Hand & Upper Extremity Surgery*. 2011;15(1):33-7.
6. Lichtman DM, Pientka WF, 2nd, Bain GI. Kienböck Disease: Moving Forward. *The Journal of hand surgery*. 2016;41(5):630-8.
7. Afshar A, Mehdizadeh M, Khalkhali H. Short-term clinical outcomes

- of radial shortening osteotomy and capitates shortening osteotomy in Kienböck disease. *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2015;3(3):173.
8. Salman Z, Ongel K, Gözen RC. Kienböck Hastalığı: olgu sunumu. *Smyrna Tıp Dergisi* 2012; 2(1-ek1):14-16.
  9. Bekler HI, Erdag Y, Gumustas SA, Pehlivanoglu G. The proposal and early results of capitata forage as a new treatment method for Kienböck's disease. *Journal of hand and microsurgery*. 2013;5(2):58-62.
  10. Horch RE, Unglaub F, Dragu A, Kneser U, Bach AD. Morbus Kienböck. Diagnostik und Therapie der Os-lunatum-Nekrose [Kienböck's disease. Diagnosis and therapy]. *Chirurg*. 2008;79(5):452-460.
  11. Salmon J, Stanley JK, Trail IA. Kienböck's disease: conservative management versus radial shortening. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2000;82(6):820-3.
  12. Jorge-Mora A, Pretell-Mazzini J, Marti-Ciruelos R, Andres-Esteban EM, Curto de la Mano A. Distal radius definitive epiphysiodesis for management of Kienböck's disease in skeletally immature patients. *Int Orthop*. 2012;36(10):2101-5.
  13. Irisarri C, Kalb K, Ribak S. Infantile and juvenile lunatomalacia. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. 2010;35(7):544-8.
  14. Elhassan BT, Shin AY. Vascularized bone grafting for treatment of Kienböck's disease. *The Journal of hand surgery*. 2009;34(1):146-54.
  15. Daecke W, Lorenz S, Wieloch P, Jung M, Martini AK. Vascularized os pisiform for reinforcement of the lunate in Kienböck's Disease: an average of 12 years of follow-up study. *The Journal of hand surgery*. 2005;30(5):915-22.
  16. Mathoulin C, Wahegaonkar AL. Revascularization of the lunate by a volar vascularized bone graft and an osteotomy of the radius in treatment of the Kienböck's disease. *Microsurgery*. 2009;29(5):373-8.
  17. Bochud RC, Büchler U. Kienböck's disease, early stage 3--height reconstruction and core revascularization of the lunate. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*. 1994;19(4):466-78.
  18. Nakagawa M, Omokawa S, Kira T, Kawamura K, Tanaka Y. Vascularized Bone Grafts from the Dorsal Wrist for the Treatment of Kienböck Disease. *J Wrist Surg*. 2016;5(2):98-104.
  19. Aspenberg P, Wang JS, Jonsson K, Hagert CG. Experimental osteonecrosis of the lunate. Revascularization may cause collapse. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*. 1994;19(5):565-9.
  20. Kirkeby L, von Varfalva Palffy L, Hansen TB. Long-term results after vascularised bone graft as treatment of Kienböck disease. *J Plast Surg Hand Surg*. 2014;48(1):21-3.
  21. Fujiwara H, Oda R, Morisaki S, Ikoma K, Kubo T. Long-term results of vascularized bone graft for stage III Kienböck disease. *The Journal of hand surgery*. 2013;38(5):904-8.
  22. Afshar A, Eivaziatashbeik K. Long-term clinical and radiological outcomes of radial shortening osteotomy and vascularized bone graft in Kienböck disease. *The Journal of hand surgery*. 2013;38(2):289-96.
  23. Moran SL, Cooney WP, Berger RA, Bishop AT, Shin AY. The use of the 4 + 5 extensor compartmental vascularized bone graft for the treatment of Kienböck's disease. *The Journal of hand surgery*. 2005;30(1):50-8.
  24. Tsantes AG, Papadopoulos DV, Gelalis ID, Vekris MD, Pakos EE, Korompilias AV. The Efficacy of Vascularized Bone Grafts in the Treatment of Scaphoid Nonunions and Kienböck Disease: A Systematic Review in 917 Patients. *Journal of hand and microsurgery*. 2019;11(1):6-13.
  25. Park IJ, Kim HM, Lee JY, Roh YT, Kim DY, Jeon NH, et al. Treatment of Kienböck's disease using a fourth extensor compartmental artery as a vascularized pedicle bone graft. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(10):1403-10.
  26. Aydemir AN, Gönen M, Yorukoğlu A, Yücens M, Demirkan AF. The use of fourth extensor compartment artery bone flap in Kienböck's disease. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2019;30(2):124-9.
  27. Geissler WB, Slade JF. Fractures of the carpal bones. In: Wolfe SW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH(editors). *Green's Operative Hand Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2011. VOLUME .1 Part.3 Chapter 18 p:639-707.
  28. Jackson MD, Barry DT, Geiringer SR. Magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the lunate. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1990;71(7):510-3.
  29. Sowa DT, Holder LE, Patt PG, Weiland AJ. Application of magnetic resonance imaging to ischemic necrosis of the lunate. *The Journal of hand surgery*. 1989;14(6):1008-16.
  30. Ciftlak A, Akgun U, Bulut T, Tahta M, Dirim Mete B, Sener M. Partial capitata shortening for Kienböck's disease. *J Hand Surg Eur Vol*. 2015;40(9):957-60.
  31. Turan AC. Kienböck hastalığı tedavisinde kullanılan radial kısaltma osteotomisinin radioulnokarpal ekleme binen yükler üzerindeki etkilerinin araştırılması (Biyomekanik çalışma). *Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi. İzmir* 2008.
  32. Sügün TS. Kienböck hastalığı tedavisi takip sonuçları. *Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi. İzmir*. 2005.
  33. Aygün H, Atilla HA, Hapa O, Sanal HT. Ortopedik Radyolojide Sıkça Karşılaşılan Hatalı Veya Eksik Yorumlamalar: Neleri Görmek Gerekir? Neleri Göremiyoruz? *Totbid Derisi* 2013;12(1):13-27.
  34. Youm Y, McMurthy RY, Flatt AE, Gillespie TE. Kinematics of the wrist. I. An experimental study of radial-ulnar deviation and flexion-extension. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1978;60(4):423-31.
  35. Cannon LD *Wrist Disorders*. In: Canale ST, Beaty JH.(editors) *Campbell's Operative Orthopaedics*. Twelfth edition. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2013: volume:4 Chapter: 69. p. 3383-3476.
  36. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scandinavian journal of pain*. 2016;13:67-75.
  37. Koldas Dogan S, Ay S, Evcik D, Baser O. Adaptation of Turkish version of the questionnaire Quick Disability of the Arm, Shoulder, and Hand (Quick DASH) in patients with carpal tunnel syndrome. *Clinical rheumatology*. 2011;30(2):185-91.
  38. Meier R, van Griensven M, Krimmer H. Scaphotrapeziotrapezoid (STT)-arthrodesis in Kienböck's disease. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*. 2004;29(6):580-4.
  39. Gillis JA, Khouri JS, Moran SL. Adolescent Kienböck's Disease: A Comparison between Lunate Offloading and Revascularization Procedures. *J Wrist Surg*. 2020;9(3):197-202.

## Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında *MEFV* Geninin NGS ile Analizi: Tek Merkez Deneyimi

### Analysis of the *MEFV* Gene by NGS in Patients with Familial Mediterranean Fever: A Single Center Experience

Neslihan DÜZKALE TEKER<sup>1</sup> , Özlem ÖZ<sup>2</sup> 

1 S.B.Ü. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Ankara, Türkiye

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

#### Öz.

**Amaç:** Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) Akdeniz ülkelerinde sık görülen, otoinflamatuar multisistemik bir hastalıktır. *MEFV* geni, bu hastalıktan sorumlu tutulmuştur. Bu çalışmada FMF ön tanısı olan hastaların *MEFV* geninin yeni nesil dizileme (NGS) kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Bu retrospektif çalışma 01.06.2018 – 01.07.2020 tarihleri arasında, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü'nde gerçekleşti. Çalışmada, FMF ön tanılı 220 hastanın NGS ile araştırılmış olan *MEFV* genine ait bulguları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmadaki 220 hastanın (142 kadın, 78 erkek) yaş ortalaması  $35,6 \pm 11,4$  idi. Hastaların 131'inde (%59) *MEFV* geninde varyant tespit edildi. Allel sayıları ve frekansları değerlendirildiğinde en sık tespit edilen varyantlar sırasıyla M694V, V726A, M680I ve E148Q olarak belirlendi. Hastalarda ayrıca nadir görülen varyantlar da tespit edildi. Tüm varyantların 152'si heterozigot, 20'si homozigot, 36'sı bileşik heterozigot ve 3'ü kompleks genotip durumundaydı.

**Sonuç:** Bu çalışmada elde edilen bulgular, Türkiye'den FMF hasta gruplarında daha önce bildirilen veriler ile uyumludur. Gerçekleştirilen NGS analizi, FMF hastalarında sık gözlenen *MEFV* gen varyantlarının yanında, nadir varyantların saptanmasını da mümkün kılmıştır. Bu çalışma, Türkiye *MEFV* gen spektrumu verilerine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** NGS, FMF, *MEFV*, M694V, E148Q

#### Abstract

**Background:** Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory multisystemic disease common seen in Mediterranean countries. The *MEFV* gene has been implicated in the disease. In this study, it was aimed to investigate the *MEFV* gene of patients with a pre-diagnosis of FMF by using NGS method.

**Materials and Methods:** This retrospective study was held between 01.06.2018 - 01.07.2020 in Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics. In this study, the findings of the *MEFV* gene of 220 patients with a pre-diagnosis of FMF, which were investigated by Next Generation Sequencing method, were evaluated.

**Results:** The mean age of 220 patients (142 women, 78 men) in the study was  $35.6 \pm 11.4$  years. Variant was detected in the *MEFV* gene in 131 (59%) of the patients. When allele numbers and frequencies were evaluated, the most frequently detected variants were M694V, V726A, M680I and E148Q, respectively. Of these variants, 152 were heterozygous, 20 were homozygous, 36 were compound heterozygous, and 3 were complex genotypes.

**Conclusion:** The findings obtained in this study are consistent with data reported previously in patients with FMF group from Turkey. The performed NGS analysis made it possible to detect rare variants as well as the *MEFV* gene variants frequently observed in FMF patients. This work will contribute to the FMF gene Turkey spectral data.

**Key words:** NGS, FMF, *MEFV*, M694V, E148Q

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Uzm. Dr. Neslihan DÜZKALE TEKER

S.B.Ü. Ankara Dışkapı Yıldırım  
Beyazıt Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi,  
Tıbbi Genetik Bölümü,  
Ziraat Mahallesi,  
06110, Altındağ/Ankara

e-mail: neslihanduzkale@gmail.com

Tel: +90 505 7754500

Fax :+90 312 5962308

#### Geliş tarihi / Received:

16.11.2020

#### Kabul tarihi / Accepted:

14.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.826687

## Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), tekrarlayan ateşin en yaygın kalıtsal nedeni olan monojenik otoinflamatuvar bir hastalıktır. FMF prevalansının, Doğu Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan popülasyonlarda oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Bu hastalık çoğunlukla Akdeniz'de yaşayanları etkilese de, son yüzyılda artan seyahat ve göçler nedeniyle dünya çapında görülmektedir. Türkiye popülasyonunda FMF prevalansının yaklaşık 1/1000 ve taşıyıcılık oranının ise 1/5 olduğu saptanmıştır (2).

FMF klinikte tipik olarak, akut faz yanıt artışına eşlik eden ateş ve kendi kendini sınırlayan steril peritonit, artrit ve/veya plörezi şeklinde gözlemlenen serozal inflamasyon atakları ile karakterizedir. Bu hastalığın en önemli komplikasyonu, uzun vadeli morbidite ve mortaliteden sorumlu olan amiloidozdur (3). Amiloidoz gelişimi için risk faktörleri başlıca erkek cinsiyet, artrit, tanıda gecikme, M694V homozigot genotip ve ailede amiloidoz öyküsüdür (4).

FMF'in kalıtımı her ne kadar otozomal resesif olarak bilinse de, bazı heterozigot bireylerin hastalığa spesifik olan fenotipik özellikleri sergilediği ve kolşisine iyi yanıt verdiği bilinmektedir (5, 6). Bu hastalıktan sorumlu olan *MEFV* geni, 16.kromozom üzerinde lokalizedir ve 781 aminoasit büyüklüğündeki pirin proteinini kodlamaktadır. Bu immün regülatuar protein, inflamasyon oluşumunu tetikleyen ve inflamatuvar aracılardan üretimini sağlayan doğal bir bağışıklık sensörü olarak işlev görür (7). Pirin çoğunlukla nötrofiller, eozinofiller, monositler, dendritik hücreler ve fibroblastlarda ifade edilir ve apoptoz, inflamasyon, sitokin üretiminin düzenlenmesinde rol oynar (8). Bu proteinin yapısındaki değişimler, kontrolsüz interlökin-1 (IL-1) salgılanmasına ve inflamatuvar yanıtta artışa neden olur (9).

*MEFV* geninde şimdiye kadar birçok hastalık ilişkili varyant tanımlanmıştır ve bunların çoğunlukla bu genin 10. ekzonunda yerleştiği gözlenmiştir (10). Akdeniz bölgesinde yaşayan popülasyonun, *MEFV* geninde tespit edilen mutasyonların yaklaşık %80'ini, ekzon 10'da lokalize olan M680I, M694V, M694I, V726A missense mutasyonları oluşturmaktadır (11). Bu retrospektif çalışmada, FMF şüphesi olan 220 hastanın, *MEFV* gen varyantları, NGS yöntemi ile analiz edilerek değerlendirilmiştir. Amacımız, merkezimizdeki *MEFV* gen varyantlarının sıklığının ve spektrumunun belirlenerek, Türkiye popülasyonunun *MEFV* genetik verilerine katkı sağlamaktır.

## Materyal ve Metod

1 Ocak 2015- 30 Nisan 2019 tarihleri arasında TM anterior Çalışma, 01.06.2018 – 01.07.2020 tarihleri arasında, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğinde gerçekleştirildi. Tell Has-homer Kriterleri'ne uygun olarak (12), FMF şüphesi ile analiz edilmiş olan toplam 220 hasta araştırmaya dahil edildi.

İncelenen hasta popülasyonu, aralarında akrabalık olmayan bireylerden oluşmaktaydı. Hastaların yaş, cinsiyet ve *MEFV* geni analiz sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar, bu çalışmada bilgilerinin kullanılmasına izin verdi. Bu retrospektif çalışma; Dünya Tıp Birliği ve Helsinki Bildirgesi'ne göre etik sorumluluklar dikkate alınarak gerçekleştirildi ve Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin bağımsız Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol no: 2020- 94/01).

*MEFV* analizi için hastalardan 2 ml periferik venöz kan örnekleri alınarak Etilen Diamin Tetra Asetikası'tli (EDTA) tüplere konuldu. Genomik materyal, otomatik DNA izolasyon sistemi olan QIAcube® (Qiagen Inc. Mississauga, ON, Canada) ile izole edildi. Elde edilen DNA'ların konsantrasyonu ve kalitesini değerlendirmede bir spektrofotometrik ölçüm cihazı olan ND-1000 (Nano-Drop Technologies, Wilmington, DE, ABD) kullanıldı. Analiz için uygun saflık ve konsantrasyona (OD260/OD280, 1.8-2.0) sahip olan DNA'lar çalışmaya dahil edildi.

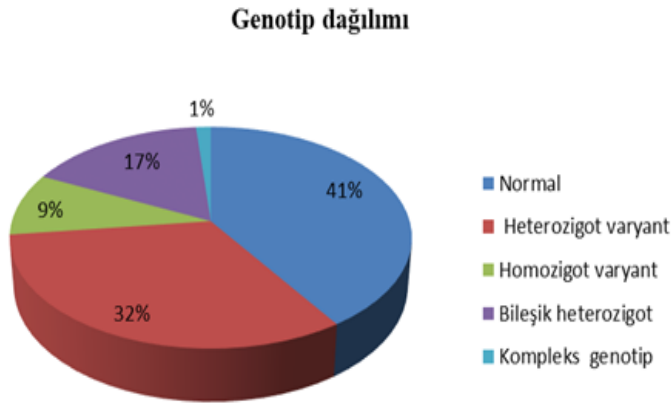
Analiz için NGS yöntemi kullanıldı. Bu yöntem, hastalık ile ilişkilendirilmiş olan gen bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması ve çoğaltılan bölgelerin NGS teknolojisi kullanılarak dizilenmesini içermektedir. Çalışma; FMF MASTR Dx Assay (Multiplicom) kiti kullanılarak, Illumina MiSeq® sisteminde gerçekleştirildi. Analizde, *MEFV* genine ait tüm kodlayan bölgeler ve ekzon-intron birleşimindeki 25 baz çifti incelenmiştir. Çalışma sonucunda tespit edilen veriler, "Sophia DDM 5.2.1®" biyoinformatik analiz programı kullanılarak "hg19 insan genomu" ile karşılaştırıldı. *MEFV* gen analizinde erişim numarası, NM\_000243.3 olarak kabul edildi. Elde edilen sekans varyantları, ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) kılavuzundaki algoritmalar takip edilerek sınıflandırıldı (13).

**İstatistiksel analiz:** Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows v.22.0, SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ( $\pm$ ), standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak hesaplandı.

## Bulgular

Çalışmaya FMF şüphesi ile *MEFV* analizi yapılan toplam 220 hasta (142 kadın, 78 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $35,6 \pm 11,4$  idi. Analiz sonucunda 131 (%59,5) hastada *MEFV* geninde varyant tespit edildi. Varyant tespit edilen 78 (%59,5) hasta kadın, 53 (%40,5) hasta ise erkek cinsiyette idi ve bunların yaş ortalamaları  $35,02 \pm 11,08$  olarak hesaplandı. Tüm hastaların gen analiz sonuçları Şekil 1'de özetlenmiştir.

*MEFV* gen varyantı tespit edilen 131 hastanın allel sayıları ve frekansları değerlendirildiğinde en sık gözlenen varyantın M694V olduğu saptandı. Bunu sırasıyla V726A, M680I, E148Q, R761H, L110P, P369S, R408Q, S749L, R653H, T267I, K695R, E167N, G304R, E520V, I591T, A744S, S166L varyantları takip etti (Tablo 1).



Şekil 1. Hastaların genotip sonuçları

Tablo 1. 1 MEFV gen mutasyonları tespit edilen 131 hastanın allel frekansları

Varyant	Ekzonik Lokalizasyon	Nükleotid değişimi	Protein değişimi	Varyant tipi	ACMG Sınıflama	Allel sayısı	Allel Frekansı (%)
M694V	10	c.2080A>G	p.Met694Val	M	P	90	46,6
V726A	10	c.2177T>C	p.Val726Ala)	M	P	28	14,5
M680I	10	c.2040G>A	p.Met680Ile	M	P	27	14,0
R761H	10	c.2282G>A	p.Arg761His	M	P	4	2,1
S749L	10	c.2245_2246del	p.Ser749Leu	M	P	2	1,0
R653H	10	c.1958G>A	p.Arg653His	M	P	2	1,0
K695R	10	c.2084A>G	p.Lys695Arg	M	MP	2	1,0
A744S	10	c.2230G>T	p.Ala744Ser	M	P	1	0,5
I591T	9	c.1772T>C	p.Ile591Thr	M	VUS	1	0,5
E520V	5	c.1559A>T	p.Glu520Val	M	VUS	1	0,5
P369S	3	c.1105C>T	p.Pro369Ser)	M	VUS	3	1,6
R408Q	3	c.1223G>A	p.Arg408Gln	M	VUS	3	1,6
T267I	2	c.800C>T	p.Thr267Ile	M	MP	2	1,0
E167N	2	c.499_501delGAGinsAAC	p.Glu167Asn	M	VUS	1	0,5
G304R	2	c.910G>A	p.Gly304Arg	M	MP	1	0,5
E148Q	2	c.442G>C	p.Glu148Gln	M	VUS	20	10,4
L110P	2	c.329T>C	p.Leu110Pro	M	VUS	4	2,1
S166L	2	c.497C>T	p.Ser166Leu)	M	VUS	1	0,5
<b>Toplam</b>						<b>193</b>	<b>100</b>

M: Missense; P: Patojenik; MP: Muhtemel Patojenik; VUS: Klinik Önemi Bilinmeyen

Bu varyantlar; 152 hastada heterozigot, 20 hastada homozigot, 36 hastada bileşik heterozigot ve 3 hastada kompleks genotip durumunda idiler. En sık görülen heterozigot varyantlar sırasıyla M694V, V726A, M680I, E148Q, R761H,

L110P, P369S, R408Q, S749L, R653H, T267I, K695R, E167N, G304R, E520V, I591T ve A744S olarak tespit edildi. En sık gözlenen homozigot varyantlar sırasıyla M694V, M680I, E148Q, R653H olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Heterozigot ve homozigot varyantların dağılımı

Genotip	Heterozigot n (%)	Homozigot n (%)
M694V	58 (%38,2)	16 (%80)
V726A	28 (%18,4)	-
M680I	23 (%15,1)	2 (%10)
E148Q	18 (%11,8)	1 (%5)
R761H	4 (%2,6)	-
L110P	4 (%2,6)	-
P369S	3 (%2,0)	-
R408Q	3 (%2,0)	-
S749L	2 (%1,3)	-
R653H	-	1 (%5)
T267I	2 (%1,3)	-
K695R	2 (%1,3)	-
E167N	1 (%0,7)	-
G304R	1 (%0,7)	-
E520V	1 (%0,7)	-
I591T	1 (%0,7)	-
A744S	1 (%0,7)	-
<b>Toplam</b>	<b>152 (%100)</b>	<b>20 (%100)</b>



Hastalarda en sık gözlenen bileşik heterozigot varyantlar ise M694V/M680I ve M694V/V726A idi (Tablo 3).

Tablo 3. Bileşik heterozigot hastalarda genotiplerin dağılımı

Genotip	Bileşik heterozigot n (%)
M694V/M680I	7 (%19,4)
M694V/V726A	6 (%16,7)
M680I/V726A	5 (%13,9)
E148Q/M694V	5 (%13,9)
E148Q/L110P	3 (%8,3)
E148Q/M680I	2 (%5,6)
P369S/R408Q	2 (%5,6)
V726A/T267I	2 (%5,6)
R761H/M680I	1 (%2,8)
E148Q/V726A	1 (%2,8)
R761H/M694V	1 (%2,8)
E148Q/E520V	1 (%2,8)
Toplam	36 (%100)

Çalışmada ayrıca kompleks genotipe sahip olan 3 hasta tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Kompleks genotipe sahip hastalarda genotiplerin dağılımı

Genotip	n
E148Q + M694V + V726A	1
E167N + S749L + M694V	1
E148Q + P369S + R408Q + M694V	1
Toplam	3

Hastalar tek allelde heterozigot mutasyon bulunma durumuna göre değerlendirildiğinde en sık tespit edilen genotiplerin M694V/WT ve M680I/WT olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Tek allelde heterozigot varyant bulunan genotiplerin dağılımı

Genotip	n (%)
M694V/ WT	35 (%49,3)
V726A/ WT	14 (%19,7)
M680I/ WT	8 (%11,3)
E148Q/ WT	4 (%5,6)
K695R/ WT	2 (%2,8)
R761H/ WT	3 (%4,2)
A744S/ WT	1 (%1,4)
S166L/ WT	1 (%1,4)
I591T/ WT	1 (%1,4)
L110P/ WT	1 (%1,4)
S749L/ WT	1 (%1,4)
Toplam	71 (%100)

WT: Wild Tip

## Tartışma

Çalışmamızda 220 hastanın 131 'inde 18 farklı varyant bulundu. En sık görülen varyantlar ve allel frekansları; M694V (%46,6), V726A (%14,5), M680I (%14,0), E148Q (%10,4) olarak belirlendi.

MEFV'in bilinen 300'den fazla sekans varyantı vardır, ancak FMF'de yalnızca 14'ü (E148Q, E167D, T267I, P369S, F479L, I591T, M680I, I692del, M694I, M694V, K695R, V726A, A744S, R761H) yaygın olarak bulunur. Bu varyantların %80'i ekzon 10'da ve diğerleri çoğunlukla ekzon 2, 3 ve 5'te yerleşmişlerdir (12). FMF'in sık görüldüğü coğrafi

bölgelerde MEFV genindeki varyantların %85'ini M694V, M680I(G/C), M694I, V726A oluşturmaktadır. Türkiye popülasyonunda daha önceden yapılan çalışmalarda, FMF fenotipi olan hastalarda en sık gözlenen varyantlar M694V, E148Q, M680I(G/C) ve V726A olarak rapor edilmiştir (14). Çalışmamızda en sık görülen varyant % 46,6 (n=90) allel frekans oranı ile M694V idi. Türkiye popülasyonunda, M694V mutasyonu genel sıklığı % 23,5 olarak bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda, 71 hasta MEFV heterozigot olarak saptandı. MEFV heterozigotlarının çoğu yaşam boyunca asemptomatiktir. Bununla birlikte, penetrasyonu yüksek olan bazı patojenik varyantlara sahip heterozigotlar semptomatik olabilir ve bu taşıyıcılar için, kalıtımın otozomal dominant olabileceği düşünülmektedir. Literatürde, penetrasyonu yüksek ve ekzon 10'da lokalize olan 3 patojenik varyant tanımlanmıştır. Bunlar; p.Met694del, p.Ile692del ve p.Tyr688Ter'dir (15, 16). Ayrıca, FMF için otozomal dominant kalıtımın görüldüğü, yüksek penetrasyonlu p.Met694Val (en yaygın Akdeniz varyantı) ve p.Thr577Asn varyantlarının heterozigot olarak tespit edildiği aileler de bildirilmiştir (17).

Heterozigotlar tipik olarak, biallelik patojenik varyantları olan kişilere göre daha geç bir başlangıç yaşına (ortalama 18 yaş) ve daha hafif klinik bulgulara (esas olarak ateş ve abdominal semptomlarla kendini gösterir) sahiptir. Literatürde yapılan bir çalışmada, heterozigotların çoğunda hastalığın ana bulgusu, inkomplet abdominal ataklar (peritonit gelişmeyen karın ağrısı) idi ve bu bireylerin büyük kısmında kolşisin tedavisine tam veya kısmi yanıt vardı (5). Başka bir çalışmada, heterozigot MEFV patojenik varyantı olan 18 kişiden beşinde FMF'nin klinik belirtilerinin ergenlik çağına tamamen ortadan kalktığı ve semptomların nüks etmeden kolşisin bırakmalarına izin verildiği gözlemlendi (18). Heterozigot MEFV genotipine sahip bireylerin, normal genotipli olanlara kıyasla akut faz reaktanlarının bazal ve pik düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ve bu taşıyıcılarda bir "proinflamatuvar fenotip" olduğu düşünülmüştür (19). Bir çalışmada, akut romatizmal ateş, artralji, romatoid artrit ve yılda en az dört kere olan febril atakların, FMF'li çocukların asemptomatik heterozigot ebeveynlerinde daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (20).

Bir başka çalışmada; MEFV genindeki yüksek penetranslı mutasyonların, düşük penetranslılara kıyasla klinik bulgulara daha fazla sebebiyet vermesi nedeniyle, mutasyonların "doz etkisi" olduğu ifade edilmiştir (21). Örneğin, daha şiddetli ve erken başlangıçlı hastalık; M694V homozigot hastalar ile M694V bileşik heterozigot olanlarda daha sıklıkla görülür (22). Hatta, M694V mutasyonları için homozigot olan hastalar, diğer genotiplere kıyasla 6 kat daha yüksek amiloidoz riski taşır (4). Yapılan çalışmalar, sadece M694V değil aynı zamanda ekzon 10'da, 694-680 pozis-

yon aralığında lokalize olan tüm homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonların, bireyde daha şiddetli bir fenotip oluşturma riskini artırdığını göstermiştir (12).

Hasta grubumuzda E148Q varyantı, 18 hastada heterozigot ve 1 hastada homozigot olarak saptandı. 18 hastanın 12'si bileşik heterozigot ve 2'si ise kompleks genotipe sahipti. M694V'den sonra en yaygın olan varyantlardan biri olan ekzon 2'deki E148Q'nun FMF'deki patojenik rolü hala belirsizdir. Sağlıklı popülasyonda %1'den fazla bireyin bu varyantı taşıması, iyi huylu bir polimorfizm olabileceğini düşündürmektedir (23) ve bazı çalışmalar, E148Q'nun klinik önemi bilinmeyen bir varyant olduğunu öne sürmektedir (24).

Bir vaka-kontrol çalışmasında, E148Q'nun işlevsel etkisi olmayan bir dizi varyantı olabileceği tespit edilmiştir. Söz konusu çalışmada, hastalar ve sağlıklı kontroller arasında ve hastalar ile asemptomatik akrabaları arasında benzer bir E148Q mutasyon frekansı bulunmuş olup, FMF olan ve olmayanlar arasında da M694V/E148Q genotip sıklığı aynı oranda saptanmıştır. Ve yazarlar, E148Q'nun hem heterozigot hem de homozigot hastalarda hastalığa neden olmayan bir varyant olduğu sonucuna varmışlardır (25).

Bazı yazarlar ise E148Q'yu işlevsel bir polimorfizm olarak kabul ederek genellikle hafif bir fenotip sunan atipik FMF ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Aynı zamanda diğer tekrarlayan ateş ve inflamasyon sendromları ile de bu varyantı ilişkilendirmişlerdir (26). Bununla birlikte, E148Q'nun M694V gibi yüksek penetranslı varyantlarla birlikte olan fonksiyonel önemi halen aydınlatılamamıştır. Bu varyantın bileşik heterozigot hastalarda veya kompleks allellerde patojenik etkiyi güçlendiren bir rol oynayabileceği düşünülmüştür (25, 27). Sonuç olarak, E148Q varyantı yaygındır, patojenik önemi bilinmemektedir ve tek MEFV varyantı olarak FMF tanısını desteklememektedir (12).

Çalışmamızda ikinci en sık görülen varyant V726A idi ve %14,5 (n=28) allel frekans oranı tespit edildi. Bu varyant Türkiye popülasyonunda yapılan birçok çalışmada dördüncü en yaygın mutasyon olarak bildirilmiştir (14). V726A aynı zamanda Orta Doğu popülasyonlarında en yaygın mutasyonlardan biridir ve klasik FMF fenotipi ile ilişkilidir (26, 28).

Bu çalışmadaki üçüncü yaygın mutasyon %14,0 (n=27) allel frekans oranı ile M680I (G/C) olarak bulundu. Bu varyant hem Türkiye popülasyonunda hem de Ortadoğu ülkeleri ve Ermenistan'da yaygın görülen bir mutasyon olarak bilinmektedir (26). Çalışmada ayrıca tespit edilen; R761H, L110P, P369S, R408Q, S749L, R653H, T267I, K695R, E167N, G304R, E520V, I591T, A744S, S166L varyantları çalışmanın nadir mutasyonlarıydı. Çalışmamızda saptanan S749L ve E167N genomik değişimleri, literatürde daha önceden rapor edilmemişti. Türkiye'nin farklı bölgelerine göre nadir mutasyonların verileri farklılık göstermektedir (2, 14).

Hastalığın etyopatogenezinin anlaşılmasında yeni bir bakış açısı kazandıran NGS yönteminin rutin klinik laboratuvarlara uyarlanması ve bu sayede daha fazla gen bölgesinin analiz edilebilmesi, yeni popülasyon verilerinin elde edilmesini mümkün kılacaktır. Karacan ve ark.; FMF'in de dahil edildiği, sistemik otoinflamatuar klinik bulgusu olan birçok hasta örneği ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, Sanger dizileme tekniğine kıyasla, NGS analizinin daha yüksek bir moleküler tanı oranı sağladığını bildirmişlerdir (29). Bozgeyik ve ark. ise, FMF hastalarında NGS yöntemi ile MEFV geninde daha önce tanımlanmamış iki yeni mutasyon (Gln34Pro ve Ile247Val) bildirmişlerdir (30).

Rutin laboratuvarlar, MEFV gen analizinde NGS yerine çoğunlukla, 12 mutasyonun (E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H) hedeflendiği bir paneli kullanmaktadırlar. Bu panel daha az maliyetli olsa da NGS'e göre daha az bölgeyi kapsamaktadır. Literatürde FMF hastaları ile yapılan bir çalışmada, 12-mutasyon hedefli panelin, NGS ile saptanan genomik değişimlerin yalnızca 1/3'ünü tespit edebildiği rapor edilmiştir (31). Bizim çalışmamızı 12-mutasyon hedefli panel yerine NGS ile gerçekleştirmemiz, literatürde daha önceden bildirilmiş olan R653H, I591T, E520V, R408Q, T267I, G304R, L110P ve S166L varyantları ile ilk kez bu çalışmada gözlenen S749L ve E167N novel varyantlarının tespit edilmesine olanak sağlamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda NGS yöntemi kullanarak yapmış olduğumuz genetik analiz ile, rutin taramada incelenen bölgelerden farklı noktalarda da varyantlar tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, çok sayıda etnik grup içeren ve oldukça heterojen yapıdaki Türkiye popülasyonunun MEFV genetik verilerine katkı sağlayacaktır. Türkiye'nin MEFV gen spektrumunun tanımlanmasında geniş hasta serilerinin dahil edileceği büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik onam:** Çalışmanın için etik onam Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24/08/2020 tarihinde alınmıştır (Karar no: 2020-94/01).

## Kaynaklar

1. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998;25(12):2445-9.
2. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
3. Twig G, Livneh A, Vivante A, Afek A, Shamiss A, Derazne E, et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):704-9.
4. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*. 2014;53(4):741-5.
5. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et

- al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1851-61.
6. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1862-6.
7. Masters SL, Lagou V, Jéru I, Baker PJ, Van Eyck L, Parry DA, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med.* 2016;8(332):332ra45-ra45.
8. Mankan A, Kubarenko A, Hornung V. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(3):369-81.
9. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, et al., editors. A single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(3):182-8.
10. Goulielmos G, Fragouli E, Aksentijevich I, Sidiropoulos P, Boumpas D, Eliopoulos E. Mutational analysis of the PRYSPRY domain of pyrin and implications for familial mediterranean fever (FMF). *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;345(4):1326-32.
11. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447-53.
12. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):635-41.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-23.
14. Kocakap DBS, Günel-Özcan A, Cabuk F, Ensari C. The frequency of Familial Mediterranean fever gene mutations and genotypes at Kirikkale and comparison with the mean of regional MEFV mutation frequency of Turkey. *Mol Biol Rep.* 2014;41(3):1419-26.
15. Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, Gilbertson JA, Gillmore JD, Wechalekar AD, et al. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p. M694 residue—a case series and genetic exploration. *Rheumatology.* 2017;56(2):209-13.
16. Bonyadi M, Esmaeili M, Jalali H, Somi M, Ghaffari A, Rafeey M, et al. MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet.* 2009;76(5):477-80.
17. Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):455-61.
18. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jéru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis & Rheumatism.* 2013;65(6):1654-62.
19. Lachmann H, Şengül B, Yavuzşen T, Booth D, Booth S, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology.* 2006;45(6):746-50.
20. Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, Bakkaloglu A, Ozturk S, Dereli E, et al. Are carriers for MEFV mutations "healthy"? *Clin Exp rheumatol.* 2006;24(5 Suppl 42):S120-2.
21. Federici S, Calcagno G, Finetti M, Gallizzi R, Meini A, Vitale A, et al. Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1961-5.
22. Ozturk C, Halicioğlu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoglu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol.* 2012;31(3):493-501.
23. Marek-Yagel D, Bar-Joseph I, Pras E, Berkun Y. Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J Rheumatol.* 2009;36(10):2372-.
24. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1599-605.
25. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat.* 2000;15(4):385-6.
26. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infegers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat.* 2004;24(3):194-8.
27. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(2):145-9.
28. Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Rabaiha ZA, Tayeh M, Najib D, editors. The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: report of a large series. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(6):813-8.
29. Karacan İ, Balamir A, Uğurlu S, Aydın AK, Everest E, Zor S, et al. Diagnostic utility of a targeted next-generation sequencing gene panel in the clinical suspicion of systemic autoinflammatory diseases: a multicenter study. *Rheumatol Int.* 2019;39(5):911-9.
30. Bozgeyik E, Mercan R, Arslan A, Tozkir H. Next-generation screening of a panel of genes associated with periodic fever syndromes in patients with familial Mediterranean Fever and their clinical characteristics. *Genomics.* 2020.
31. Gumus E. The frequency of MEFV gene mutations and genotypes in Sanliurfa province, South-Eastern region of Turkey, after the Syrian Civil War by using next generation sequencing and report of a Novel Exon 4 Mutation (I423T). *J Clin Med.* 2018;7(5):105.

## Rektum Kanserinde Cerrahi Yönetiminin Güncel Literatür Eşliğinde İncelenmesi

## Review of Surgical Management in Rectal Cancer in The Light of Current Literature

Esat Taylan UĞURLU<sup>1</sup> , Ali Ulvi ÖNGÖREN<sup>2</sup>

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif İnan Eğitim araştırma hastanesi. Genel Cerrahi Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

2 Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

## Öz.

**Amaç:** Rektum kanserleri yavaş seyirli, uzun süre asemptomatik olabilirken sonuçta ölümcül bir sistemik hastalık olduğu söylenebilir. Günümüzde primer tedavisi cerrahidir. Erken teşhis, ameliyat öncesi doğru evrelendirme, senkron ve metakron kolorektal kanserleri saptama ve lokal rekürrensleri tedavi edilebilir durumda tespit etme cerrahi tedavinin başarısında en önemli belirleyicilerdir. Çalışmamızda rektal kanserlerin özellikleri ile cerrahi yaklaşımın ilkelerini güncel literatür ışığında gözden geçirerek, kliniğimizde tespit ve tedavi edilmiş rektal kanserli vakaları, etyo-patogenez, patoloji, semptomatoloji, teşhis, tedavi ve rekürrens sonuçları açısından güncel literatürlerle incelemeye çalıştık

**Materyal ve metod:** Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde Aralık 1993-Aralık 1999 tarihleri arasında rektum kanseri tanısıyla ameliyat edilen 82 hastayı analiz ettik. Bu çalışmada, arşiv dosyalarından hastalara ait yaş, cinsiyet, semptom, semptom süresi, yapılan tetkik, tümörün anatomik lokalizasyonu, yapılan ameliyat, görülen komplikasyonlar, tümör evresi, postoperatif uygulanan adjuvan tedavi, hasta takipleri ve bu süre içindeki lokal nüksler ve uzak metastazlar kayıt altına alındı

**Bulgular:** Hastalarımızın yaş ortalaması 57.7, ve %20'si 40 yaş altındaydı. Hastaların 30'u (%36,6) kadın, 52'si (% 63,4) erkek idi. Hastaların 10'u (%12,1) akut karın tablosuyla acil olarak, 72'si (%87,8) elektif olarak ameliyat edilmiştir. Yapılan tam kan sayımlarında hastaların %18,2'sinde (Hemoglobin değeri 10 g/dl altında) anemi saptanmıştır. Vakalarımızın 11'inde (%13,4) karaciğer metastazı mevcuttu. Rektum kanserli 82 hastanın tanı sırasındaki CEA, CA19-9 düzeyleri incelenmiştir. CEA düzeyi 60 (%73,1) hastada, CA19-9 düzeyleri ise 35 (%42,6) hastada yüksek bulundu. İstatistik analizde CEA duyarlılığının CA19-9 a göre daha üstün olduğu belirlendi (P<0.01). Vakalarımızdaki rezektabilite oranı %79,2'dir. Modifiye Dukes sınıflamasına göre A evresinde bir hasta (%1,2), B1 evresinde 8 hasta (%9,7), B2 evresinde 17 hasta (%20,7), C1 evresinde 19 hasta (%23,1), C2 evresinde 26 hasta (%31,7) ve D evresinde 11 hasta (%13,4) tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Rektum kanserlerinde erken teşhis, ameliyat öncesi doğru evrelendirme, senkron ve metakron kolorektal kanserleri saptama ve lokal rekürrensleri tedavi edilebilir durumda tespit etme cerrahi tedavinin başarısında en önemli belirleyicilerdir. Ayrıca hekim-hasta ilişkisinin ideal koşullara ulaşması ve erken teşhisin sağlanması bu hastalıkta daha başarılı sonuçların alınması için şarttır.

**Anahtar Kelimeler:** Rektum kanseri, Total mezorektal eksiyon, Low anterior rezeksiyon, Abdominoperineal rezeksiyon

## Abstract

**Background:** Although rectal cancers have a slowly progressive and these cancers are asymptomatic for a long time, it can be said that they are fatal systemic disease. Today, its primary treatment is surgery. Early diagnosis, correct preoperative staging, synchronicity and determining metachronous colorectal cancers and determining local recurrences in a treatable condition are the most important determinants of the success of surgical treatment. In our study, by reviewing the characteristics of rectal cancers and the principles of surgical approach in the light of the current literature, we tried to examine rectal cancer cases detected and treated in our clinic in terms of etio-pathogenesis, pathology, symptomatology, diagnosis, treatment and recurrence results in the light of current literature.

**Materials and Methods:** Between December 1993 and December 1999, we analyzed 82 patients who are operated on for rectal cancer in 2nd. General Surgery Clinic of Ministry of Health Ankara Training and Research Hospital. In this study, from archive files, patients' age, gender, symptom, symptom duration, examinations, anatomical location of tumor, complications, tumor stage, postoperative adjuvant treatment, patient follow-up and local recurrences and distant metastases during this period were recorded.

**Results:** The average age of our patients was 57.7, and 20% were under 40 years old. 30 (36.6%) of patients were female, 52 (63.4%) were male. 10 (12.1%) of the patients were operated urgently with acute abdominal pain and 72 (87.8%) of the patients were operated electively. Anemia was detected in 18.2% of the patients (Hemoglobin levels below 10 g / dl) in the complete blood cell counts. 11 (13.4%) of our cases had liver metastasis. CEA, CA19-9 levels during the diagnosis of 82 patients' who had rectal cancer were examined. CEA level was found high in 60 (73.1%) patients, CA19-9 levels were found high in 35 (42.6%) patients. In the statistical analysis, CEA sensitivity was identified to be superior to CA19-9. Respectability ratio of our cases was 79.2%. According to the Modified Dukes classification, one patient (1.2%) in A stage, 8 patients (9.7%) in stage B1, 17 patients (20.7%) in B2 stage, 19 patients (23.1%) in stage C1, 26 patients (31.7%) C2 and 11 patients (13.4%) in D stage were detected.

**Conclusion:** In rectal cancers, early diagnosis, correct preoperative staging, synchronicity and determining metachronous colorectal cancers and determining local recurrences in a treatable condition are the most important indicators of the success of surgical treatment. In addition, doctor - patient relationship to reach ideal conditions and ensuring the early diagnosis are essential to get successful results in this disease.

**Key words:** Rectal cancer, Total mesorectal excision, Low anterior resection, Abdominoperineal resection

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Op. Dr. Esat Taylan UĞURLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Esentepe Mah. Haliliye/Şanlıurfa,63300

e-mail: esattaylanugurlu@gmail.com  
doktoramca\_1971@hotmail.comTel: 0531 905 25 77  
Faks: 0414 318 67 07Geliş tarihi / Received:  
26.11.2020Kabul tarihi / Accepted:  
14.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.831965

Çalışmamız 5-7 Haziran 2020'de Şanlıurfa'da yapılan Uluslararası Harran Sağlık Bilimleri Kongresinde sözlü sunu olarak sunulmuştur

Bu çalışma Dr.Esat Taylan UĞURLU'nun tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

## Giriş

Yirmi birinci yüzyılın başında olduğumuz şu dönemde, rektum kanseri, önemli bir tıbbi ve sosyal problem olma özelliğini sürdürmektedir. Halen tüm kolorektal kanserlerin % 30 kadarını rektum kanseri oluşturmaktadır (1). Yüksek prevalansına rağmen rektum kanserinin optimal cerrahi, tıbbi ve radyo-onkolojik tedavisi hala tartışmalıdır (2). Rektum kanserinin tedavisinde transanal eksizyonla lokal tedavi ve abdominoperianal rezeksiyon (APR) arasında değişen çeşitli cerrahi seçenekler vardır (3). Günümüzde robotik cerrahi minimal invaziv cerrahide en yeni gelişmedir (4). Cerrahi tedaviyi destekleyen kemoterapi ve radyoterapi alanındaki gelişmelerle de hastaların daha iyi bir prognoza sahip olmaları hedeflenmektedir. İmmünoterapi denenmiş, ancak yeterli başarıyı gösterememiştir. Gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinden gelişen kanserlere göre daha yavaş seyirlidir. Bu nedenlerden dolayı cerrahi primer tedavi seçeneğidir. Rektum cerrahisi bu yüzyılın başından beri uygulanmakta ve başarılı olmaktadır. Fakat lokal nüks oranları yüksek olarak bulunmaktadır (1,2). Çalışmamızda rektal kanserlerin özellikleri ile cerrahi yaklaşımın ilkelerini güncel literatür ışığında gözden geçirerek, kliniğimizde tespit ve tedavi edilmiş rektal kanserli vakaları, etyopatogenez, patoloji, semptomatoloji, teşhis, tedavi ve rekürrens sonuçları açısından incelemeye çalıştık. Kendi bulgularımız ile literatür verilerini karşılaştırıp, rektal karsinomlu hastalara cerrahi yaklaşımda özellik taşıyan konuları tartışmayı amaçladık.

## Materyal ve Metod

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde Aralık 1993-Aralık 1999 tarihleri arasında rektum kanseri tanısıyla ameliyat edilen 82 hastayı analiz ettik. Bu çalışmada, arşiv dosyalarından hastalara ait yaş, cinsiyet, semptom, semptom süresi, yapılan tetkik, tümörün anatomik lokalizasyonu, yapılan ameliyat, görülen komplikasyonlar, tümör evresi, postoperatif uygulanan adjuvan tedavi, hasta takipleri ve bu süre içindeki lokal nüksler ve uzak metastazlar kayıt altına alındı. Vakalarımızın % 18,2'sine barsak temizliği için konvansiyonel yöntem uygulanmış ve bu hastalara barsak temizliği sonrası trimetoprim/sülfametaksazol (2x1 gr/gün) verilmiştir. Hastaların % 69,5'ine barsak temizliği için Nicholl's yöntemi uygulanmış ve bu hastalarda oral antibiyotik olarak ameliyattan bir gün önce Eritromisin baz (3x1 gr/gün) verilmiştir. Acil olarak ameliyata alınan hastalara barsak temizliği yapılmamıştır. Hastaların tümüne ameliyat başlangıcından bir saat önce seftriakson 1gr. Flk. 2x1 i.v başlanmış ve operasyon sonrası 5 gün metronidazol 200 mg 3x1 i.v ile kombine edilerek devam edilmiştir.

Elektif şartlarda ameliyat edilen tüm vakalara preoperatif rutin tetkikler, proktosigmoidoskopi, doku tanısı için biyopsi ve abdominopelvik Ultrasonografi (USG) yapılmış olup ay-

rica serum karsinoembriyjenik antijen (CEA), karbonhidrat antijen (CA<sub>19.9</sub>) düzeylerine bakılmıştır. Preoperatif doğru evrelendirme yapabilmek için, kırk vakaya abdominopelvik CT ve otuz vakaya endorektal USG yapılmıştır. Tüm elektif vakaların ameliyat öncesi histopatolojik tanıları belirlenmiştir. Hiçbir hastaya preoperatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanmamıştır. Tümörlerin evrelendirilmesi Modifiye Dukes sınıflamasına göre patoloji raporları yorumlanarak yapılmıştır. Bu çalışmada, anal vergeden 0-5 cm arasında olan bölge alt rektum, 6-10 cm arası orta rektum, 11-15 arası üst rektum olarak değerlendirildi. Hastalar ilk iki yıl, üç ayda bir daha sonra altı ayda bir kontrollere çağırılmışlardır. Periyodik kontrollerde, hastaların şikayetleri, fizik muayeneleri, rutin biyokimya tetkikleri, hemogram, biyolojik tümör markerları ve akciğer grafilerine bakılmıştır. Abdominopelvik USG, ilk iki yıl, 3-4 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir tekrarlanmıştır. Takiplerde erken ve geç komplikasyonlar, hastaliksiz geçen süre, lokal nüks ve metastaz durumları belirlenmiştir.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Chicago, Illinois) 10.0 versiyonu kullanıldı. Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada tanımlayıcı bulgular için yüzdeler hesaplamalar, ortanca ve standart sapma kullanıldı. Analizlerde Chi-Square, T testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlı değer P<0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hastalarımızın yaş ortalaması 57.7, ve %20'si 40 yaş altındaydı. Hastaların 30'u (%36,6) kadın, 52'si (%63,4) erkek idi. Hastaların 10'u (%12,1) akut karın tablosuyla acil olarak, 72'si (%87,8) elektif olarak ameliyat edilmiştir. Vakalarımızın başvuru semptomları Tablo 1 de özetlenmiştir. Yapılan tam kan sayımlarında hastaların %18,2'sinde (Hemoglobin 10 g/dl altında) anemi saptanmıştır.

Tablo 1. Hastalara ait semptomlar

Semptomlar	Vaka Sayısı (n)	Yüzde (%)
Rektal kanama	50	60.9
Kilo kaybı	35	42.6
Rektal ağrı	25	30.4
Defekasyondan sonra boşalamama hissi	20	24.3
Karın ağrısı	20	24.3
Anemi	15	18.2
İshal	10	12.1
Akut karın	10	12.1

Radyolojik ve endoskopik görüntüleme yöntemleri ile tümörün, rektumdaki lokalizasyonları Tablo 2 de gösterilmiştir. Vakalarımızın 11'inde (%13,4) karaciğer metastazı mevcuttu. Rektum kanserli 82 hastanın tanı sırasındaki CEA, CA<sub>19.9</sub> düzeyleri incelenmiştir. CEA düzeyi 60 (%73,1) hastada, CA<sub>19.9</sub> düzeyleri ise, 35 (%42,6) hastada

yüksek bulundu. İstatistiki analizde CEA duyarlılığının CA<sub>19.9</sub> a göre daha üstün olduğu belirlendi (P<0.01). Vakalarımızdaki rezektabilité oranı %79,2'dir. Yani 65 vakaya küratif veya palyatif rezeksiyon yapılmıştır. 17 vaka (%20,7) nonrezektabl olarak değerlendirilmiş ve bunların 14'üne sigmoid kolostomi, 3'üne transvers loop kolostomi yapılmıştır.

**Tablo 2.** Tümörün rektumdaki lokalizasyonu

Tümörün anal verge'den uzaklığı (cm)	Vaka sayısı (n)	Yüzde (%)
0-5	40	48.7
6-10	27	32.9
11-15	15	18.2

Karaciğer metastazı saptanan 11 vakanın üçüne operasyon esnasında metastazektomi yapıldı. Acil şartlarda ameliyata alınan vakalarımızın 8'inde intestinal obstrüksiyon, 2'sinde tümör perforasyonu mevcuttu. İntestinal obstrüksiyonu olan hastaların 2'sine transvers loop kolostomi, 6'sına sigmoid kolostomi yapıldı. Perforasyon mevcut olan 2 hastanın birine perforasyon bölgesine primersütür+transvers loop kolostomi, diğerine de perforasyon bölgesine primer sütür + sigmoid kolostomi yapılmıştır. Lezyonun evresi ve yapılan ameliyat dikkate alarak 61 vakadaki müdahaleyi küratif olarak değerlendirdik. 4 vakadaki ameliyat palyatif amaçlı rezeksiyondur ve 17 vakada ise nonrezektabl kabul edilerek palyatif kolostomi yapılmıştır, Palyatif rezeksiyon yapılan 4 vakaya abdominoperineal rezeksiyon ameliyatı uygulanmıştır. Küratif amaçla yapılan ameliyatlardan 34'ünü abdominoperineal rezeksiyon, 26'sını low-anterior rezeksiyon, 1'ini de lokal eksizyon oluşturmaktadır. Tümör, low-anterior (LAR) yapılan 26 vakanın 20'sinde orta rektumda 5'inde üst rektumda idi. 5 vakada anostomozlar stapler tekniği ile yapılmış olup bunlardan bir vakada postoperatif birinci haftada anostomoz yetmezliği nedeniyle operasyon abdominoperineal (APR) rezeksiyona çevrilmiştir. Tümör, abdominoperineal rezeksiyon yapılan 30 vakada alt, 8 vakada orta rektumda lokalize idi. Palyatif olarak kolostomi açılan 17 hastanın 10'unda tümör alt rektumda, 4'ü orta rektumda, 3'ü üst rektumda yerleşmişti. APR + TAH (Total abdominal histrektomi) + BSO (Bilateral salpengo oofektomi) yapılan iki hastada vajen arka duvarına yapışıklık nedeniyle, vajen arka duvarı rezeksiyonu yapılmıştır. Serimizde hastanede kalış süresi 2-36 gün arasında ve ortalama 21 gündür. Yapılan ameliyatlara Tablo 3'te gösterilmiştir. Vakalarımızda peroperatif mortalite olmadı. Erken postoperatif mortalite %4,8'dir. Tümör histopatolojik tanıları Tablo 4'te gösterilmiştir. Rektoskopide eksofitik sert kitle olarak tespit edilen bir vakada transanal lokal eksizyon yapılmıştır. Histopatolojik tanısı adenokarsinomdur. Serimizde preoperatif histopatolojik değerlendirmede tümörün tipine ait yanılığ %4,8 dir. Modifiye Dukes sınıflamasına göre A evresinde bir hasta (%1,2), B<sub>1</sub> evresinde 8 hasta (%9,7), B<sub>2</sub> evresinde 17 hasta (%20,7), C<sub>1</sub> evresinde

19 hasta (%23,1), C<sub>2</sub> evresinde 26 hasta (%31,7) ve D evresinde 11 hasta (%13,4) tespit edilmiştir.

**Tablo 3.** Tümörün yerleşim yerine göre ameliyat tekniği

Ameliyatlara	Alt	Orta	Üst	Toplam
LAR	-	14	7	21
LAR+BSO	-	4	1	5
APR	24	2	-	26
APR+BSO	3	1	-	4
APR+TAH+BSO	6	2	-	8
Transvers Kolostomi	-	-	3	3
Sigmoid Kolostomi	7	7	-	14
Lokal Eksizyon	1	*	-	1

(LAR:Low anterior rezeksiyon,APR:Abdomino perineal rezeksiyon,TAH:Total abdominal histrektomi,BSO:Bilateral salpengo oofektomi)

**Tablo 4.** Tümör histopatolojik tanıları

Histopatolojik tanı	Differansiyasyon			Vaka sayısı (n)	Yüzde (%)
	Az	Orta	Kötü		
Adenokarsinom	1	41	12	64	78.0
Müsinöz adenokarsinom	2	7	2	11	13.4
<b>Taşı yükük hücreli karsinom</b>	1	2	1	4	4.8
Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom	-	-	-	2	2.4
Karsinoid tümör	-	-	-	1	1.2

**Tablo 5.** İki yıllık sağkalım oranları

Evre	İki Yıllık Sağkalım Oranı (%)
A	100
B	90
C	58.8
D	0

Uzak organ metastazı olan tümörler D evresi olarak değerlendirildi. Vakalarımızdan 20 hastada (%24,3) yara enfeksiyonu görülmüştür. Operatif morbiditemiz bir hastada ureter, üç hastada uretra yaralanmasıyla %4,8'dir. Üriner inkontinans üç hastada gelişti. Cerrahi tedaviye ilave olarak kırk hastaya (%48,7) postoperatif kemoterapi, 28 hastaya (%34,1) kemoterapi + radyoterapi yapılmıştır. Adjuvan tedaviler için medikal ve radyasyon onkolojisi kliniklerinin görüşleri alınmıştır. Küratif rezeksiyonlu 61 hastanın 16'sında (%26,2) lokal rekürrens görülmüştür. Vakalarımızda en erken rekürrens beşinci ayda görülmüştür. Low anterior rezeksiyon yapılan 7 hastada, APR yapılan 9 hastada lokal rekürrens görülmüştür. Lokal rekürrensin ortalama görülme süresi 14 aydır. Ortalama takip süremiz 28 aydır. İki yıl gibi kısa bir süre için genel sürvival oranımız %60'dır. İki yıllık sağ kalım oranlarımız Tablo 5'te gösterilmiştir.



## Tartışma

Serimizde 82 hastanın yaş ortalaması 57.7 idi. Mayo Kliniği'nin yakın zaman içindeki tecrübelerine göre rektum kanserlerinin tanı yaşı 67'dir (ortalama 23-99) (2) olgularımızda erkek/kadın oranı 1,73 olarak erkekler aleyhine yüksek bulunmuştur. Serimizde ailevi geçişi düşündürecek vaka saptanmamıştır. Çalışmamızda rektal kanama şikâyeti literatüre göre iki katı sıklıkta, genellikle literatürde ikinci sırada görülen ishal ve müküslü akıntı altıncı sırada ve nadir görülen rektal ağrı üçüncü sırada yer almaktadır (5). Bu duruma hastaların bazı semptomları önemsemeleri ya da hemoroid gibi başka sebeplere bağlanmış olmaları nedenler arasında düşünülebilir. Rektum kanserlerinde tıkanma, perforasyon ya da kanama nedeniyle acil ameliyat gerekebilir. Tıkayıcı rektum kanseri en sık acil ameliyat nedenidir. Biz de olgularımızda %9,7 oranında intestinal obstrüksiyona %2,4 oranında perforasyona rastladık (6).

Hastalarda semptomların başlangıcından itibaren cerrahi tedaviye kadar geçen süre oldukça uzundur. Sadece 30 hastanın (%36,5) semptomları belirledikten sonraki ilk üç ayda ameliyat edilmesi, A evresinde bir hastanın bulunuşu ve vakaların ancak %30,4'ünün B evresinde ameliyat edilmiş olması hastaların doktora geç başvurmış olmalarına veya başvurdukları merkezlerde titizlikle muayene ve tetkik edilmemiş olmalarına bağlanabilir. Vakalarımızı global olarak değerlendirdiğimizde, tanıya kadar geçen süre ortalama 6,3 aydır. Bir seride vakaların %34,1'i alt rektumda yerleştiği bildirilmiştir (7). Vakalarımızın %48,7'sinin alt rektuma yerleşmiş olması ve değişik yazarlarca rektum kanserinin %50-70 oranında rektal tuşe ile tespit edilebildiğinin belirtilmesi basit muayene yöntemlerinin önemini koruduğunu göstermektedir (8).

Non-rezektabl rektum kanseri tanısı multidisipliner bir ekip tarafından konulabilir. Tüm rektum kanserlerinin % 10-15'ini oluştururlar. Bizim vakalarımızdaki rezektabilite oranı %79,2 olarak bulunmuştur. Robotik cerrahi özellikle dar pelvislerde hassas diseksiyon imkanı tanıdığından rektum kanseri cerrahi tedavisinde daha iyi klinik sonuçlar alma potansiyeline sahiptir. Tüm rektum kanserlerinin % 10-15'ini oluştururlar. Total mezorektal rezeksiyonun (R-TME) laparaskopi ya da açık cerrahiye daha üstün olduğunu gösteren güçlü kanıt olmamakla beraber güncel veriler R-TME'nin teknik zorluklar içeren subgruplarda (obez, erkek hastalar) daha iyi sonuçlar alınabileceğini göstermektedir (4). Bir çalışmada rektum kanserlerinde robotik aşağı anterior rezeksiyon daha uzun operasyon süresi ve daha az kan kaybı ile laparoskopik aşağı anterior rezeksiyona benzer şekilde etkin ve güvenli bir şekilde uygulanabileceği bildirilmiştir (9). Radikal operasyon için mezorektumun tamamen çıkarılması önemlidir. Heald ve Ryall, mezorektumun tamamen çıkarıldığı erken evre rektum kanserli 50 hastada sfinkter koruyucu rezeksiyondan sonra lokal rekürrens gö-

rülmediğini bildirmişlerdir (10). Biz küratif rezeksiyon uyguladığımız 61 vakamızda mezorektumu tamamen çıkardık ve konvansiyonel rektum rezeksiyonu uyguladık. Patrick Lee ve arkadaşlarının 38 hastalık çalışmalarında endorektal USG'nin doğruluk derecesini %79 olarak bildirmişlerdir (11). Biz 30 vakaya endorektal USG yaptırabildik. Bu vakalardaki doğruluk derecesi % 66,6'dır.

Tümörün alt sınırı ile anal verge arasındaki mesafe ve komşu organ tutulumu cerrahi prosedür seçimini belirlemektedir. Biz low anterior rezeksiyon ameliyatını 5 cm ve üzerinde olan tümörlere uygulamaya çalıştık. Tümörü distalde en az 2 cm makroskopik sağlam alan bırakarak çıkardık. Bizim 5 cm altındaki vakalara APR yapmamızdaki önemli neden bu seviyenin altında manuel anostomozun zorluğudur. Çalışmalarda 2 cm'den daha az kenar bırakılan hastaların %25-30'unda aşağı halkanın histolojik muayenesinde rezidüel hastalık negatif olsa bile anostomoz hattında rekürrens bildirilmektedir (11,12). Biz distal kenarı anal verge'den 5 cm'den daha yukarıda olan 5 hastaya APR yaptık. Bunlardan 3 vakada vajen arka duvarına, 2 vakada da prostata neoplastik natürde yapışıklık saptanmıştı. Rektum kanserli hastaların %85 ile 90'ında low-anterior rezeksiyon veya APR'dan biri tercih edilir (13). Deneyimimiz rekürrensin uygulanan cerrahi teknikten çok tümörün evresine, ekstraparietal ve mezorektal infiltrasyonun varlığına, lenfanjite ve tümör diferansiyasyonunun derecesi gibi neoplazmin belli özelliklerine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca perinöral invazyonun lokal rekürrens, venöz invazyonun organ metastazı yönünden prognostik faktör oldukları bildirilmekte ve perinöral invazyon saptanan tümörlerde genişletilmiş cerrahi savunulmaktadır (14). Transanal lokal eksizyon adenomlar, karsinoidler ve anal girimden itibaren 8 cm'ye kadar olan erken evre rektal kanserler için uygundur. Bazen 8 cm'den daha proksimaldeki tümörlerin çıkarılması da mümkün olmaktadır. Transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) eski ve yeni arasındaki eşsiz bir harmanlamayı temsil ediyor. Çoğu adenomda boyu, yerleşim yeri ve çevresel tutulum derecesi ne olursa olsun TEM yöntemi ile çıkarılabilir. Malign lezyonlar için TEM yöntemi uygulanacaksa uygun hasta seçimi yapılmalıdır (Lezyon rektal duvara yüzeyel penetrasyonu, perinöral ve lenfovasküler invazyonu olmaması gibi) (15).

En sık görülen intraoperatif komplikasyonun (%3) presakral kanama olduğu ve postoperatif komplikasyonların tamamının oranının %50,2 gibi yüksek olduğu bildirilmiştir. Rektum kanseri ameliyatlarından sonra mortalite dramatik bir şekilde düşerken, morbidite oranı şaşılacak şekilde %21-76 arası değişen morbidite oranı bildirilmiştir (2). Rektum kanseri nedeniyle rezeksiyon sonrası ölümlerin %25-37'sinden pelvik sepsis, intrapelvik apse ve anastomoz kaçağı şeklinde gözlenebilen septik komplikasyonlar sorumludur. İlk 30 gün içindeki mortalitenin de en önemli sebebi septik komplikasyonlardır (6). Enfeksiyon sistemik, yara ve

üriner enfeksiyon şeklinde olabilir. Olgularımızda karşılaştığımız yara enfeksiyonu %24,3'dür ve yüksektir. Bunda olgularımızın % 12'sini acil olarak ameliyata aldığımızdan barsak temizliği yapamamamız, %18,2'sine ise oral antibiyotik profilaksisi olarak anaerob bakterilere etkisizliği saptanan trimetoprim/sülfametaksazol'ü kullanmamız olumsuz etkenlerdir. Mekanik bağırsak temizliğine rağmen kolorektal cerrahide anatomoz kaçak oranı % 4-5, yara yeri enfeksiyonu %8-10 oranında görülmektedir. Contant ve ark.'nın yaptıkları ve 1354 hastayı içeren randomize bir çalışmada mekanik barsak temizliği yapılan ve yapılmayan hastalar arasında anastomoz kaçağı, yara yeri enfeksiyonu, mortalite ve hastanede yatış süresi arasında fark saptanmamıştır(16).

Literatürde standart rektum rezeksiyonundan sonra % 2,7 oranında mesane yaralanması, % 2 üretra yaralanması bildirilmektedirler (17). Bizde daha önce belirttiğimiz gibi 1 üreter (%1,2), 3 üretra (%3,6) yaralanması olmuştur. En sık görülen komplikasyonlar ürolojik olanlardır. Bir çalışmada üriner retansiyon oranı %22,5 ve üriner enfeksiyon oranı %16 olarak bildirilmiştir. Vakalarımızda rutin olarak idrar sondasını 7-10 gün süreyle yerinde bıraktık. APR yapılan 3 vakada üriner inkontinans görülmüştür. Sadece APR yapılan vakaları değerlendirirsek, üriner inkontinans oranı %7,8'dir. Bizim serimizde seksüel fonksiyon tam kaybı iki vaka (%2,4) idi. Bu oranı Enker %13 olarak bildirmektedir (17). Bizim oranımızın oldukça düşük olmasının nedenini anamnezin düzgün alınmamasına, kaydedilmemesine, ayrıca hastaların seksüel konularda doktoru ile kontak kurmamasına bağlamaktayız.

Rektum kanserlerinin %98'i adenokarsinomdur. Bunların %15'i müsinöz adenokarsinomlardır (11,18). Olgularımızda adenokarsinom oranı %96,2 olup literatüre yakındır. Müsinöz adenokarsinoma oranı %13,4, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom oranı %4,8, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom oranı %2,4'dür. Karsinoid tümörlerin, kolon ve rektum tümörleri içinde % 0,1 oranında görüldüğü bildirilmektedir Genç hastalarda kolorektal kanserler ile ilgili yapılmış çalışmalarda müsinöz tümör oranı ve kötü diferansiyasyonlu tümör oranı yüksek olarak belirtilmiştir(19).Bizim vakalarımız içinde karsinoid tümör oranı %1,2'dir. Modifiye Dukes histopatolojik sınıflamasına göre A evresinde 1 vakamız(% 1,2) varken D evresinde 11 (%13,4) hastamız mevcuttur. Literatürde A evresinde % 5,3-22,5, D evresinde %10-11 oranları bildirilmektedir. A evresindeki vakamızın bir tane oluşu D evresindeki oranların literatüre göre yüksek oluşu hastaların geç başvurduğunu veya hekimler tarafından basit şikayetlerin atlandığını düşündürmektedir. B ve C evresi oranları literatür ile uyumludur. Günümüzde rektum kanseri için, en çok kabul gören evreleme sistemi TNM sınıflamasıdır. 1987 'de kolorektal kanserler için TNM sınıflama sistemi ortaya konulmuş olup 2002'de güncellenmiştir.

Karaciğer, kolorektal kanserde en sık metastaz yeridir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak %50'sinde karaciğer metastazı gelişir. Kolorektal kanserin izole karaciğer metastazlarının güncel standart tedavi yöntemi cerrahidir. Karaciğer metastazlarının rezeksiyonu sonrası 5-yıllık sağkalım oranları %16-74 arasında değişmektedir. Hastaların yaklaşık olarak %50'sinde rezeksiyon sonrası 2 yıl içinde rekürrens gelişmektedir. Kolorektal kanser tanılı, rezeksiyona uygun karaciğer metastazlı hastalarda, tek başına cerrahiye kıyasla, perioperatif uygulanan kemoterapi, hastalısız sağkalım avantajı sağlamaktadır. Başlangıçta, karaciğer metastazları rezeksiyona uygun olmayan hastalarda, daha güçlü kemoterapi rejimleri ve etkili hedefe yönelik ajanların kullanımı sayesinde, yanıt oranlarında ve rezeksiyon oranlarında artış meydana gelmiştir.(20). Ne yazık ki, rekürren kolorektal kanserden ölen hastalarda, genellikle karaciğer ve akciğer rekürrensi erken evrede saptansa bile hastada cerrahi rezeksiyon yapılamayacak tarzda multipl alan tutulumu mevcuttur. Küratif rezeksiyondan sonra takip ettiğimiz vakalarda %26,2 oranında Lokal rekürrens saptadık. Küratif rezeksiyondan sonra %11,1 oranında karaciğer metastazı saptadık ve bu metastaz vakalarında lokal rekürrens de mevcuttu. B1 evresinde %1,2, B2 evresinde %6,0, C1 evresinde %3,6, C2 evresinde %7,3 ve D evresinde %1,2 oranında lokal rekürrens saptadık ve bu oranlar literatürle oldukça paraleldir.

İnce kesitli Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme teknikleri, düşük manyetik alan sistemlerinde bile tümör evrelemesinin ve pozitif çevresel rezeksiyon sınırı tahminlerinin geliştirilmesi için kullanılabilir (21). Endorektal Ultrasonografi (ERUS), BT ve MR görüntüleme sonuçlarının doğruluğunu kıyaslayan çok sayıda çalışmaya göre rektum kanserinde T evrelemesi açısından en üstün yöntemin ERUS olduğu anlaşılmaktadır. ERUS'un doğruluğu % 80-95 arasında iken BT % 65-75, MR görüntüleme % 75-85 ve rektal tuşe % 62 gibi oranlara sahiptir (1).

Rektum kanserli 82 hastamızda tanıda CEA duyarlılığı %73,1, CA19-9 duyarlılığı %42,6 olarak bulunmuştur. Yine çalışmamızda remisyonunda CEA duyarlılığı %95,6 ve CA19-9 duyarlılığı %86,9 olarak bulunmuştur. Rekürrens vakalarımızda bu oranlar sırasıyla %86,9 ve %65,2'dir. 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada kolorektal karsinom tanısı için CEA'nın duyarlılık oranı %44,8-47,4, özgüllük oranı %88,2-90,2,CA19-9'un duyarlılık oranı %20,3-31,8, özgüllük oranı %91,5-94 olarak bildirilmiştir (22).

Kolorektal kanserde hastalık evresi ile CEA duyarlılığı önemli oranda değişiklik göstermektedir. Bizim serimizde bir hasta evre A iken B evresindeki hastalarımızda CEA duyarlılığı %64 idi. Birçok çalışmada erken evre (evre A ve B) hastalığı olanlarda bu oranın %40-45'e kadar düştüğü bildirilmektedir. Bu fark bizim evre A hastamızın bir oluşundan kaynaklanabilir (23).

Preoperatif kombine tedavi (neoadjuvan KRT) aldıktan

sonra rezeksiyon yapılan rektal kanserli hastalar için postoperatif KT verilmesinin yararlı olup olmadığı tartışılmakta olan bir konudur. Bu konuya odaklanmış bir çalışmada araştırmacılar, lokal ileri rektum kanserli hastalarda faz 2 çalışması gerçekleştirdiler (24). Randomize olmayan bu çalışmada postoperatif kemoterapi 5 yıllık sağkalımı % 52'den %84'e, nüksüz sağ kalımı % 48'den %74'e çıkardı. Çalışmamızda cerrahi tedaviye ilave olarak kırk hastaya (%48,7) postoperatif kemoterapi, 28 hastaya (%34,1) kemoterapi + radyoterapi yapılmıştır.

On dört çalışmanın yer aldığı bir metanalizde preoperatif RT ve cerrahi kombinasyonu, tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında 5 yıllık genel mortaliteyi, ("odds ratio" [OR] 0.84; 95% "confidence interval" [CI], 0.72-0.98; p =.03), kansere özgü mortalite oranını (OR, 0.71; 95% CI, 0.61-0.82; P<.001) ve lokal nüks oranını (OR, 0.49; 95% CI, 0.38-0.62; P<.001) anlamlı olarak düşürdü. Bu metaanaliz, yalnız başına cerrahi ile karşılaştırıldığında preoperatif RT ve cerrahi kombinasyonunun lokal kontrol ve genel sağ kalımı önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (25).

Evre 0 rektum kanserlerinde beş yıllık sağ kalım %100 iken evre I de %90 civarındadır. Evre II tümörlerde %60-75, evre III tümörlerde de %35-45 beş yıllık sağ kalım beklentisi vardır. Evre IV hastalıkta beş yıl yaşayan hasta oranı %5-20'dir (26). Vaka grubumuzda süremiz yetersiz olduğundan 5 yıllık survival veremiyoruz. İki yıllık sağ kalım oranlarımız şöyledir; Evre A için % 100, evre B için 90, evre C için % 58,8, evre D için % 0 dir. Ortalama takip süremiz 28 aydır.

On dört çalışmanın yer aldığı bir metanalizde preoperatif RT ve cerrahi kombinasyonu, tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında 5 yıllık genel mortaliteyi, ("odds ratio" [OR] 0.84; 95% "confidence interval" [CI], 0.72-0.98; p =.03), kansere özgü mortalite oranını (OR, 0.71; 95% CI, 0.61-0.82; P<.001) ve lokal nüks oranını (OR, 0.49; 95% CI, 0.38-0.62; P<.001) anlamlı olarak düşürdü. Bu metaanaliz, yalnız başına cerrahi ile karşılaştırıldığında preoperatif RT ve cerrahi kombinasyonunun lokal kontrol ve genel sağ kalımı önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (25).

Sonuç olarak rektum kanserlerinin yavaş seyirli, uzun süre asemptomatik seyreden ölümcül sistemik bir hastalık olduğu söylenebilir. Günümüzde primer tedavisinin cerrahi olduğu herkes tarafından kabul görmektedir. Erken teşhis, ameliyat öncesi doğru evrelendirme, senkron ve metakron kolorektal kanserleri saptama ve lokal rekürrenslere tedavi edilebilir durumda tespit etme cerrahi tedavinin başarısında en önemli belirleyicilerdir. Ayrıca hekim, hasta ilişkisinin ideal koşullara ulaşması ve erken teşhisin sağlanması bu hastalıkta daha başarılı sonuçların alınması için şarttır.

**Etik onam:** Bu çalışmamız 1995-1999 tarihleri arasında hazırladığımız uzmanlık tezimizden türetilmiştir. Tezimiz o

tarihte Sağlık Bakanlığımızın etik kurulu tarafından onaylanmış ve 1999 tarihinde uzmanlık bitiminde yine bakanlığımızın belirlediği kurul tarafından tasdik edilmiş ve kabul görmüştür

## Kaynaklar

- Dalal KM, Bleday R. Maingot Abdominal Operasyonlar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul;2008:693-725
- Heppel JP, McConnel EJ, Schild SE. Mayo Kliniği Gastrointestinal Sistem Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, İstanbul: 569-588
- Shelton AA, WongWD, Güncel Cerrahi Tedavi. Avrupa Tıp LTD.ŞTİ.Yayınları 2001, İstanbul:217-239
- Burak KB, Asoğlu O. Rektum kanseri cerrahi tedavisinde robotik cerrahinin güncel durumu. Altıntoprak F, editör. Robotik Cerrahi: Teknik, Ulusal Deneyimler ve Güncel Literatür Sonuçları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019:60-66.
- Cerman, L.: Colonandrectalsurgery. 2. baskı, J.B. LippincottCompany Pennsylvania, 1989, 465-469.
- Karman N, Doğan L, Öztaşlan C, Atalay C, Yılmaz KB, Altınok M. Rektum kanseriameliyatları sonrası pelvik septik komplikasyonlar. TurkishJournalofSurgery.2008;24(3):125-130
- Ross A, Rusnak C, Weinerman B, Kuechler P, Hayashi A, MacLachlan G, et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. Am J Surg. 1999;177(5):392-5.
- Sözüer E, Dağlı AS, Yılmaz C, Yersiz H, Torun, R. Kolon ve rectum kanserli 34 vakanın incelenmesi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 1990;2: 55-64.
- Ladenson JH, McDonald JM, Landt M, Schwartz MK. (Washington University Case Conference). Colorectal carcinoma and carcinoembryonic antigen (CEA). Clin Chem. 1980;26(8):1213-20.
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1986;28;1(8496):1479-82.
- Lee P, Oyama K, Homer L, Sullivan E. Effects of endorectal ultrasonography in the surgical management of rectal adenomas and carcinomas. Am J Surg. 1999;177(5):388-91
- Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. Dis Colon Rectum. 1989;32(4):307-15
- Helmond JH, Beart RW. Kolon ve Rektum Cerrahisinde GÜNCEL TEDAVİ, Avrupa Tıp Kitapçılık LTD.ŞTİ. Bilim Yayınları- 51, İstanbul,2006:177-184
- Fegiz G, Indinnimeo M, Gozzo P, Del Grande E, Cataldi S, Brozzetti S. Low rectal cancer--what is the choice? Dis Colon Rectum. 1994;37(2 Suppl):S35-41.
- HuntSR, SaclaridesTJ. Kolon ve Rektum Cerrahisi/ Anorektal Ameliyatlar. İstanbul Medikal Yayıncılık ÇEVİRİ ESERLERİ dizisi, 1. baskı İstanbul, 2015:193-211
- Seyfi E, Kavlıkoğlu B, Sözen S, Yazar MF, Özkan Z. Elektif kolorektal cerrahi öncesinde mekanik bağırsak temizliği gerekli midir? Prospektif, randomize ve kontrollü bir çalışma. Turkish Journal of Surgery. 2012;28(12):084-087
- EnkerWE, Pilipshen SJ, Heilweil ML, Stearns MW, Janov AJ, Hertz RE, Sternberg SS. Enblocpelviclymphadenectomyandsphincterpreservation in thesurgicalmanagement of rectalcancer. Ann Surg.1986;203(4): 426-433
- Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survivalandvoiding, sexualfunctionafterwideiliopelviclymphadenectomy. Dis. ColonRectum 1989; 32(2):131-136
- Özdemir Y, Sücüllü İ, Filiz Aİ, Yücel E, Karagöz B, Ersöz N ve ark. Genç Hastalarda Kolorektal Kanserlerin Klinik ve Patolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Kolon Rektum Hast. Derg.2009;19(4):172-177
- Ünek İ.T. Kolorektal Kanserli Hastalarda Karaciğer Metastazlarına yaklaşım. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular.2018;8(1):24-37
- Sönmez DY, Peker E, Kiremitçi S, Kuzu, Erden A, Kuzu A. Preoperatif Rektum Kanseri Evrelemesinde MR Görüntülemenin Doğruluğu.

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2016;69(3): 173-179
22. Peng Q, Shen Y, Lin K, Zou L, Shen Y, Zhu Y. Identification of microRNA-92a and the related combination biomarkers as promising substrates in predicting risk, recurrence and poor survival of colorectal cancer. *J Cancer*. 2019;10(14):3154-3171
23. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: longlasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644-50.
24. Yavuz A, Nasirov M, BüyükkasapÇ, SalmanB, BedirliA. Rektum Kanseri Nedeniyle Robotik ve Laparoskopik Aşağı Anterior Rezeksiyon Yapılan Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Kolon Rektum Hastalıkları Dergisi*. 2015; 25(1):SB-04
25. Mohiuddin M, Hayne M, Regine WF, Hanna N, Hagihara PF, McGrath P, Marks GM. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(4):1075-80.
26. Kuzu MA, Demirkıran MA. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Edit.) *Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. 2.ci Baskı 395-412, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği Yayını, İstanbul, 2004

## Kanserli Hastalarda Hastalık Algısı ve Yaşam Kalitesi

### Illness Perception and Quality of Life in Patients with Cancer

Tuğba MENEKLİ<sup>1</sup> , Ferhan DOĞAN<sup>1</sup> , Emin Tamer ELKIRAN<sup>2</sup> 

1 İnönü Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği AD, Malatya, TÜRKİYE

2 İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Tıbbi Onkoloji AD, Malatya, TÜRKİYE

#### Öz.

**Amaç:** Bu araştırma kanserli hastalarda hastalık algısını ve yaşam kalitesini incelemek amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

**Materyal ve metod:** Araştırmanın örneklemini Aralık 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında bir eğitim araştırma hastanesinin onkoloji kliniğinde yatarak ve ayaktan tedavi gören 151 kanserli hasta oluşturmuştur. Veriler Kişisel Tanıtım Formu, Hastalık Algısı Ölçeği (HAÖ), Yaşam Kalitesi İndeksi – Kanser Versiyonu-III (QOL-CV) kullanılarak toplanmıştır. Veriler SPSS 25 programında tanımlayıcı istatistikler, Independent Samples t, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların % 58.3' ünün kadın, %29.1'inin kolon kanseri olduğu ve %11.9'unun hastalık hakkında bilgi sahibi olmadığı bulunmuştur. HAÖ alt ölçeklerinden hastaların kişisel kontrol algısı puan ortalamasının (23.00 ± 3.35), QOL-CV alt ölçeklerinden ise aile alt ölçeği puan ortalamasının en yüksek (26.97±5.04) olduğu bulunmuştur. Toplam QOL-CV puan ortalaması ise 23.44±4.42 olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Hastaların kişisel kontrol algısı ve yaşam kalitesi aile alt boyutu en yüksek, toplam yaşam kalitesi ise orta düzeydedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, Hastalık algısı, Yaşam kalitesi.

#### Abstract

**Background:** The purpose of this descriptive study is to determine the perception of illness and quality of life in patients with cancer.

**Materials and Methods:** The sample of the study consisted of 151 cancer patients who were inpatient and outpatient in the oncology clinic of an education and research hospital between December 2019 and February 2020. The data were collected using Personal Information Form, Illness Perception Scale (IPQ), Quality of Life Index-Cancer Version-III (QOL-CV). The data were evaluated in SPSS 25 program with descriptive statistics, Independent Samples t, Kruskal Wallis and Mann-Whitney U.

**Results:** It was found that 58.3% of the patients were female, 29.1% had colon cancer and 11.9% had no information about the illness. It was found that the mean scores of the patients' perception of personal control (23.00 ± 3.35) from the IPQ subscales were the highest, and the family subscale mean score of the QOL-CV subscales was found to be the highest (26.97 ± 5.04). The total QOL-CV score was 23.44 ± 4.42.

**Conclusion:** It was determined that the patients' perception of internal control and quality of life family subscale was high also and their total quality of life was moderate.

**Key words:** Cancer, Illness perception, Quality of life.

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba MENEKLİ

İnönü Üniversitesi  
Hemşirelik Fakültesi,  
İç Hastalıkları Hemşireliği AD,  
Bulgurlu Mahallesi, Elazığ Yolu 15.  
Km., 44280  
Merkez/Battalgazi/Malatya

e-mail: tugbamenekli2013@gmail.com

Tel: 0534 582 06 05

Geliş tarihi / Received:  
14.10.2020

Kabul tarihi / Accepted:  
18.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.810484

## Giriş

Malign bir hastalık olan kanser; vücudun herhangi bir organ veya dokusunda anormal hücrelerin düzensiz ve kontrolsüz bir biçimde çoğalmasıyla meydana gelir (1). Kanser, erken teşhis ve tedavi edilmediğinde ölümlerle sonuçlanabilen bir sağlık sorunudur (2). Tüm ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı alan kanser, gelişmiş ülkelerde ölümlerin %25'ini oluşturur (3).

Kanser ve tedavisi fiziksel, sosyal ve ruhsal iyilik halini etkileyerek, kişilerin yaşam kalitelerinin bozulmasına neden olmaktadır. Yaşam kalitesi; bireylerin yaşamdan doyum almaması, fiziksel, psikolojik ve ekonomik açıdan yeterli olması, bireyler ile iyi ilişkiler içinde olması, kendilerini geliştirmeye ve eğlenmeye zaman ayırması olarak tanımlanır (4-6).

Hastalık algısı, hastaların bir hastalığa sahip olmasını nasıl değerlendirdikleri ile ilgili olup hastaların hastalık süreçleri, inançları, baş etme yöntemleri, maddi ve manevi değerleri üzerinde etkisi olan bir kavramdır (4, 5). Hastalık algısının belirlenmesi, kanser hastalarında var olan ve olası rahatsızlıkları daha iyi tanımlayabilmek, tedavi edebilmek, hemşirelik girişimlerini planlayabilmek ve sonuçlarını değerlendirebilmek açısından önemlidir (3, 6). Hastalık algılarının sorgulanması, bireylerin tedaviye uyumunun artmasını, hastalıklarını kontrol edebileceklerine inanmasını ve yaşam kalitesinin arttırmasını sağlayacaktır. Yapılan araştırmalar kanserli hastalarda, fiziksel sorunların yanı sıra, hastalık algısının da yaşam kalitesini etkilediğini göstermiştir (1, 5). Bu doğrultuda bakımın planlanması hastanın yaşam kalitesini yükseltmesine olanak sağlayacaktır (3, 7). Bu araştırma, kanser hastalarının hastalık algısı ile yaşam kalitesini incelemek amacıyla yapılmıştır.

## Materyal ve Metod

### Araştırma türü

Bu araştırma tanımlayıcı tiptedir.

### Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini, Aralık 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında, Malatya ilindeki üniversite hastanesinde, medikal onkoloji servisinde yatarak tedavi gören ve kemoterapi ünitesinde ayaktan tedavi gören kanser hastaları oluşturmuştur. Örneklemi ise, araştırmayı kabul eden ve araştırma alınma kriterine uyan 151 hasta oluşturmuştur. Örneklem hacminin hesaplanmasında power analizi kullanılmıştır. G power programında yapılan hesaplama ile araştırmanın gücü % 95, alfa değeri 0.05, etki düzeyi orta düzey kabul edilmiştir. Araştırmaya alınma kriterleri; 18 yaş ve üzeri, bilinci açık, iletişim kurmaya engel durumu ve mental rahatsızlığı bulunmayan, Türkçe okuma yazma bilen, en az 2 ay kanser tanısı alan, araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardır.

### Veri Toplama Araçları

Kişisel Tanıtım Formu, Hastalık Algısı Ölçeği (HAÖ) ve Yaşam Kalitesi İndeksi –Kanser Versiyonu-III (QOL-CV) ölçeklerinden oluşmuştur.

## Kişisel Tanıtım Formu

Araştırmacıların literatür tarayarak oluşturduğu formda, hastaya ait sosyodemografik özelliklerden oluşan 9, hastalığa ait bilgilerden oluşan 10 olmak üzere toplam 19 sorudan oluşmaktadır.

## Hastalık Algısı Ölçeği (HAÖ)

HAÖ, Weinmann ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (8). HAÖ, kanser, romatoid artrit, psöriyazis, diyabet, kronik akciğer hastalıkları ve kalp hastalıkları için kullanılmıştır. Moss-Morris ve arkadaşları tarafından yeniden revize edilmiştir (9). Ülkemizde kanser hastalarında ise Armay ve arkadaşları tarafından HAÖ geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (10).

HAÖ; hastalık tipi, hastalık hakkındaki görüşleri ve hastalık nedenleri alt ölçeğinden oluşmaktadır.

Hastalık tipi alt ölçeği: Sık görülen 14 hastalık belirtisi (ağrı, bulantı, kilo kaybı, yorgunluk, hırıltılı solunum, soluk almada güçlük, eklem sertliği, boğazda yanma, gözlerde yanma, uyku güçlüğü, baş ağrısı, mide yakınmaları, sersemlik hissi) içermektedir. Bu belirtilerin her biri için kişiye önce, 'hastalığın başlangıcından bu yana yaşayıp yaşamadığı', sonrasında ise 'bu belirtiyi hastalığıyla ilgili görüp görmediği' sorulmaktadır. Bu alt ölçek, her belirti için iki soruya da evet/hayır olarak yanıt verilecek biçimde düzenlenmiştir. İkinci sorudaki evet yanıtlarının toplamı hastalık tipi boyutunun değerlendirme sonucunu oluşturmaktadır (10).

Hastalık hakkındaki görüşleri alt ölçeği: Beşli likert tipi, 38 maddeden oluşmaktadır. Süre (akut/kronik), kişisel kontrol, sonuçlar, hastalığı anlayabilme, tedavi kontrolü, duygusal temsiller ve süre (döngüsel) olarak yedi alt ölçekten oluşmaktadır. Süre alt ölçeği, kişinin hastalığının süresiyle ilişkilidir ve akut, kronik, döngüsel olarak gruplanır. Sonuçlar alt ölçeği, kişinin hastalığının şiddetini, psikolojik, fiziksel, sosyal ve işlevselliğine olası etki inançlarını inceler. Kişisel kontrol, kişinin hastalığının tedavisi, seyri, süresi ve üzerindeki iç kontrol algısını değerlendirir. Tedavi kontrolü, kişiye uygulanan tedavinin etkinliği hakkındaki inançlarını araştırır. Hastalığı anlayabilme, kişinin hastalığını ne kadar anladığını veya kavradığını araştırır. Duygusal temsiller, kişinin hastalığıyla ilgili hissettiklerini araştırır (10).

Hastalık nedenleri alt ölçeği: Beşli likert tipi, 18 maddeden oluşmaktadır ve hastalıkların olası nedenlerini içermektedir. Psikolojik atıflar, risk etkenleri, bağışıklık, kaza veya şans alt ölçeklerinden oluşan bu alt ölçek; kişinin hastalığının olası nedenleri hakkındaki düşüncelerini araştırmaya yöneliktir (8). Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirliliğinin yapıldığı çalışmada, Cronbach's Alpha değeri hastalık hakkında görüşler boyutu için 0.69-0.77 hastalık nedenleri boyutu için 0.25-0.72 olarak belirtilmiştir (2). Bu araştırmada ise hastalık hakkında görüşler boyutunun Cronbach's Alpha değeri 0.64-0.90; hastalık nedenleri boyutunun ise 0.50-0.62 arasında olduğu bulunmuştur.



### Yaşam Kalitesi Endeksi Kanser Uyarlaması-III (QOL-CV)

QOL-CV, Ferrans ve Powers tarafından geliştirilmiştir, Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Can ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (11, 12). Ölçek, 6 dereceli likert tipinden oluşan maddelere verilen yanıtlarla cevaplanır ve yaşamın çeşitli alanlarından 'memnuniyet' ile, o alanın kişi için 'önemi' ölçen her biri 33 maddeyi kapsayan iki ana bölümden oluşur. Sağlık ve hareketlilik, sosyo-ekonomik, psikolojik-inançlar ve aile olmak üzere toplam dört alt ölçeğinden oluşur. Toplam yaşam kalitesi puanı ve alt grup puanları memnuniyet puanlarını önem puanlarına uyarlayarak elde edilir. Ölçekten 0-30 arası puan alınmaktadır (12). Can ve ark. tarafından Cronbach's Alfa değeri alt ölçeği için ayrı ayrı hesaplanarak 0.63-0.85 arasında bulunmuştur (11). Bu araştırmada ise Cronbach's Alfa değeri 0.60-0.79 arasında bulunmuştur.

### Verilerin Analizi ve Değerlendirilmesi

Veri analizi SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Hastaların tanıtıcı ve hastalığa ait özellikleri için sayı ve yüzdelik testi kullanılmıştır. Verilerin normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi uygulanmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerde normal dağılıma uygun olanlar için ortalama±standart sapma (SD), normal dağılıma uygun olmayanlar için ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) kullanılmıştır.

Çoklu grup ortalamalarının karşılaştırılması için normal dağılım göstermeyen verilerde Kruskal Wallis testi; ikili grup ortalamalarının karşılaştırılması için normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösterenlerde ise Independent Samples t testi kullanılmıştır. Değerlendirilmelerde p<0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

### Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırma verilerinin toplandığı Turgut Özal Tıp Merkezi başhekimliğinden, İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan yazılı izin (Karar No: 2020/354), çalışmaya katılmayı kabul eden kanser hastalarından ise bilgilendirilmiş sözlü onam alınmıştır.

### Bulgular

Araştırmaya katılan kanser hastalarının tanıtıcı özelliklerinin dağılımı tablo 1'de görülmektedir (Tablo 1).

HAÖ hastalık tipi alt ölçeğinde; hastalığın başlangıcından itibaren en çok yorgunluk (%84.5) kilo kaybı (%75.5) belirtilerini yaşadığı ve bu belirtilerin (kilo kaybı %74.5, yorgunluk %82.5) hastalıkları ile ilgili olduğunu bildirdikleri bulunmuştur. Hastaların en az ise eklem sertliği (%9.3) ve gözlerde yanma (%9.3) belirtilerini yaşadığı bulunmuş olup yaşanan bu belirtilerin (gözlerde yanma %25.6, eklem sertliği %30.5) hastalıkları ile ilişkilendirdikleri saptanmıştır. Hastalık tipi alt ölçeğine ait 14 belirtiden kanserle ilişkili olarak deneyimlenen belirti sayısı ortalamasının 8.60±2.01 olduğu bulunmuştur.

Tablo 1. Kanser Hastalarının Tanıtıcı Özelliklerinin Dağılımı

Tanıtıcı Özellikleri	X±SD		
<b>Yaş Ortalaması</b>	46.79±3.61		
<b>Cinsiyet</b>		n	%
Kadın		88	58.3
Erkek		63	41.7
<b>Eğitim Durumu</b>			
İlköğretim		104	68.9
Ortaöğretim		32	21.2
Lise		12	7.9
Lisans		2	1.3
Yüksek Lisans		1	0.7
Doktora		0	0
<b>Medeni Durum</b>			
Evli		95	62.9
Bekar		56	37.1
<b>Meslek</b>			
Yok		6	4.0
İşçi		11	7.3
Memur		3	2.0
Serbest Meslek		32	21.2
Ev Hanımı		45	29.8
Emekli		54	35.8
<b>Ekonomik Durum</b>			
Gelir Giderden Az		54	35.8
Gelir Gidere Dengeli		85	56.3
Gelir Giderden Fazla		12	7.9
<b>Aile Tipi</b>			
Çekirdek Aile		115	76.2
Geniş Aile		36	23.8
<b>Yaşadığı Yer</b>			
Köy		40	26.5
İl		32	21.2
İlçe		79	52.3
<b>Sosyal Güvence Varlığı</b>			
Var		129	85.4
Yok		22	14.6
<b>Hastalık Bilgisi</b>			
Var		133	88.1
Yok		18	11.9
<b>Hastalık Hakkında Bilgi Kaynağı</b>			
Yok		18	11.9
Doktor		121	80.1
Hemşire		0	0
Eş-Anne-Baba		6	4.0
Medya		6	4.0
<b>Ailede Başka Kanser Varlığı</b>			
Var		56	37.1
Yok		95	62.9
<b>İlaçların Yan Etkisine Bağlı Rahatsızlık Durumu</b>			
Evet		61	40.4
Hayır		90	59.6
<b>Kronik Hastalık Varlığı</b>			
Evet		58	38.4
Hayır		93	61.6
<b>Hastalık Türü</b>			
Hematolojik Kanser		13	8.6
Mide Kanseri		30	19.8
Kolon Kanseri		44	29.1
Akciğer Kanseri		23	15.2
Meme Kanseri		30	19.9
Baş Boyun Kanseri		11	7.3

Tablo 1 devam ediyor

Tablo 1 devamı		
<b>Hastalık Evresi</b>		
Evre I	55	36.4
Evre II	55	36.4
Evre III	31	20.5
Evre IV	10	6.6
<b>Metastaz Varlığı</b>		
Var	49	32.5
Yok	102	67.5

SD: Standart Sapma X: Ortalama

Tablo 2. Hastaların HAÖ ve QOL-CV Puan Ortalaması

	X±SD	Madde Sayısı	Ölçekten Alınan En Düşük ve En Yüksek Değerler
<b>Hastalık Algısı Ölçeği (HAÖ)</b>			
<b>Hastalık Hakkındaki Görüşler Alt Ölçeği</b>			
Süre (Akut/Kronik) Algısı	17.00±6.72	6	6-30
Sonuçlar Algısı	16.03±4.09	6	8-30
Kişisel Kontrol Algısı	23.00±3.35	6	6-30
Tedavi Kontrolü Algısı	15.53±2.04	5	5-25
Hastalığı Anlayabilme Algısı	13.11±3.92	5	5-25
Süre (Döngüsel) Algısı	14.00±4.00	4	4-20
Duygusal Temsiller Algısı	18.43±3.08	6	6-30
<b>Olası Nedenler Alt Ölçeği</b>			
Psikolojik Faktörler	18.09±2.99	5	6-28
Risk Faktörleri	15.20±3.87	8	8-26
Bağıışıklık	5.70±2.35	2	2-10
Kaza ya da Şans	4.88±2.11	2	2-9
<b>Yaşam Kalitesi İndeksi -III(QOL-CV)</b>			
Sağlık ve Hareketlilik	19.64±4.77	13	0-30
Sosyal ve Ekonomi	20.53±4.90	8	0-30
Psikolojik ve Dinsel	20.05±4.31	7	0-30
Aile	26.97±5.04	5	0-30
<b>Toplam QOL-CV</b>	<b>23.44±4.42</b>	<b>33</b>	<b>0-30</b>

SD: Standart Sapma, X: Ortalama

HAÖ: Hastalık Algısı Ölçeği, QOL-CV: Yaşam Kalitesi Endeksi Kanser Uyarlaması-III

Hastalık hakkındaki görüşleri alt ölçeğinde; hastaların Kişisel Kontrol Algısı puan ortalamalarının (23.00 ± 3.35) en yüksek, Hastalığı Anlayabilme Algısı puan ortalamaların ise en düşük (13,11±3,92) olduğu bulunmuştur. Hastaların Olası Nedenleri alt ölçeğinde; Psikolojik Faktörler alt ölçeğinin puan ortalaması en yüksek (18.09±2.99) olarak bulunmuştur. Hastaların QOL-CV dağılımları incelendiğinde; Sağlık ve Hareketlilik alt ölçeği puan ortalaması (19.64±4.77) en düşük, Aile alt ölçeği puan ortalaması ise en yüksek (26.97±5.04) hesaplanmıştır. Toplam QOL-CV puanı 23.44±4.42 olarak saptanmıştır ( Tablo 2).

Hastaların HAÖ Hastalık Hakkındaki Görüşler boyutuna bakıldığında; Süre (akut/kronik) alt ölçeği ile medeni durum ve kronik hastalık varlığı; Sonuçlar alt ölçeği puan ortalaması ile hastalık tipi puan ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Ayrıca Duygusal Temsiller alt ölçeği puan ortalaması ile hastalık tipi puan ortalaması arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo3).

Hastaların QOL-CV Sağlık ve Hareketlilik alt ölçeği puan ortalaması ile kronik hastalık varlığı; QOL-CV ölçeği Sosyal ve Ekonomi alt ölçek puan ortalaması ile aile tipi, kronik hastalık varlığı; QOL-CV ölçeği Psikoloji ve Dinsel alt ölçek

puan ortalaması ile cinsiyet ve hastalık tipi; QOL-CV ölçeği Aile alt ölçek puan ortalaması ile medeni durum; QOL-CV ölçeği toplam puan ortalaması ile aile tipi, kronik hastalık varlığı puan ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4).

## Tartışma

Kanser hastalarının hastalık algısı ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan araştırmanın bulguları, literatür kapsamında tartışılmıştır.

Hastaların en çok yorgunluk belirtisini yaşadığı ve bu hastaların neredeyse tamamının ise bu belirtiyi hastalıkla ilişkilendirdiği saptanmıştır. Bu araştırmanın sonucu kanser hastaları ile yapılan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (13-15).Yorgunluk, kanserli hastalarda 1/3 oranında görülmektedir ve hastaların fiziksel sağlığını etkileyen en önemli belirtidir (15).

Araştırmada hastaların belirti sayısı ortalamasının 8.60±2.01 olduğu tespit edilmiştir. Beyin tümörü ve özofagus kanserli hastalarda yapılan çalışmada da hastaların hastalığa yönelik belirti ortalamalarının sırasıyla 8.13±3.90; 7.39±5.57 olduğu bulunmuştur (16, 17). Bu durumun kanserin prognozundan, tedavisinin yan etkilerinden, olası acil komplikasyonlardan ve hastaların uzun süredir belirtileri deneyimlemesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Hastalık Hakkındaki Görüşler boyutu Kişisel Kontrol alt ölçeğinin puan ortalamasının en yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç; hastaların hastalık süresi, prognozu ve tedavisi üzerindeki iç kontrol algısının yüksek olduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde; kanserli hastaların Kişisel Kontrol Algısı puanlarının genel olarak düşük olduğu belirtilmektedir (18, 19). Hastalar hastalık tanısı alır almaz hastalıkları üzerinde kontrol mekanizması kurmaya ve kişisel kontrollerini arttırmaya çalışırlar. Özellikle ülkemizde hastalık sürecinde hastaya manevi ve fiziksel destek daha fazla artmaktadır. Araştırmanın yapıldığı yöre dikkate alındığında, kültürel açıdan gelişmekle beraber halen geleneksel aile yapısının devam ettiği bir şehirdir. Bu faktörler hastaların hastalığı üzerindeki kontrol algısının artmasına neden olabilir (16, 20, 21). Araştırmaya katılan hastaların Hastalığı Anlayabilme alt ölçeğinin puan ortalamasının en düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuç hastaların hastalığıyla ilgili yeterli düzeyde bilgilendirilmediklerini göstermektedir. Ayrıca, araştırmaya katılan hastalara kanser hakkında verilen bilgileri hastanın anlayıp anlamadığının geri bildirim olarak değerlendirilmemesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Literatüre göre, kanser hastalarında çoğunlukla Hastalığı Anlayabilme Algısı puan ortalamasının düşük olduğunu belirten çalışmaların (22-24) yanı sıra yüksek olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (25, 26). Kanserli hastalara ne kadar fazla bilgi verilirse olumlu hastalık algısı o kadar fazla gelişmektedir (27, 28). Hastaların Hastalık Nedenleri boyutu Psikolojik Faktörler

alt ölçeğinin puan ortalamasının en yüksek, Kaza ve ya Şans alt ölçeğinin puan ortalamasının ise en düşük olduğu bulunmuştur. Hastaların hastalığına ilişkin nedenleri ve sonuçları hakkında düşüncesini kendisinin ve çevresinin deneyimleri etkilemektedir. Hastalıkla ilgili bireysel algılarının yanı sıra kültürel yansımalar da hastalık algısının belirlenmesinde önemlidir. Türk toplumunda hastalığın nedenlerine bakıldığında kültürün bir parçası olarak stres, mutsuzluk ve anksiyete ile ilişkilendirilmekte ve kaza veya şans faktörünün önemli olmadığı düşünülmektedir (24, 26).

Bu araştırmada QOL-CV Sağlık ve Hareketlilik alt ölçek puan ortalaması düşük Aile alt ölçek puan ortalaması yüksektir. Bu durum hastaların kanserden kaynaklanan fizyolojik

değişiklik ve tedavilere bağlı gelişebilen halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, kan değerlerindeki düşmeye bağlı olarak gelişen fiziksel kapasitelerinde ve yeterliliklerindeki bozulma ile açıklanabilir (22, 29). Ayrıca kanser, kişinin sadece fiziksel ve psikolojik sağlığını değil, aile sistemini de etkilemektedir (30). Aile üyelerinden biri ölümcül bir hastalığa yakalandığında, aile üyelerinin hepsinin yaşam tarzını, rol ve görevlerini, beklentilerini yeniden değerlendirmesi ve hasta olan yakınına destek vermesi yaşam kalitesini yükseltmektedir (30, 31). Bu araştırma da hastanın yakınlarının destek olmasının yaşam kalitesine katkı sağladığı düşünülmektedir.

**Tablo 3. Hastaların Tanıtıcı ve Hastalık Özelliklerine Göre Hastalık Hakkındaki Görüşler Alt Ölçek Puan Ortalamasının Dağılımı**

Özellikler	n	Süre (Akut/Kr) X±SD	Sonuçlar X±SD	Kişisel Kontrol X±SD	Tedavi Kontrolü X±SD	Hastalığı Anlayabilme X±SD	Süre Dönüşümler X±SD	Duygusal Temsiller X±SD
<b>Cinsiyet</b>								
Kadın	88	15.06±5.90	22.34±4.09	22.00±4.61	21.00±3.64	15.06±3.78	15.01±3.97	24.11±4.08
Erkek	63	14.00±5.24	22.05±4.16	22.97±4.99	21.13±4.08	15.99±4.08	15.00±4.44	23.99±5.07
p*		0.125	0.258	0.107	0.610	0.774	0.913	0.220
<b>Medeni Durum</b>								
Evli	95	15.90±3.45	23.74±3.55	23.77±4.25	20.55±4.05	16.00±4.75	15.00±3.15	21.90±6.00
Bekâr	56	12.80±4.66	22.12±4.10	23.06±5.08	21.04±4.12	15.90±3.08	15.02±3.02	21.03±6.93
p*		0.217	0.603	0.501	0.307	0.335	0.090	0.104
<b>Aile Tipi</b>								
Çekirdek Aile	115	15.01±5.77	22.00±3.77	22.31±5.91	21.90±4.40	15.08±4.09	14.90±3.04	21.84±6.05
Geniş Aile	36	16.99±4.37	22.70±3.90	22.80±5.07	21.07±4.03	15.00±5.34	15.05±3.33	21.04±6.12
p*		0.197	0.785	0.906	0.552	0.314	0.086	0.301
<b>Ailede Başka Kanser Varlığı</b>								
Var	56	15.00±4.32	22.60±5.16	23.00±4.07	21.11±2.91	15.20±4.33	14.92±4.06	21.07±6.00
Yok	95	15.88±5.0900.874	23.57±4.46	23.58±5.07	21.23±4.06	15.01±5.02	14.06±3.71	21.67±6.13
p*			0.103	0.705	0.416	0.864	0.151	0.135
		<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>
<b>Hastalık Tipi</b>								
Hematolojik Kanser	13	14(13-17)	15(10-26)	24(8-22)	16(5-21)	16(5-21)	13(5-18)	14(6-21)
	30	13(11-15)	18(12-30)	20(8-28)	22(12-24)	15(10-25)	15(4-19)	15(8-23)
Mide Kanseri	44	13(12-15)	16(7-23)	21(7-23)	20(6-26)	14(6-20)	14(6-20)	16(6-22)
Kolon Kanseri	23	14(11-17)	19(9-21)	20(10-30)	10(5-15)	14(5-19)	16(4-20)	12(6-18)
Akciğer Kanseri	30	15(13-17)	23(20-26)	21(9-30)	24(7-25)	15(8-23)	12(6-18)	19(10-29)
Meme Kanseri	11	15(14-20)	20(10-30)	23(6-29)	16(8-24)	16(5-22)	14(5-19)	14(7-20)
Baş Boyun Kanseri		0.208	<b>0.046</b>	0.939	<b>0.027</b>	0.698	0.165	<b>0.011</b>
p**								
<b>Kronik Hastalık Varlığı</b>								
Var	58	19(6-21)	18(10-26)	24(8-16)	15(5-24)	15(6-22)	15(11-19)	21(18-23)
Yok	93	16(7-24)	15(8-24)	23(6-28)	14(7-22)	12(9-15)	12(4-20)	17(6-28)
p***		0.420	0.727	0.365	0.943	0.321	0.085	0.137
		Z:1.893	Z:1.204	Z:1.034	Z:0.966	Z:1.572	Z:1.268	Z:0.861

SD: Standart Sapma X: Ortalama \*Independent Samples t test \*\*Kruskal Wallis Testi \*\*\*Mann-Whitney U Testi

Tablo 4. Hastaların Tanıtıcı ve Hastalık Özelliklerine Göre QOL-CV Ölçeğinin Puan Ortalamasının Dağılımı

Özellikler	n	Sağlık ve Hareketlilik	Sosyal ve Ekonomi	Psikolojik ve Dinsel	Aile	QOL-CV Toplam
		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	88	19.07±6.33	19.43±3.80	20.31±4.09	19.69±3.24	17.00±5.46
Erkek	63	20.90±5.25	20.51±3.05	17.05±4.02	20.84±4.02	22.08±5.22
<b>p*</b>		0.770	0.124	0.025	0.867	0.030
<b>Medeni Durum</b>						
Evlü	95	18.52±5.97	20.62±4.35	20.25±5.19	20.39±4.28	21.04±4.38
Bekar	56	18.60±5.02	21.72±4.68	19.70±5.60	15.31±4.70	18.11±5.47
<b>p*</b>		0.705	0.244	0.191	0.040	0.020
<b>Aile Tipi</b>						
Çekirdek Aile	115	16.75±5.11	20.88±4.90	20.51±5.90	20.65±3.44	19.00±3.62
Geniş Aile	36	17.32±5.07	17.10±4.14	19.67±5.22	20.73±4.67	18.10±4.02
<b>p*</b>		0.924	0.022	0.135	0.518	0.755
<b>Ailede Başka Kanser Varlığı</b>						
Var	56	15.06±5.54	19.12±4.75	20.91±4.10	19.41±4.02	22.90±4.03
Yok	95	15.99±6.05	20.57±4.46	21.07±4.08	19.30±4.01	21.96±4.03
<b>p*</b>		1.120	1.857	0.737	1.501	1.646
		<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>	<b>Median (IQR25-75)</b>
<b>Hastalık Tipi</b>						
Hematolojik Kanser	13	22(6-18)	19(10-28)	10(5-15)	26(18-30)	24(17-30)
Mide Kanseri	30	16(10-22)	20(11-19)	11(7-15)	25(20-30)	23(11-25)
Kolon Kanseri	44	18(9-27)	21(18-24)	14(8-20)	26(21-29)	21(16-26)
Akciğer Kanseri	23	21(14-28)	17(10-24)	12(5-19)	24(14-30)	22(14-30)
Meme Kanseri	30	20(13-29)	21(16-27)	20(10-30)	23(18-28)	23(17-28)
Baş Boyun Kanseri	11	19(10-28)	18(6-30)	11(8-14)	25(20-30)	20(15-25)
<b>p**</b>		0.184	0.652	0.040	0.841	0.217
<b>Kronik Hastalık Varlığı</b>						
Var	58	14(8-20)	15(6-24)	18(7-28)	24(18-26)	20(5-30)
Yok	93	24(20-28)	26(22-30)	19(6-30)	25(16-28)	28(22-30)
<b>p***</b>		0.020	0.031	0.309	0.418	0.043
		Z:4.540	Z:4.103	Z:3.817	Z:3.699	Z:4.605

SD: Standart Sapma X: Ortalama \*Independent Samples t test \*\* Kruskal Wallis Testi \*\*\* Mann-Whitney U Testi

Evlü hastaların ve kronik hastalığı olanların Süre (akut /kronik) alt ölçeği puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Süre (akut /kronik) alt ölçeğinden kişinin yüksek puan alması hastalığını kronik olarak gördüğünü göstermektedir. Kanser sadece kişinin fiziksel ve ruhsal bütünlüğünü etkilemez ailenin de bütünlüğünü tehdit eder (32). Evlü hastalar kendileriyle beraber ailelerini de düşünmekte ve aile içindeki rollerini yerine getirememesi endişesi yaşamaktadırlar. Bu durum da hastaların travmalarını daha uzun ve yoğun yaşamasına neden olmaktadır. Bu nedenlere bağlı olarak evlü hastaların Süre (akut /kronik) alt ölçeğinin puan ortalamasının yüksek olduğu belirtilmektedir (29, 32).

Baş-boyun kanseri olan hastaların Sonuçlar alt ölçeği puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Keeling ve ark. baş-boyun kanserli hastaların Sonuçlar alt ölçeği puan ortalamalarını diğer kanser türlerine göre daha düşük bulmuş ancak gruplar arası farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır (33). Baş-boyun kanseri tanısı sürecinde tümörler beyin dokusuna yayıldığından, cerrahi tedavi yapılamamaktadır. Bu gruptaki hastaların Sonuçlar alt ölçeği

puan ortalamalarının yüksek çıkmış olmasının nedeni sadece tedavisi mümkün olmayan kanser belirtileriyle değil aynı zamanda nüks tehlikesiyle karşı karşıya olmalarından kaynaklanmış olabilir (26, 29).

Meme kanseri tanılı hastaların Tedavi Kontrol alt ölçeği puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kişinin Tedavi Kontrolü Algısından yüksek puan alması uygulanan tedaviyi kontrol edebildiğine ilişkin olumlu inançları olduğunu göstermektedir. Meme kanseri, fiziksel, psikolojik, mesleki ve cinsel açıdan uyum bozukluğu yaratan bir hastalıktır. Araştırmaya katılan meme kanserli hastaların tamamının kadınlardan oluşması, kadınların memeyi sadece süt verme fonksiyonu olarak değil, kadınlık, çekicilik ve cinsellik sembolü olarak da görmeleriyle alakalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle meme hastalıkları, ilgili doku-organı etkilemenin dışında emosyonel ve psikolojik olarak da hastayı etkiler (18, 23). Bu gruptaki hastaların tedavi ile ilgili pozitif inançları bu nedenlerle yüksek çıkmış olabilir. Meme kanserli kadın hasta, öncelikle cinsel olarak eşine beden imajı açısından çevresine karşı mahcubiyet içerisinde hissetmemek için tedavi sürecini

daha iyi kontrol edebilmek ister ve bunun için diğer kanser tanısı olan hastalara göre süreci yakından takip eder (32, 34). Ayrıca bu araştırma da meme kanserli hastaların Duygusal Temsiller Algısı puan ortalaması diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç meme kanserli hastaların hastalığa ilişkin olumsuz duyguları yoğun olarak algıladığını göstermektedir. Psikososyal rehabilitasyon uygulanan meme kanserli hastalarla yapılan çalışmada; uygulama öncesinde hastaların Duygusal Temsiller alt ölçek puanlarının diğer boyutlara göre daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Bu grup hasta da özellikle olumlu duyguların oluşturulmasını sağlamaya yönelik girişimlerin yapılması önerilmektedir (7, 29, 31- 34).

Yaşam kalitesi kavramı birçok faktörün etkileşimi ile şekillenmektedir ve sürekli değişiklik gösterme eğilimindedir. Bunu belirleyen etkenler, bireyin fiziksel durumu, psikolojik durumu, spiritüel algılar, ekonomik boyut, sosyal boyut gibi pek çok bileşeni barındırmaktadır (7, 20). Araştırmamızda, Sağlık ve Hareketlilik alt ölçeği kronik hastalığı olmayanlarda daha yüksek bulunmuştur. Tek başına bile tedavisi zor olan kanser, kronik hastalığın eklenmesi ile birlikte hastanın daha çok sağlığını bozmakta ve hareket ile ilgili yaşam kalitesini düşürmektedir (11, 35). Sosyal ve Ekonomi alt ölçek puanı çekirdek ailesi olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonucun, çekirdek ailesi olan hastaların geniş ailesi olanlara göre giderlerinin daha az olması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Psikolojik ve Dinsel alt ölçek puanı kadınlarda meme kanseri tanısı alanlarda yüksek bulunmuştur. Bu sonuç; araştırmanın büyük çoğunluğunu kadınların oluşturması, kadınların erkeklere göre psikolojik ve dinsel konularda daha fazla ilgili olması ayrıca meme kanserli hastaların kadınlardan oluşması ile ilişkilidir. Aile alt ölçeği puanı evlilerde yüksek bulunmuştur. Evli olan hastaların hastalık sürecinde devamlı eş ve çocuk desteğinin olmasının aile yaşam kalitesi puanını arttırdığını düşündürmektedir. QOL-CV toplam puanı erkeklerde evli olanlarda kronik hastalığı olmayanlarda daha yüksek bulunmuştur. Kadınların kanseri daha yoğun yaşaması duygusal olarak daha hassas olması, erkeklerden daha fazla rol ve sorumluluklarının olması, bekârların kendilerine bakma ve kişisel bakımlarını sürdürme konusunda yetersiz olması, sağlık problemlerine gereken ilgiyi göstermemeleri yaşam kalitesini düşürmektedir. Ayrıca kronik hastalığa sahip olmak, hastalık belirtileri ile mücadele etmek, tedavinin getirdiği problemler ya da engeller, gelecekte yaşanacak sorunlar gibi birçok negatif duygu bireyin hem fiziksel hem psikolojik hem de sosyal açıdan yaşamını olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürür (31, 34, 35).

Sonuç

Sonuç olarak, hastaların Kişisel Kontrol algısı puan ortalamalarının yüksek, Hastalığı Anlayabilme puan ortalamalarının ise en düşük olduğu bulunmuştur. Hastaların tanıtıcı ve hastalığa ilişkin özellikleri hastalık algısı ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Kanser hastalarının yaşam kalitesini

arttırmak için; hastaların takip ve tedavi sürecinde hastalık algılarının, belirtilerinin ve hastalıkları hakkındaki görüşlerinin sorgulanması ve değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Etik onam:** Araştırma verilerinin toplandığı Turgut Özal Tıp Merkezi başhekimliğinden, İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan yazılı izin (Karar No: 2020/354), çalışmaya katılmayı kabul eden kanser hastalarından ise bilgilendirilmiş sözlü onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Akin S, Can G, Aydinler A, Özdilli K, Durma Z. Quality of life symptom experience and distress of lung cancer patients undergoing chemotherapy. *European Journal Of Oncology Nursing*. 2010;14: 400-409.
2. Armay Z, Özkan M, Kocaman N, Özkan S. Hastalık algısının ölçeğinin kanser hastalarında türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Klinik Psikiyatri*. 2007; 10:192-200.
3. Leventhal H, Leventhal EA, Cameron L. Representations, procedures, and affect in illness self-regulation: a perceptualcognitive model. In: Baum A, Revenson TA, Singer JE, Editors. *Handbook Of Health Psychology*. Mahwah: Lawrence Erlbaum; 2001;19-48.
4. Çalışkan T, Duran S, Karadaş A, Ergün S., Tekir Ö. Kanser hastalarının yaşam kalitesi ve sosyal destek düzeylerinin değerlendirilmesi. *KÜ Tıp Fak Dergisi*. 2015; 17(1): 27-36.
5. Çavuşoğlu H. Onkolojik Hastalıklar. Çavuşoğlu H, Akın S, Alican İ, Dreskeneli GS. Çev-ed. *Cecil Essentials Of Medicine*, 8.Baskı, Nobel Kitapevi, İstanbul, 2015 : 485-512.
6. Karabulutlu YE, Okanlı A. Hemodiyaliz hastalarında hastalık algısının değerlendirilmesi. *Anadolu Hemşirelik Ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2011; 4-14.
7. Ashley L, Marti J, Jones H, Velikova G, Wright E. Illness perceptions within 6 months of cancer diagnosis are an independent prospective predictor of future health-related quality of life 15 months post-diagnosis. *Psycho-Oncology*. 2015; 24: 1463-70.
8. Kocaman N. Hastalık Algısı Ölçeği'nin türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*.2007; 8: 271-280.
9. Morris R, Weinman J, Petrie Kj, Horne R, Cameron Ld, Buick D. The revised illness perception. *Psychology And Health* 2002;17: 1-16.
10. Armay, Z. Hastalık algısı ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
11. Can G, Durma Z, Aydinler A. The validity and reliability of the Turkish version of the quality of life index [QLI](Cancer Version) *Eur J Oncol Nurs* 2010;14: 316-321.
12. Ferrans C, Powers M. Quality of life index: development and psychometric properties. *Adv Nurs Sci* 8, 1985;15-24.
13. Fischer Mj, Wiesenhaan Me, Heijer Ad, Kleijn Wc, Nortier Jwr, Kaptein Aa. From Despair To Hope: A longitudinal study of illness perceptions and coping in a psycho-educational group intervention for women with breast cancer. *Br J Health Psychol* 2013; 18: 526-45.
14. Ma C, Yan J, Wu Y, Huang W. Illness perceptions of chinese women with breast cancer and relationships with socio-demographic and clinical characteristics. *Int J Nurs Pract*. 2018;24:12677. Doi: 10.1111/ijn.12677.
15. Zordan R, Maniitta V, Nandurkar H, Cole-Sinclair M, Philip J. Prevalence and predictors of fatigue in haemo-oncological patients. *Internal Medicine Journal* 2014;44(10):1013-1017.
16. Dempster M, Mccorry KN, Brennan E, Donnelly M, Murray LJ, Johnston TB. Do changes in illness perceptions predict changes in psychological distress among oesophageal cancer survivors. *J Health Psychology* 2010;16(3):500-509.
17. Keeling M, Bambrough J, Simpson J. Depression, anxiety and positive affect in people diagnosed with low-grade tumours: the role of illness perceptions. *Psycho-Oncology* 2013;22(6):1421-1427.

18. Freeman-Gibb LA, Janz NK, Katapodi MC, Zikmund-Fisher BJ, Northouse L. The relationship between illness representations, risk perception and fear of cancer recurrence in breast cancer survivors. *Psycho-oncology*. 2017;26:1270–1277. Doi: 10.1002/Pon.4143.
19. Thomson AK, Heyworth JS, Girschik J, Slevin T, Saunders C, Fritschi L. Beliefs and perceptions about the causes of breast cancer: a case-control study. *BMC Res Notes*. 2014;7:558. Doi: 10.1186/1756-0500-7-558.
20. Karabulutlu YE, Karaman S. Evaluation of cancer patients perception of illness. *HSP*. 2015;2:271–284.
21. Mccorry KN, Dempster M, Quinn J, Hogg A, Newell J, Moore M et al. Illness perception clusters at diagnosis predict psychological distress among women with breast cancer at 6 months post diagnosis. *Psycho-Oncology* 2013;22(3):692–698.
22. Gibbons A, Groarke A. Can risk and illness perceptions predict breast cancer worry in healthy women. *J health psychol*. 2016;21:2052-2062.
23. Emotional distress and dysfunctional illness perception are associated with low mental and physical quality of life in Chinese breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Dec 1;15(1):231.
24. Zhang N, Fielding R, Soong I, Chan KK, Tsang J, Lee V, Lee C, Ng A, Sze WK, Tin P, Lam WW. Illness perceptions among cancer survivors. *support care cancer*. 2016;24:1295–1304. Doi: 10.1007/S00520-015-2914-3.
25. Johansson AC, Axelsson M, Berndtsson I, Brink E. Illness perceptions in relation to experiences of contemporary cancer care settings among colorectal cancer survivors and their partners. *Int J Qual Stud Health Well-Being And Well-Being*. 2014;9:23581.
26. Karabulutlu YE, Karaman S. Kanser hastalarında hastalık algısının değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Ve Meslekleri Dergisi* 2015; 2: 271-84.
27. Lan M, Zhang L, Zhang Y, Yan J. The relationship among illness perception, coping and functional exercise adherence in chinese breast cancer survivors. *J Advanced Nursing*. 2019;75(1): 75-84.
28. Ovayolu Ö. Onkolojik Sorunlar Ve Hemşirelik Yönetimi. Ovayolu N, Ovayolu Ö ed. *Temel İç Hastalıkları Hemşireliği Ve Farklı Boyutlarıyla Kronik Hastalıklar*, 1. Baskı, Çukurova Nobel Tıp Kitabevi, Adana, 2015: 460-88.
29. Sevimli Ş, Sağlıkler Y. Neoplastik Hastalıklar. Sağlıkler Y, Sarıca Y, İnal TC, ve Ark. Çev-ed. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2013: 491-531.
30. Sarenmalm EK, Öhlen J, Jonsson T, Gaston-Johanson F. Coping With Recurrent Breast Cancer: Predictors Of Distressing Symptoms And Health-Related Quality Of Life. *Journal Of Pain And Symptom Management*. 2007;34 (1):24-39.
31. Richters A, Derks J, Husson O, Et Al. Effect Of Surgical Margin Status After Radical Prostatectomy On Health-Related Quality Of Life And Illness Perception In Patients With Prostate Cancer. *Urol. Oncol*. 2015; 33: 9-15.
32. Husson O, Thong MSY, Molls F, Oerlemans S, Kaptein AA, Pollfranse LV. Illness Perceptions In Cancer Survivors: What Is Role Of Information Provision? *Psycho-Oncology* 2013, 22: 490-8. 56.
33. Keeling M, Bambrigh J, Simpson J. Depression, Anxiety And Positive Affect In People Diagnosed With Low-Grade Tumours: The Role Of Illness Perceptions. *Psycho-Oncology* 2013;22(6):1421–1427.
34. Salonen P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huhtala H, Kaunonen M. The Quality Of Life And Social Support In Significant Others Of Patients With Breast Cancer – A Longitudinal Study. *European Journal Of Cancer Care*, 2014; 23: 274–283.
35. Özçınar B, Güler SA, Özmen V, ve ark. Meme Kanseriinde Lokal/Bölgesel Tedavi Sonrası Görülen Komplikasyonlar Ve Bunların Hasta Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. *The Journal Of Breast Health*. 2010;6 (1): 9-16.18.



## Factors Affecting on the Prognosis in Multiple Intracranial Aneurysms

## Çoklu İntrakraniyal Anevrizmalarda Prognozda Etkili Faktörler

Tezcan ÇALIŞKAN<sup>1</sup>, Mehmet Sabri GÜRBÜZ<sup>2</sup>, Mehmet Onur YÜKSEL<sup>3</sup>, Mehmet Zafer BERKMAN<sup>4</sup>

1 Namık Kemal University, Medical Faculty, Department of Neurosurgery, Tekirdağ, Turkey

2 İstanbul Medeniyet University, Medical Faculty, Department of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

3 Medipol University, Medical Faculty, Department of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

4 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar, Medical Faculty, Department of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

## Abstract

**Background:** With improvements in diagnostic methods, the incidence of multiple intracranial aneurysms has increased up to 35%. Factors influential on outcome in multiple intracranial aneurysms are still debatable. We aimed to determine risk factors related to multiple intracranial aneurysms in patients admitted with subarachnoid hemorrhage caused by a ruptured intracranial aneurysm.

**Material and Methods:** This retrospective study was performed on 105 aneurysms of 48 patients diagnosed with multiple aneurysms using charts, records, and film archives among 250 patients admitted to İstanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between January 2003-December 2009 who were examined and treated for subarachnoid hemorrhage. Age, gender, medical history, admission/surgery times, clinical features determined on neurological examination at admission (WFNS Score), amount of blood measured on cranial computed tomographic images (Fisher Score), number of aneurysms and systems to which they belonged, complications, and Glasgow outcome scale indicating the morbidity and mortality were recorded.

**Results:** The mean age was 52.75±14.02(4-90) years. The female/male ratio was 2.2. Most common clinical features were headache (83.7%), and hypertension (56.3%). The most common location was the middle cerebral artery, and aneurysm size was 2-6 mm (66.7%). The most common intervention was an early clipping of as many aneurysms as possible in one session (84.7%). Vasospasm and hydrocephalus were the most common complications (31.1%, 16.6%, respectively). No difference was present between early and late interventions regarding mortality. Glasgow outcome Scale was negatively correlated with Fisher score ( $r=-0.306$ ), but not with WFNS score.

**Conclusions:** Age, amount of cisternal blood preoperatively, and postoperative vasospasm are risk factors for mortality, but not hypertension and postoperative hydrocephalus. WFNS Scoring system is not a reliable mortality predictor.

**Key Words:** Multiple intracranial aneurysms, Fisher score, Glasgow outcome scale, Subarachnoid hemorrhage, WFNS Score

## Öz.

**Amaç:** Tanı yöntemlerindeki gelişmelerin sonucunda, multipl intrakraniyal anevrizma insidansı %35'e kadar yükselmiştir. Multipl intrakraniyal anevrizmalarda prognoz üzerinde etkili olan faktörler halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, rüptüre olmuş intrakraniyal anevrizmanın neden olduğu subaraknoid kanama ile başvuran hastalarda MIA prognozu ile ilişkili faktörleri belirlemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif çalışma, Ocak 2003-Aralık 2009 tarihleri arasında İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde subaraknoid kanama nedeni ve anevrizma tanısı ile tetkik ve tedavi edilen 250 olgu arasında hasta çizelgeleri, kayıtları ve film arşivleri değerlendirilerek multipl anevrizma kriterlerine uyan 48 olgunun 105 anevrizması üzerinde gerçekleştirildi. Yaş, cinsiyet, tıbbi öykü, başvuru / cerrahi süreleri, başvurudaki nörolojik muayene bulgu değerlendirmesindeki özellikler (WFNS skoru), bilgisayarlı beyin tomografi görüntülerde ölçülen kan miktarı (Fisher Skoru), anevrizma sayısı ve ait oldukları sistemler, komplikasyonlar, morbidite ve mortaliteyi gösteren Glasgow sonuç skalası kaydedildi.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 52,75 ± 14,02 (4-90) yılı. Kadın / erkek oranı 2.2 idi. En sık görülen klinik özellikler baş ağrısı (% 83.7) ve hipertansiyon (% 56.3) olarak bulundu. En sık yerleşim yeri orta serebral arterdi ve anevrizma boyutu 2-6 mm (% 66.7) idi. En sık yapılan girişim tek seansta mümkün olduğunca çok anevrizmanın erken kliplenmesiydi (% 84.7). Vazospazm ve hidrosefali en sık görülen komplikasyonlardı (sırasıyla % 31.1 ve % 16.6). Erken ve geç girişim zamanları arasında mortalite açısından fark bulunmadı. Glasgow sonuç skalası skoru ile Fisher skorunun negatif korelasyonu olduğu bulundu ( $r = -0.306$ ), ancak WFNS evresi ile korelasyon mevcut değildi.

**Sonuç:** Yaş, preoperatif sisternal kan miktarı ve postoperatif vazospazm mortalite için risk faktörleri olarak bulundu. Ancak hipertansiyon ve postoperatif hidrosefali risk faktörü değildi. WFNS skorlama sisteminin güvenilir bir mortalite belirleyicisi olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Çoklu intrakraniyal anevrizma, Fisher skoru, Glasgow sonuç skala, Subaraknoid kanama, WFNS evresi

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Tezcan ÇALIŞKAN, MD.

Namık Kemal University, Medical  
Faculty, Department of  
Neurosurgery, Tekirdağ, Turkey

Tel: +905057647387

E-mail: dtzcan\_07@hotmail.com

## Geliş tarihi / Received:

06.10.2020

## Kabul tarihi / Accepted:

18.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.806523

*This study was derived from the  
medical specialty thesis of Dr.  
Tezcan ÇALIŞKAN*

## Introduction

The incidence of multiple intracranial aneurysms (MIA) was reported as 8-9%. However, with improvements in diagnostic methods, this rate increased to 15-35% in recent years with the introduction of 4-vessel cerebral angiography (1, 2). A meta-analysis study by Jabbarli et al. emphasized the discrepancy related to MIA incidence, varying within a range of 2-45% (3). Regarding surgical management of MIA, intervening in all aneurysms with a single craniotomy in a single session, if possible, is becoming increasingly common (4-8). Besides planning treatment in MIA, factors influential on the outcome are still debatable.

This study aimed to determine MIA-related risk factors in patients admitted with subarachnoid hemorrhage (SAH) caused by a ruptured intracranial aneurysm.

## Materials and Methods

In this retrospective study, 48 cases meeting MIA criteria among 250 cases treated for intracranial aneurysm and SAH at İstanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between January 2003-December 2009 were investigated following the Hospital Ethics Committee's approval. The study was performed by assessing reviewing charts, records, and film archives of patients.

Age, gender, medical history and habits, family history of aneurysms, time of admission, neurological features at admission time, amount of blood measured on cranial computed tomographic (CCT) images, number of aneurysms and systems to which they belonged, time of surgery, and complications were investigated together with relationships of treatments and outcomes.

Neurological status was assessed and graded at admission by two scales. State of consciousness was assessed using the Glasgow Coma Scale (GCS), whereas the World Federation of Neurological Societies (WFNS) scale was used to evaluate findings on neurological examination. Fisher scale was used for classification of bleeding amount in admission CCT images of patients. The discharge status of patients were assessed according to the Glasgow Outcome Scale (GOS).

SAH was diagnosed by CCT and/or lumbar puncture (LP) in addition to medical history, physical and neurological examinations. In patients not presenting with hemorrhage, the diagnosis was made incidentally by magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance angiography (MRA). All SAH patients were involved in medical treatment protocol determined according to their neurological and medical status, together with CCT, LP, and biochemical results at admission time. In appropriate cases, angiography was performed as soon as possible, and cases that an aneurysm was identified underwent early surgery.

### Statistical Analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System)-2007 and

PASS-2008 Statistical Software (Utah, USA) were used. In addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation), the Kruskal-Wallis test was used to compare non-normal parameters in quantitative data, and the Mann-Whitney-U test to determine the difference-causing group. Mann-Whitney-U test was used for inter-group comparisons regarding non-normally distributed parameters. Spearman's correlation analysis was performed for relationships among parameters. A P-value of less than 0.05 was considered significant.

## Results

Forty-eight patients meeting MIA criteria were identified among 250 patients with aneurysms diagnosed and treated at İstanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between January 2003-December 2009 (rate of MIA among all aneurysms was 19.2%). Distributions of patient age regarding age group and decade and distribution of patient gender were presented in Table 1.

**Table 1.** Demographic characteristics, clinical findings, comorbidities, and risk factors (n=48)

	n	%
<b>Gender</b>		
Male	15	31.3
Female	33	68.7
<b>Age group (years)</b>		
≤ 40	9	18.8
41-50	11	22.9
51-60	12	25.0
> 60	16	33.3
<b>Age (decade-years)</b>		
0-10	1	2.08
11-20	0	0
21-30	0	0
31-40	8	16.67
41-50	11	22.92
51-60	12	25.00
61-70	14	29.17
71-80	1	2.08
81-90	1	2.08
<b>Clinical findings</b>		
Headache	41	83.7
Nausea-vomiting	25	51.0
Nuchal rigidity	15	30.6
Seizure	3	6.1
Muscular weakness	5	10.2
Facial paralysis	3	6.1
Ptosis	1	2.0
Alterations of the state of consciousness	11	22.4
Miscellaneous	3	6.1
<b>Comorbidities and risk factors</b>		
Diabetes mellitus	1	2.1
Coronary artery disease	2	4.2
Hypertension	27	56.3
Polycystic kidney	3	6.3
Smoking history	17	35.4
Alcohol use	3	6.3
Goiter (operated)	3	6.3
Miscellaneous	6	12.5

The mean age was 52.75±14.02(4-90) years. The highest number of cases belonged to 7<sup>th</sup> decade, with 29.17%(n=14). Nine(18.8%) cases were aged ≤40 years;

there was only one pediatric patient (2.08%), and three patients in this age group were aged >30 years. Regarding gender distribution, 31.3%(n=15) of cases were male (mean age=45.20±14.97 years), and 68.7%(n=33) female (mean age=56.18±12.31 years).

Clinical (neurological) symptoms, signs, comorbidities, and risk factors retrieved from patient charts were shown in **Table 1**. The most common symptom was headache in 83.7% (n=41). Smoking was present in medical history in 35.4% (n=17). The two patients with PCKD (51-years-old male and 55-years-old female) were siblings, and their grandmother had PCKD also. The son of a 61-year-old male patient had undergone aneurysm surgery, a 50-year-old female patient had been operated on at our clinic in 1997 for an aneurysm of the anterior communicating artery (AcomA) and had been reoperated in 2004 for aneurysms of both the right middle cerebral (MCA) and anterior communicating arteries.

WFNS, Fisher, and GOS Scores of our patients were presented in **Table 2**. Of our MIA patients, 25 (52.08%) were scored as WFNS-1, 22 (45.8%) cases were Fisher-4, and 35 (72.9%) had a GOS score of 5.

**Table 2.** WFNS, Fisher, and GOS scores (n=48)

	n	%
<b>WFNS Score</b>		
1	25	52.08
2	19	39.6
3	2	4.2
4	-	-
5	2	4.2
<b>Fisher Score</b>		
1	11	22.9
2	3	6.3
3	12	25.0
4	22	45.8
<b>GOS Score</b>		
1	7	14.6
2	1	2.1
3	3	6.3
4	2	4.2
5	35	72.9

WFNS: World Federation of Neurological Societies  
GOS: Glasgow Outcome Scale

Sizes of aneurysms according to Yaşargil's and conventional classifications, together with their locations, were presented in **Table 3**. A total of 105 aneurysms were identified in 48 patients. The most common aneurysm location was MCA (40.95%), followed by AcomA (19.04%) and internal carotid artery (ICA) (13.33%). Forty four (40.6%) aneurysms were located in the right hemisphere, 41 (39.6%) in the left hemisphere, and 20 (19.8%) in the midline region. 20 (41.6%) cases had ipsilateral localization of aneurysms, whereas 12 (25%) cases had contralateral localization. In 16 (33.3%) cases, a hemisphere and midline localization were present. According to Yaşargil's classification, 7 (6.7%) were <2 mm., 70 (66.7%) were 2-6 mm., 26 (24.8%) were 6-15 mm., one (0.9%) was 15-25 mm., and

one (0.9%) was >25 mm. According to conventional aneurysm size classification, 98 (93.33%) aneurysms were <12 mm., six (5.7%) were 12-24 mm., and one (0.9%) was sized >24 mm.

**Table 3.** Distributions of the aneurysm sizes regarding Yaşargil's and conventional classifications, together with their locations(n=105)

	n	%
<b>Aneurysmal vessel</b>		
Middle cerebral artery	43	40.95
Anterior communicating artery	20	19.04
Internal carotid artery	14	13.33
Posterior communicating artery	9	8.57
A <sub>2</sub>	7	6.66
A <sub>1</sub>	4	3.80
Posterior inferior cerebellar artery	2	1.90
Basilar artery	2	1.90
Superior cerebellar artery	2	1.90
Posterior cerebral artery	0	0
Vertebral artery	0	0
<b>Size(mm) [Yaşargil's classification]</b>		
< 2	7	6.7
2-6	70	66.7
6-15	26	24.8
15-25	1	0.9
25	1	0.9
<b>Size(mm) [Conventional classification]</b>		
< 12	98	93.3
12-24	6	5.7
> 24	1	0.9

Admission times, together with timing and types of performed interventions, were shown in **Table 4**. When the duration between symptom onset and hospital admission time was analyzed, it was determined that 41.7% (n=20) were admitted after four days. The average timing of intervention was 4.81 days and within the range of 1-28 days. Regarding timing of intervention, the early surgery was preferred in 54.2% (n=26). Clipping was performed in 84.7% (n=89) of 105 aneurysms.

**Table 4.** Distribution of admission times, together with the times and types of performed interventions in MIA patients

	n	%
<b>Admission time (days, n=48)</b>		
1	18	37.5
2-3	10	20.8
≥ 4	20	41.7
<b>Intervention time (days, n=48)</b>		
Early	26	54.2
Delayed-early	14	29.2
Delayed	8	16.7
<b>Type of intervention</b>		
Clipping(n=105)	89	84.7
Wrapping(n=105)	7	6.7
Embolization(n=105)	4	3.8
Trapping(n=105)	1	0.9
Ventriculoperitoneal Shunting(n=48)	5	10.4
External Ventricular Drain (n=48)	1	2.1

Complications were listed in **Table 5**. Vasospasm was present in 31.3% (n=15) of patients. HC and infarction were located at the second and third lines with rates of 16.6%

(n=8) and 12.5% (n=6), respectively. When we examined HC cases' CCT images, we determined the rate of Fisher-3 cases as 28.6% and of Fisher-4 as 42.9%. Eight patients developed hydrocephalus. Of these, hydrocephalus of three patients regressed with medical treatment and lumbar puncture. Ventriculoperitoneal shunt was inserted in five patients. HC, which was the second most common complication, was found to have no effect on mortality. This might be due to avoiding the factor's mortal effect with effective use of CCT in addition to close clinical pre and post-operative follow-up.

**Table 5.** Distribution of complications (n=48)

Complication	n	%
Vasospasm	15	31.3
Hydrocephalus	8	16.6
Late cerebral ischemia - Infarction	6	12.5
Disorders of state of consciousness	6	12.5
Psycho-organic syndrome	4	8.3
Intra-sylvian hematoma	3	6.3
Extradural hemorrhage	3	6.3
Bulging of the wound	3	6.3
Electrolyte imbalance	3	6.3
Subdural hematoma	2	4.2
Deep vein thrombosis	2	4.2
Confusion	1	2.1
Intraventricular hemorrhage	1	2.1
Infection of central nervous system	2	4.2
Cranial nerve paralysis	1	2.1
Pulmonary infection	1	2.1
Seizures	1	2.1
Rhinorrhea	1	2.1
Rebleeding	1	2.1

Fisher scores of 80% of cases in whom postoperative vasospasm had developed during their follow-up were 3 or 4. The outcome was GOS-1 in 13.3% (n=2) of cases with vasospasm. Late cerebral ischemia (LCI) occurred in 12.5% (n=6) of cases during follow-up. These cases were either Fisher-3 or 4, and the outcome was GOS-1 in 66.6% (n=4) of cases. When the timing of surgery in these four patients with GOS-1 outcome was analyzed, it was found that surgery was performed late-early (4-7 days) or late (>7 days), and infarction developed as a consequence of ischemia in three cases. Rebleeding was observed in one patient in the preoperative period, on the first day of hospitalization. Following surgery, the patient was discharged with a GOS of 5. No patient was observed to encounter postoperative rebleeding.

Mortality occurred in 14.6% (n=7) of cases. The mortality rate was 11.5% in the early surgery group, 21.4% in the late-early surgery group, and 12.5% in the delayed surgery group. No significant differences were present among the groups with different intervention timings regarding mortality (p=0.688).

Distributions of admission time and Fisher score regarding WFNS score were shown in Table 6. A significant correlation was present between the time to presentation to the hospital and the WFNS score (p<0.05). With delay in admission, reduction of WFNS score was determined (r: -

0.301; p:0.038; p<0.05). A significant positive correlation at the level of 31% was present between Fisher and WFNS scores (p<0.05).

**Table 6.** Distributions of admission time and Fisher score regarding WFNS Score (n=48)

	WFNS score				
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)
<b>Admission time (days)</b>					
1	6(%12.5)	10(%20.8)	0	0	2(%4.2)
2-3	5(%10.4)	5(%10.4)	0	0	0
≥ 4	14(%29.2)	4(%8.3)	2(%4.2)	0	0
<b>Fisher score</b>					
1	9(%18.8)	1(%2.1)	0	0	1(%2.1)
2	1(%2.1)	2(%4.2)	0	0	0
3	6(%12.5)	6(%12.5)	0	0	0
4	9(%18.8)	10(%20.8)	2(%4.2)	0	1(%2.1)

WFNS: World Federation of Neurological Societies

The distributions of age, admission time, and Fisher Score regarding GOS score were shown in Table 7. A significant negative correlation at the level of 27.9% was present between age and GOS score (p=0.048). Significant differences were present among GOS scores according to admission time (p=0.037). As the result of binary comparisons performed to determine which group caused the difference, it was found that GOS scores of patients admitted on the 4<sup>th</sup>-day or later were significantly higher than those of patients presenting on the second or third day (p=0.012). No significant relationship was present between the WFNS and GOS scores (p>0.05). Timing of surgical intervention had no significant relationships with WFNS (p<0.05), Fisher (p<0.05), and GOS (p<0.05) scores. There was a significant negative correlation at the level of 30.6% between Fisher and GOS scores (p<0.01).

**Table 7.** Distributions of age, admission time, and Fisher Score regarding GOS score (n=48)

	GOS score				
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)
<b>Age (years)</b>					
<40	1(%2.1)	0	0	0	8(%16.7)
41-50	1(%2.1)	0	0	1(%2.1)	9(%18.8)
51-60	2(%4.2)	0	0	0	10(%20.8)
>61	3(%6.3)	1(%2.1)	3(%6.3)	1(%2.1)	8(%16.7)
<b>Admission time (days)</b>					
1	2(%4.2)	1(%2.1)	2(%4.2)	1(%2.1)	12(%25)
2-3	4(%8.3)	0	1(%2.1)	0	5(%10.4)
≥ 4	1(%2.1)	0	0	1(%2.1)	18(%37.5)
<b>Fisher score</b>					
1	0	1(%2.1)	0	0	10(%20.8)
2	0	0	0	1(%2.1)	2(%4.2)
3	1(%2.1)	0	1(%2.1)	0	10(%20.8)
4	6(%12.5)	0	2(%4.2)	1(%2.1)	13(%27.1)

GOS: Glasgow Outcome Scale

### Discussion

We determined that age, the amount of cisternal blood in the preoperative period, and the presence of vasospasm were risk factors, whereas neither hypertension nor hydrocephalus were risk factors for outcome in MIA. The MIA/all

aneurysms ratio was reported as 15-35%; however, this incidence has slightly increased with the addition of autopsy series (1, 2, 9, 10). In our study, the MIA/all aneurysms ratio was 19.2%, which was consistent with the literature.

In our series, female/male ratio was 2.2/1 with a female dominance similar to the literature (11-13). Defillo et al. reported a 1.39-fold increased incidence of MIA in females (14). In the study of Inagawa including 126 cases, 69% of MIA cases were females (15). Although the cause of increased MIA incidence in females has not been fully understood, hormonal factors such as the absence of estrogen's protective effect in postmenopausal women have been proposed.

More than 60% of patients reported by Yaşargil (7) and Nehls et al. (16) were in their fifth or sixth decades. Kaminogo et al. stated in their study on 361 cases with MIA that the highest MIA incidence was in the age group of 40-59 years, with a rate of 67% (11). In our study, the ratios of patients within 5th-6th-decades were slightly lower than the studies by Yaşargil and Nehls et al. It was reported that 0.5-4.6% of all intracranial aneurysms belonged to pediatric patients, and MIA incidence in the pediatric age group relatively increased when a family history of immune deficiency disorder was present (11, 17, 18). Regarding the pediatric age group, our study was consistent with the literature, having only one patient (2.08%); on the other hand, that single pediatric patient had no family history of an immune deficiency disorder.

Kassell et al. (19) determined that the mortality rate was 7%, and full recovery occurred in 86% of the patients in the 18-29 age group, whereas in patients aged >70 years, the mortality rate increased to 49%, and the full recovery rate decreased to 26%. The significant negative correlation between age and GOS score in our study showed that mortality and morbidity rates increased with increasing age, which was consistent with the study by Kassell et al. Various studies have reported an increased MIA incidence when hypertension, smoking, autosomal dominant PCKD, and a cerebrovascular disorder in family history were present (3, 9, 20, 21). In our series, hypertension and smoking were present with a high incidence, and PCKD was identified in three patients.

HT has been suggested to be influential on patients' outcome in SAH due to aneurysm, either single or multiple. On the other hand in the study by Kaminogo et al., no difference was reported between MIA patients and those with a single aneurysm regarding the effect of HT on the outcome (11). In our study, HT had no significant effect on patient outcomes in MIA.

Kaminogo et al. reported that the most common MIA location was MCA in males and ICA in females (11). Unlike the study of Kaminogo et al., MCA was the most common location of MIA in females and males in our study.

Sheehan et al. (22), in their study on 897 SAH cases, reported the incidence of hydrocephalus as 25.9%, and Kassell et al. (19) reported this ratio as 15%. The hydrocephalus rate of 16.6% in our study was similar to Kassell's results, but lower than that of Sheehan's. Tomlinson stated that severe ischemic findings were present in 40% of patients who died, whereas, in 40% of the patients, ischemic findings were less severe (23). During follow-up of our patients, 12.5% (n=6) developed infarction due to LCI.

Mizoi et al. (5), in their study on 372 MIA cases, reported the morbidity and mortality rates as 14-19% and 8%, respectively; however, in the same study, the mortality rate increased to 27% in MIA of vertebrobasilar system. MIA's mortality rate was 2% in Yaşargil's series (7), and 7.3% in Suzuki's series. In our study, mortality occurred in 7 patients (14.6%).

Solomon et al. (24) stated that, during acute phase of SAH, neurological findings were associated with the amount of bleeding, which was effective in the development of vasospasm and LCI. Inagawa (25) reported that as the amount of blood at admission CCT increases, the clinical stage gets poorer also. Our findings were similar to the findings of these two studies.

In our study, a significant result was the effect of admission time on the outcome. When the patient was admitted on the 4th-day or later following the symptom onset, the patient outcome worsened. Rosengart et al. stated that the time from ictus (onset of SAH) to hospital admission had not affected the outcome (26). Controversially, Weyhenmeyer et al. reported that the overall distance to a tertiary medical referral center was strongly effective on prognosis and complications (27). Our study was consistent with Weyhenmeyer's study.

The amount of cisternal blood in admission CCT has been related to mortality and morbidity (19, 28). Kassell et al. reported that GOS score was negatively affected by the amount of cisternal blood at admission CCT and considered a prognostic factor (19). In our study, we determined such a negative effect of Fisher's score on the GOS score, consistent with the study of Kassell et al.

Tapaninaho et al. (29) reported that the amount of blood on CCT images was effective on hydrocephalus development, and in cases with a severe amount of cisternal blood, hydrocephalus developed with a rate of 16%. Also, they showed associations between preoperative grade, hydrocephalus, and a requirement for shunting procedure; a shunting procedure was performed with a rate of 10-18% in Fisher-3 and Fisher-4 cases. In our study, more than 60% of patients with hydrocephalus were either Fisher-3 or 4, and a shunting procedure was performed with a rate similar to Tapaninaho et al.'s result. Since no relationship was present between the timing of surgical intervention and hydrocephalus in our study, we think that, besides cli-

nical follow-up, CCT follow-up is crucial for monitoring enlargement of ventricles and treatment planning, independent from MIA surgery.

A direct relationship between the amount of cisternal blood and vasospasm was shown in the classification made by Fisher et al.(30), and vasospasm was most common in stage-3 cases. Harrod et al.(31) analyzed the medical literature between 1966 and 2005 to determine the risk factors for vasospasm developing after aneurysmal SAH and reported that an increased amount of cisternal blood was the common feature. Most of the cases belonging to either Fisher-3(20%-3 cases) or Fisher-4(60%-9 cases) groups in our study showed a relationship between vasospasm development and the amount of cisternal blood. Additionally, 13.3%(2 cases) of the cases who developed vasospasm had GOS-1 outcome. These two cases revealed that vasospasm was a significantly effective factor regarding mortality.

Kassell et al.(4) stated that early surgery enabled better mechanical cleaning of blood collected in subarachnoid space and, with the release of arachnoid adhesions, provided cleaning of arteries by the cerebrospinal fluid; moreover, these were important for safe use of hypervolemic, hypertensive, anticoagulant treatments. In his study investigating the effect of clot-cleaning through early surgery on vasospasm(25), Inagawa stated that early surgery had no difference than late surgery regarding angiographic vasospasm. However, clinically symptomatic vasospasm was present in 18% of cases who had undergone early surgical intervention, whereas 44% of cases in whom surgery was delayed had clinical manifestations of vasospasm.

Rinne et al. stated that since a more significant number of vascular structures were required to be manipulated if all aneurysms were targeted, especially in the presence of intraoperative complications, worse outcomes were observed(2). Thus, in MIA, all or the highest possible number of aneurysms should be treated, and this has been our treatment protocol. In our clinic, early surgery is preferred in patients with aneurysmal SAH to avoid recurrent bleeding and infarction because of vasospasm during the waiting period. When MIA is diagnosed, our preference is to close all aneurysms in a single session, if possible. A high WFNS score and hydrocephalus development not necessarily leading to a worse outcome in our study can be explained by administering effective preoperative and postoperative follow-up with CCT in SAH's clinical management and aneurysm surgery.

In conclusion, this study led us to suggest that age, the amount of cisternal blood in the preoperative period, and postoperatively developing vasospasm and infarction are risk factors for mortality, but not hypertension and postoperatively developing hydrocephalus. Besides, the WFNS Scoring system is not a reliable predictor of mortality.

**Ethical Approval:** All procedures performed in studies involving human participants followed the institutional research committee's ethical standards (February 2011 Decision number: 62977267-903.99) and the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study, formal consent is not required.

**Conflict of Interest:** All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

## References

1. Ellamushi HE, Grieve JP, Jager HR, Kitchen ND. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2001;94(5):728-732.
2. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery.* 1994;35(5):803-808.
3. Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah Oppong M, Pierscianek D, Dammann P, Wrede KH, et al. Risk Factors for and Clinical Consequences of Multiple Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(4):848-855.
4. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Jr., Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg.* 1990;73(1):37-47.
5. Mizoi K, Suzuki J, Yoshimoto T. Surgical treatment of multiple aneurysms. Review of experience with 372 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1989;96(1-2):8-14.
6. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Management outcome for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1995;36(1):31-37; discussion 37-38.
7. Yaşargil MG. Multiple Aneurysms. In: Yaşargil MG, editor. *Microneurosurgery: II Clinical Considerations, Surgery of the intracranial aneurysms and results.* 2. Stuttgart: George Thieme Verlag; 1984. p. 305-328.
8. Yaşargil MG. Pathological Considerations. In: Yaşargil MG, editor. *Microneurosurgery: I Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain; Diagnostic Studies, General Operative Techniques and Pathological Considerations of the Intracranial Aneurysms.* 1. Stuttgart: George Thieme Verlag; 1984. p. 279-349.
9. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke.* 2000;31(2):392-397.
10. Inagawa T. Multiple intracranial aneurysms in elderly patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1990;106(3-4):119-126.
11. Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke.* 2003;34(1):16-21.
12. Wachter D, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM, Rohde V. Early surgery of multiple versus single aneurysms after subarachnoid hemorrhage: an increased risk for cerebral vasospasm? *J Neurosurg.* 2011;114(4):935-941.



13. Oh K, Lim YC. Single-session Coil Embolization of Multiple Intracranial Aneurysms. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2013;15(3):184-190.
14. Defillo A, Qureshi MH, Nussbaum ES. Are Multiple Intracranial Aneurysms, More Than 5 At One Time, Almost Exclusively A Female Disease? A Clinical Series and Literature Review. *J Neurol Stroke.* 2014;1(4):24-29.
15. Inagawa T. Surgical treatment of multiple intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* 1991;108(1-2):22-29.
16. Nehls DG, Flom RA, Carter LP, Spetzler RF. Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture. *J Neurosurg.* 1985;63(3):342-348.
17. Fogelholm R, Hernesniemi J, Vapalahti M. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population-based study. *Stroke.* 1993;24(11):1649-1654.
18. Wang R, Zhang D, Zhao J, Wang S, Zhao Y, Niu H. A comparative study of 43 patients with mirror-like intracranial aneurysms: risk factors, treatment, and prognosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2231-2237.
19. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysms Surgery. Part I: Overall management results. *J Neurosurg.* 1990;73:18-37.
20. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1997;40(4):651-662; discussion 662-653.
21. Jiang H, Weng YX, Zhu Y, Shen J, Pan JW, Zhan RY. Patient and aneurysm characteristics associated with rupture risk of multiple intracranial aneurysms in the anterior circulation system. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(7):1367-1375.
22. Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999;45(5):1120-1127; discussion 1127-1128.
23. Tomlinson BE. Ischaemic lesions of the cerebral hemispheres following rupture of intracranial aneurysms. 1. Descriptions of the ischaemic lesions. *Newcastle Med J.* 1966;29:81-84.
24. Solomon RA, Onesti ST, Klebanoff L. Relationship between the timing of aneurysm surgery and the development of delayed cerebral ischemia. *J Neurosurg.* 1991;75(1):56-61.
25. Inagawa T. Effect of early operation on cerebral vasospasm. *Surg Neurol.* 1990;33(4):239-246.
26. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(8):2315-2321.
27. Weyhenmeyer J, Guandique CF, Leibold A, Lehnert S, Parish J, Han W, et al. Effects of distance and transport method on intervention and mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2018;128(2):490-498.
28. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg.* 1996;85(3):410-418.
29. Tapaninaho A, Hernesniemi J, Vapalahti M, Niskanen M, Kari A, Luukkonen M, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage and aneurysm surgery: timing of surgery is not a risk factor. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;123(3-4):118-124.
30. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1):1-9.
31. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery.* 2005;56(4):633-654.

# Kalın Dişeti Biotipine Sahip Hastalardaki Tekli Dişeti Çekilmelerinin Kuronale Pozisyone Flep Tekniği ile Tedavisinin Klinik Değerlendirilmesi: Vaka Serisi

## Clinical Evaluation of Coronally Positioned Flap in the Treatment of Single Gingival Recession Defects of Patients with Thick Gingival Biotype: Case Series

Yusuf Ziya YÜNCÜ<sup>1</sup> , Emre Gürkan EROĞLU<sup>2</sup> , Eylem AYHAN ALKAN<sup>3</sup> , Siddik KESKİN<sup>4</sup> 

1 Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

2 Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Üsküdar, İstanbul, TÜRKİYE

3 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

4 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, kalın dişeti biyotipine ve yeterli keratinize dişetine sahip hastaların Miller sınıf I ve sınıf II tekli dişeti çekilme defektlerinin tedavisinde kuronale pozisyone flep tekniğinin (KPF) kök kapaması üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** Çalışma Miller sınıf I ve II tekli dişeti çekilmesi defektli olan 14 hasta üzerinde yürütülmüştür. Dişeti çekilme defektleri KPF tekniği ile tedavi edilmiştir. Başlangıç klinik ölçümleri; plak indeks (PI), gingival indeks (GI), dişeti kalınlığı (DK), cep derinliği (CD), dişeti çekilme derinliği (DÇD), dişeti çekilme genişliği (DÇG), keratinize doku yüksekliği (KDY) ve yapışık dişeti (YD) miktarıdır. DK dışındaki tüm ölçümler operasyon sonrası 6. ayda tekrarlanmıştır.

**Bulgular:** KPF tekniği ile kök yüzey kapanmasını değerlendirdiğimiz bu çalışma neticesinde başlangıca göre 6. ayda CD, DÇD, DÇG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenirken, KDY ve YD miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Ortalama kök kapanma yüzdesinin ise  $82\pm 23$  olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızın süresi ve sınırları dahilinde kalın dişeti biyotipine ve yeterli keratinize dişeti miktarına sahip Miller sınıf I ve II tekli dişeti çekilmeleri olan hastaların tedavisinde KPF operasyonunun başarılı bir cerrahi işlem olabileceği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kuronale pozisyone flep, Dişeti çekilmesi, Kalın dişeti biyotipi

### Abstract

**Background:** The purpose of this study was to evaluate the root coverage of coronally positioned flap (CPF) in the treatment of Miller class I and II single gingival recession defects of patients with thick gingival biotype.

**Materials and Methods:** The present study was conducted on 14 patients with Miller class I and II single recession defects. The recession defects were treated by CPF. The clinical parameters plaque index (PI), gingival index (GI), gingival thickness (GT), probing depth (PD), gingival recession depth (GRD), gingival recession width (GRW), keratinized tissue (KT) and attached gingiva (AG) were recorded at baseline. All parameters except for GT were remeasured at 6 months.

**Results:** CPF procedure resulted in statistically significant decreases in PD, GRD, GRW, and increases in KT and AG at 6 months ( $p < 0.05$ ). The mean percentage of root coverage at the final evaluation was  $82\pm 23\%$ .

**Conclusion:** Within the limits of this study it can be concluded that CPF may be a successful surgical procedure in the treatment of Miller class I and II single gingival recession defects of patients with thick gingival biotype.

**Key words:** Coronally positioned flap, Gingival recession, Thick gingival biotype

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Ziya Yüncü

Harran Üniversitesi Diş Hekimliği  
Fakültesi Periodontoloji AB  
Şanlıurfa, Türkiye

e-mail: zyzuncu@hotmail.com

Tel: +90 532 136 65 45

**Geliş tarihi / Received:**  
11.12.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
23.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.835783

## Giriş

Dişeti çekilmesi, dişeti kenarının apikale hareket ederek kök yüzeyinin ağız ortamına açılması olarak tanımlanmaktadır. Yaş, anatomik faktörler, keratinize dişeti genişliği ve kalınlığı, yüksek frenum ve kas ataçmanı, maloklüzyon, periodontal hastalık, diş taşı oluşumu, periodontal tedavi, ortodontik diş hareketi, uygun olmayan protez ve restorasyon varlığı, hatalı hijyen alışkanlıkları, sigara kullanımı, mekanik travma, kimyasal travma, piercing kullanımı gibi durumlar dişeti çekilmesine neden olabilir (1).

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde laterale ve kuronale pozisyone flepler, çift papil flepler, bağ dokusu greftleri, serbest dişeti greftleri, mine matris proteini ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi çeşitli mukogingival cerrahi işlemler kullanılmaktadır. Bu teknikler tek başına kullanılabilirliği gibi kombine olarak da uygulanabilmektedir (2).

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde çok sık kullanılan bir yöntem olan KPF, açığa çıkmış kök yüzeyinin apikalinde konumlanan yumuşak dokunun kuronale çekilerek örtülmesi esasına dayanmaktadır (3). Bu teknik Allen ve Miller (3) tarafından rapor edilmiştir. Verici sahaya ihtiyaç duyulmaması, daha iyi dişeti konturu sağlanması ve renk uyumunun iyi olması gibi avantajları bulunmaktadır (4). Clementini ve ark.'nın (5) 2018 yılında yayınladıkları çalışmalarında KPF tekniğinde flebin önce yarım, sonra tam, daha sonra tekrar yarım kalınlık şeklinde hazırlanarak periostun bir kısmının flebin içinde bırakılmasının tam kök kapanmasında başarı şansını arttıran bir faktör olduğu bildirilmiştir. Dişetin bukkolingual kalınlığını tanımlamada kullanılan dişeti biyotipi terimi, ince ve kalın olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. 1mm' den fazla olan dişeti kalınlıkları kalın biyotip olarak tanımlanmaktadır. Dişeti biyotipi tedavi sonucunu ve hastalığın ilerlemesini etkileyen en önemli anatomik faktörlerdendir (6). Yapılan çalışmalarda ince dişeti biyotipine sahip bireylerde dişeti çekilmesi riskinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (7-9). Kalın dişeti biyotipine sahip bireylerde mukogingival cerrahi operasyonlar sonucunda doku iyileşmesi daha iyi olmakta ve daha estetik sonuçlar elde edilmektedir (6,10).

Bu çalışmanın amacı, kalın dişeti biyotipine ve yeterli keratinize dişetine sahip hastaların Miller sınıf I ve II tekli dişeti çekilme defektlerinin tedavisinde KPF tekniğinin kök kapaması üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na dişeti çekilmesi tedavisi amacıyla başvuran yaşları 23-40 arasında olan sistemik olarak sağlıklı 7 kadın, 7 erkek olmak üzere toplam 14 gönüllü hasta üzerinde yürütülmüştür.

Çalışmamızın gereç ve yöntemi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından kabul edilmiştir (No: 04/14.05.2014). Çalışma grubu

herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, sigara kullanmayan, hamile olmayan, son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olan ve ilgili diş bölgesinde herhangi bir periodontal cerrahi işlem görmemiş olan bireylerden oluşturulmuştur. Çalışma, en az 2 mm dişeti çekilmesi bulunan, interproximal bölgede herhangi bir kemik ya da yumuşak doku kaybı tespit edilmeyen Miller sınıf I dişeti çekilmesi olan ve dişeti kalınlığı  $\geq 1$ mm olan kalın biyotipe sahip olan tek köklü 14 diş üzerinde gerçekleştirilmiştir. Dişeti biyotipini belirlemek amacıyla 0,01mm hassasiyete sahip dijital kumpas kullanılmıştır. Dişeti kalınlığı  $\geq 1$ mm olan kalın dişeti biyotipine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara operasyon öncesi başlangıç periodontal tedavi uygulanarak oral hijyen eğitimi verilmiştir. 6 hafta sonra, hastaların tüm ağız plak indeksi (PI), ve gingival indeks (GI), ölçümleri yapılmıştır (11,12). Ayrıca dişeti çekilmesi defekti bulunan dişlere ait başlangıç dişeti çekilme derinliği (DÇD), dişeti çekilme genişliği (DÇG), cep derinliği (CD), yapışık dişeti (YD) miktarı ve keratinize doku yüksekliği (KDY) parametreleri klinik olarak ölçülerek kaydedilmiştir. Ölçümler William's periodontal sond kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## Cerrahi Prosedür

### Kuronale Pozisyone Flep Uygulaması

Lokal anesteziyi (1/100000; Ultracaine, DS Fort) takiben, öncelikle dişeti çekilmesi bulunan dişin kök yüzeyi üzerindeki biofilm tabakasını uzaklaştırmak amacıyla kök düzleştirilmesi yapılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. 13 no'lu dişin operasyon öncesi görüntüsü

Dişin bukkal yüzeyinde yapılan intrasulkuler insizyonu takiben, mezial ve distal bölgelerinden komşu dişeti kenarına 0.5 mm kalıncaya kadar mine-sement sınırı seviyesinde iki horizontal insizyon yapılarak ilk insizyon ile birleştirilmiştir. Daha sonra, horizontal insizyonların bitim noktasından alveoler mukozaya kadar uzanan iki oblik insizyon ile flep kaldırılacak alan oluşturulmuştur. Öncelikle yarım kalınlıklı flep kaldırılıp ardından tam kalınlıklı flep mukogingival marjine kadar uzatılmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. 13 no'lu dişin operasyon sırasındaki görüntüsü

Komşu papiller de-epitileze edilerek kuronale konumlandırılan flep 5-0 propilen suture kullanılarak, askı süturlarla diş ve çevre yumuşak dokuya sabitlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Suture aşaması



Şekil 4: 13 no'lu dişin operasyon sonrası 6.ay görüntüsü

Operasyondan sonra 10-14 gün içinde süturlar alınmıştır. Hastalara günde 2 kez %0.12'lik klorheksidin glukonat kullanmaları, bu süre içinde operasyon bölgesinde fırçalama yapmamaları önerilmiştir. 1, 3 ve 6. aylarda kontrol randevuları yapılmış ve gerekli görüldüğünde başlangıç periodontal tedavi işlem basamakları tekrarlanmıştır. Dişeti kalınlığı dışındaki tüm ölçümler operasyon sonrası 6. ayda tekrarlanarak ilgili bölgenin klinik görüntüleri fotoğraflanmıştır (Şekil 4).

### İstatistiksel Analiz

Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 kabul edilmiş ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY,USA) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığına karar vermek amacıyla Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. Verilerin normal dağılım göstermemesi sebebiyle non-parametrik bir test olan Wilcoxon testi başlangıç ve 6. ay verilerini karşılaştırmak için kullanılmıştır.

### Bulgular

Operasyon sonrası tüm hastalarda iyileşme sorunsuz gerçekleşmiştir. Tüm ağız PI ve GI skorları % 20'nin altında seyretmiştir.

Operasyon sonrası 6. aydaki ortalama kök kapanma yüzdesinin  $82 \pm 23$  olduğu tespit edilmiştir. CD, DÇD ve DÇG parametrelerinde başlangıca göre 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken; KDY ve YD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. ( $p < 0.05$ )

Başlangıç ve KPF operasyonu sonrası 6. aya ait CD, DÇD, DÇG, KDY ve YD ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Başlangıç ve KPF operasyonu sonrası 6.ay'a ait klinik parametreler

Klinik Parametreler	N	Ort.	Std. Sap.	p*
CD (Başlangıç)	14	1,86 a	0,864	0,009
CD (6.ay)	14	1,07 b	0,267	
DÇD (Başlangıç)	14	2,64 a	0,497	0,001
DÇD (6.ay)	14	0,50 b	0,650	
DÇG (Başlangıç)	14	2,79 a	0,426	0,001
DÇG (6.ay)	14	0,86 b	1,027	
KDY (Başlangıç)	14	3,36 a	1,447	0,002
KDY (6.ay)	14	5,07 b	1,542	
YD (Başlangıç)	14	1,64 a	1,277	0,003
YD (6.ay)	14	3,14 b	2,070	

\* a, b, c: Grup içinde farklı harfler alan zamanlar arası fark önemlidir ( $p < 0.05$ ).

Cep derinliği (CD), Dişeti çekilme derinliği (DÇD), dişeti çekilme genişliği (DÇG), keratinize doku yüksekliği (KDY), yapışık dişeti miktarı (YD)

### Tartışma

Dişeti çekilme defektleri; kök hassasiyeti, kök çürükleri ve estetik problemlerin yanı sıra hastanın oral hijyeni sağlayamaması gibi sorunlara yol açabilmesi nedeniyle özel önem taşımaktadır. Bu defektler tedavi edilmediğinde zaman içinde kendi kendine iyileşme göstermeyeceği gibi aynı zamanda klinik ataçman kaybı artabilmektedir (13).

Periodontal sağlığın idamesinde ve ataçman kaybının önlenmesinde yeterli miktarda keratinize dişeti dokusunun gerekli olduğu çalışmalarda rapor edilmiştir (14,15). Mukogingival cerrahi işlemler keratinize dişeti yüksekliğini arttırmaya çalışmanın yanısıra aynı zamanda açığa çıkmış kök



yüzeylerini örtmek için de kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların hem estetik beklentileri karşılanmakta hem de fonksiyonel durumlarında iyileşmeler gözlenmektedir. Hastalar için sadece fonksiyonel durumlardaki düzeltilmeler çoğu zaman yeterli olmamaktadır, aynı zamanda estetik olarak da gereksinimler ortaya çıkmaktadır. Dişeti şeklinin, konturunun ve estetiğinin temini tedavinin asıl amaçlarındandır (16).

Bu amaçla, geçmişten günümüze kadar açığa çıkan köklerin kapatılması için çeşitli teknikler uygulanmıştır. KPF tekniği de bunlardan biridir ve dişeti çekilmesi defektinin apikalinde yeterli keratinize dişeti dokusu bulunan hastalarda önerilmektedir (5). KPF ile KPF+Bağ dokusu grefti kombinasyonu uygulamalarının 9 yıllık takibinin yapıldığı bir çalışmada her iki tedavi seçeneğinin de kök kapanma oranlarının bu süre içinde benzer oranda stabil kaldığı bildirilmiştir (17).

KPF uygulaması sırasında flebin mine sement sınırının kuraline ve pasif olarak yerleştirilebilmesi KPF tekniğinde tam kök kapanmasının sağlanabilmesi için kritik öneme sahip faktörlerdendir (18).

Kök yüzey kapatma işleminin başarısında önemli olan diğer bir faktör ise mevcut dişeti dokusunun biyotipidir (19,20). Kök yüzeyi kapatılması için gerekli olan dişeti kalınlığının en az 0.8-1.2 mm olmasının işlemin başarısını arttırdığı bildirilmiştir (21). İnce dişeti biyotipli veya sığ vestibüle sahip hastalarda KPF uygulamasının endikasyonu bulunmamaktadır (22). Kalınlıkları farklı olan dişetlerinin enflemasyona, restorasyona, travmaya ve parafonksiyonel alışkanlıklara verdiği cevap farklılık göstermektedir. İnce dişeti biyotipine sahip hastalarda daha hızlı ilerleyen periodontal yıkım ve dişeti çekilmesi rapor edilmiştir. Bu nedenle tedavi planı yapılırken dişeti biyotipi göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür (21).

Bazı çalışmalarda KPF tekniği sonucu elde edilen ortalama kök kapanma yüzdesi %75-82.7 iken; tam kök kapanma yüzdesinin %24-95 arasında olduğu rapor edilmiştir (23,24). Cairo ve ark.'nın (25) 2014 yılında yayınladıkları sistematik derlemelerinde ise bu oranlar sırasıyla %34.2-96.6 ve %88 olarak bildirilmiştir. Anatomik faktörler, cerrahi teknik ve hasta kaynaklı faktörlerden dolayı başarı sonuçlarında değişiklik gözlenebilmektedir (26). Kalın dişeti biyotipine sahip hastalarda gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ortalama kök kapanma yüzdesi %82±23 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda CD, DÇD ve DÇG parametrelerinde başlangıca göre 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken; KDY ve YD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar yukarıdaki çalışmalar ile uyum içindedir.

### Sonuç

Çalışmamızın süresi ve sınırları dahilinde kalın dişeti biyotipine ve yeterli keratinize dişeti miktarına sahip Miller Sınıf

I tekli dişeti çekilmesi olan hastalarda açığa çıkmış kök yüzeyinin tedavisinde KPF operasyonunun başarılı bir cerrahi işlem olarak kullanılabileceği söylenebilir.

**Etik onam:** Çalışmanın için etik onam Yüzüncü Yıl Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır (No: 04/14.05.2014).

### Kaynaklar

1. Wennstrom JL, Zucchelli G. Increased gingival dimensions: a significant factor for successful outcome of root coverage procedures? a 2 year prospective clinical study. J Clin Periodontol 1996; 23:770-777.
2. Cairo F, Nieri M, Pagliaro U. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review. J Clin Periodontol. 2014; 41(15):44-62.
3. Allen, EP, Miller PD. Jr. Coronal positioning of existing gingiva: Short term results in the treatment of shallow marginal tissue recession. J Periodontol 1989; 60: 316-319.
4. De Sanctis M, Zucchelli G. Coronally advanced flap: a modified Surgical approach for isolated recession-type defects: Three year result Journal of Clinical Periodontol 2007; 34 (3):262-268.
5. Clementini M, Discepoli N, Danesi C, de Sanctis MJ. Biologically guided flap stability: the role of flap thickness including periosteum retention on the performance of the coronally advanced flap-A double-blind randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2018; 45(10):1238-1246.
6. La Rocca AP, Alemany AS, Levi P Jr, Juan MV, Molina JN, Weisgold AS. Anterior maxillary and mandibular biotype: relationship between gingival thickness and width with respect to underlying bone thickness. Implant Dent 2012; 21(6):507-515.
7. Renkema AM, Fudalej PS, Renkema A, Kiekens R, Katsaros C. Development of labial gingival recessions in orthodontically treated patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2013; 143(2):206-212.
8. Sin YW, Chang HY, Yun WH, Jeong SN, Pi SH, You HK. Association of gingival biotype with the results of scaling and root planing. J Periodontal Implant Sci 2013; 43(6):283-290.
9. Cook DR, Mealey BL, Verrett RG, Mills MP, Noujeim ME, Lasho DJ, et al. Relationship between clinical periodontal biotype and labial plate thickness: an in vivo study. Int J of Periodontics Restorative Dent 2011; 31(4):345-354.
10. Bains VK, Gupta V, Srivastava R, Agarwal SK. Accretion of gingival height by gingival thickness augmentation: a clinical report. Asian J Oral Health Allied Sci 2013; 3(1):25-31.
11. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand 1964; 22:121-135.
12. Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. J Periodontol 1967; 38:610-616.
13. Chambrone L, Tatakis DN Long-Term Outcomes of Untreated Buccal Gingival Recessions: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Periodontol. 2016; 87(7):796-808.
14. Hall, WB. The current status of mucogingival problems and their therapy. J. Periodontol 1981; 52:569-575.
15. Matter J. Free gingival grafts for the treatment of gingival recession. A review some techniques. J Clin Periodontol 1982 (2):103-114.
16. Harris RJ. The connective tissue with partial thickness double pedicle graft. the results of 100 consecutively treated defects. J Periodontol 1994; 65:448-461.
17. Rasperini G, Acunzo R, Pellegrini G, Pagni G, Tonetti M, Pini Prato GP, et al. Predictor factors for long-term outcomes stability of coronally advanced flap with or without connective tissue graft in the treatment of single maxillary gingival recessions: 9 years results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2018; 45(9):1107-1117.
18. Pini Prato GP, Baldi C, Nieri M, Franseschi D, Cortellini P, Clauser C, et al. Coronally advanced flap: the post-surgical position of the gingival margin is an important factor for achieving complete root coverage.

J Periodontol. 2005; 76(5):713-722.

19. Huang LH, Neiva RE, Wang HL. Factors affecting the outcomes of coronally advanced flap root coverage procedure. J Periodontol 2005; 76:1729- 1734.

20. Claffey N, Shanley D. Relation ship of gingival thickness and bleeding to loss of probing attachment in shallow sites following nonsurgical periodontal therapy. J Clin Periodontol 1986; 13:654- 657.

21. Thomas LS, Sadasivan A, Koshi E (2015). Gingival biotype. SIS Index ID 833, 258.

22. Santamaria MP, Ambrosano GM, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum AW, Sallum EA. Connective tissue graft and resin glass ionomer for the treatment of gingival recession associated with noncarious cervical lesions: a case series. Int J Periodontics Restorative Dent. 2011;31(5):57-63.

23. Greenwell H, Bissada NF, Henderson RD, Dodge JR. The deceptive nature of root coverage results. J Periodontol 2000; 71:1327-1337.

24. Wennström, JL. Mucogingival therapy. Ann Periodontol 1996; 1:671-701.

25. Cairo F, Nieri M, Pagliaro U. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review J Clin Periodontol 2014; 41:S44-S62.

26. Huang, LH, Neiva, REF, Wang HL. Factors affecting the outcomes of coronally advanced flap root coverage procedure. J Periodontol 2005; 76:1729-1734.



# Erken Gebelikte Kullanılan Vajinal, İntramuskuler veya Kombine Progesteronun Serum Progesteron Düzeylerine Etkisinin Karşılaştırılması

## Comparison of The Effect of Vaginal, Intramuscular or Combined Progesterone on Serum Progesterone Levels in Early Pregnancy

Fatih YAĞBASAN<sup>1</sup> , Mehmet Murat İŞIKALAN<sup>1</sup> , Mehmet Cengiz ÇOLAKOĞLU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Konya, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Erken gebelik haftasında düşük tehdidi endikasyonu altında başlanılan vajinal, intramuskuler (IM) veya kombine (vajinal+ IM) progesteron preparatlarının serum progesteron düzeylerine etkisinin karşılaştırılması.

**Materyal ve metod:** Aralık 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimize düşük tehdidi nedeniyle başvuran ve progesteron uygulanan ilk trimester gebeler çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar vajinal progesteron, İM progesteron veya vajinal + İM progesteron tedavisi almalarına göre üç gruba ayrıldı. Grupların ilk ilaç dozundan sonraki 3. saat ve 7. günde ölçülen serum progesteron düzeyleri, serum progesteron seviyelerinin optimal değere ulaşım hızları ve uygunlukları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza progesteron tedavisi alan 64 hasta katılmıştır. Bunlardan 23 hasta (%35.9) intramuskuler, 19 hasta (%29.7) vajinal, 22 hasta ise (34.4) vajinal + intramuskuler progesteron kullanan hastalardı. Gruplar arasında progesteron başlama haftası, yaş, gravida ve parite özellikleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Vajinal +İM progesteron kullanan grubun başvuru sırasında progesteron düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p = 0.013). Vajinal +İM progesteron kullanan grubun hem 3. saatteki hem 7.gündeki serum progesteron seviyesindeki artış oranı, diğer iki gruba (vajinal ve İM) oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırayla p = 0.001, p = 0.006).

**Sonuç:** Erken gebelik haftalarında düşük tehditi olan hastaların kesin tedavisi yoktur, ancak progesteron tedavisinin son yıllarda önerildiği çalışmalar artmaktadır. Bu çalışmada vajinal+ İM kombine progesteron preparatlarının serum progesteron seviyelerini daha hızlı arttırdığı belirlenmiştir. Fakat konu ile ilgili çalışmamız yeterli olmayıp ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Düşük tehdidi, Gebelik, Serum progesteron

### Abstract

**Background:** This study aimed to compare the effect of vaginal, intramuscular (IM) or combined (vaginal + IM) progesterone preparations initiated under the indication of threatened abortion at early gestational week on serum progesterone levels.

**Materials and Methods:** First-trimester pregnant women who applied to our clinic between December 2018 and December 2019 due to the threatened abortion and who received progesterone were included in the study. The participants were divided into three groups according to whether they received vaginal progesterone, IM progesterone or vaginal + IM progesterone treatment. The serum progesterone levels measured on the 3rd hour and 7th day after the first drug dose of the groups and the rates of serum progesterone reaching the optimal value were compared.

**Results:** Sixty-four patients who received progesterone treatment participated in our study. Twenty-three (35.9%) of these patients were using intramuscular progesterone, 19 (%29.7) were using vaginal progesterone and 22 (34.4%) were using vaginal + intramuscular progesterone. There was no significant difference between the groups in terms of progesterone onset week, age, gravida and parity characteristics. The levels of progesterone at admission of the group using vaginal + IM progesterone were significantly lower than the other groups (p = 0.013). The increased rate of serum progesterone levels in both the 3rd hour and the 7th day of the group using vaginal + IM progesterone was found to be significantly higher compared to the other two groups (vaginal and IM) (p = 0.001, p = 0.006, respectively).

**Conclusion:** There is no definitive treatment for patients with threatened abortion in early gestational weeks, but studies in which progesterone treatment is recommended in recent years are increasing. In this study, it was determined that vaginal + IM combined progesterone preparations increased serum progesterone levels faster. However, our study on the subject is not sufficient and additional studies are needed.

**Key words:** Threatened abortion, Pregnancy, Serum progesterone

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Mehmet Murat İŞIKALAN

Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı,  
Konya

e-mail: muratisikalan@gmail.com

Tel: 0505-6167184

**Geliş tarihi / Received:**  
01.07.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
22.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.761669

*Bu çalışma Dr. Fatih YAĞBASAN'ın  
tıpta uzmanlık tezinden türetilmiştir.*

## Giriş

Düşük tehdidi (DT), vajinal kanama ve abdominal kasılmalar ile ortaya çıkan, sık gözlenen bir gebelik komplikasyonudur. İlk trimesterdeki gebelerin yaklaşık %15-20'sinde görülür ve bu gebeliklerin hemen hemen yarısı düşük ile sonuçlanmaktadır (1, 2). İlk trimester vajinal kanamalarının tamamı düşük ile sonuçlanmasa da bu fetüsler erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve prenatal ölüm açısından daha yüksek risk grubunda bulunmaktadır (3). Birçok çalışmada DT tanısı alan gebelerde progesteron kullanımının gebelik kayıplarını azaltabileceği belirtilmiştir (4-9).

Progesteron, gebeliğin implantasyonu ve gelişmesi için belirli miktarda üretilmesi gereken ve başlangıçta korpus luteumdan salgılanan steroid yapıda bir hormondur. Endometriumda sekretuar değişiklikleri başlatmasına ve erken gebeliği desteklemesine ilaveten, uterin kasları gevşetmekte ve maternal immün yanıtı düzenleyip fetal rejeksiyona engel olmaktadır (10). Progesteron özellikle erken dönemlerde gebeliğin devamı için önemli bir rol oynamaktadır. İlerleyen haftalarda gebeliğin devamı açısından, düşük progesteron düzeylerinin önemi azalmakta, yapısal uterin anomaliler veya servikal yetmezlik gibi durumlar hormonal sebepleri geride bırakmaktadır. Bu tür durumlarda servikal serklaj gibi cerrahi yöntemler medikal girişimlerden daha öncelikli olarak tercih edilmektedir(11). DT ve tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde progesteron desteği obstetri pratiğinde uzun zamandır yaygın olarak verilmekte olan bir tedavi seçeneği olmuştur. Ancak DT'ni azaltmak için progesteron kullanımı tartışmalı bir konudur (12, 13). Progesteron kullanımının preterm doğumu önlemedeki etkinliği hasta yapısına ve progesteronun türevine, dozuna ve verilme yoluna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (14, 15). Hidroksiprogesteron kaproat (İM), natürel (İM) yada mikronize progesteron (vajinal, oral), vajinal jel yada oral progesteron türevleri tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bizim bilgilerimize göre birinci trimester DT olan hastaların 3 farklı progesteron tedavi grubu oluşturularak serum progesteron seviyelerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmamızda progesteron türevlerinin serum progesteron seviyesini etkin ve ideal seviyeye en hızlı şekilde ulaştıran verilme yolunu belirlemek amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmada Aralık 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında 18-45 yaş aralığında ilk trimester gebe olup DT nedeniyle kliniğimizde progesteron tedavisi alan hasta dosyaları tarandı. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alınmıştır (Tarih:10.01.2020; karar no:2020/2269) İntrauterine fetal pol görülmüş ve 14 haftayı geçmemiş gebeler çalışmaya dahil edildi. Kliniğimizde vajinal progesteron olarak *Progestan*®

200 mg, İM progesteron olarak da *Progyne*® 50 mg kullanılmaktadır. Vajinal progesteron 2x1, İM progesteron 1x1 ve vajinal + İM progesteron ise 1x1 pozoloji olarak uygulanmıştır. Hastaneye yatış öncesi progesteron kullanan, hastaneye yattıktan sonra belirtilen uygulama şekli, doz ve pozoloji dışında progesteron kullanan veya kullanım öncesi ve sonrası serum progesteron seviyesi ölçülmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik ve obstetrik bilgilerinin yanısıra, progesteron almadan önceki, aldıktan 3 saat ve 7 gün sonraki serum progesteron seviyeleri kaydedildi. Bunun sebebi progesteronun alındıktan 1-3 saat sonra plazmada en yüksek seviyeye ulaşması ve yarı ömrünün ise yaklaşık 25-50 saat arasında olmasıdır. 3 saat sonraki seviyeler maksimum seviyeler ve 7 gün sonraki seviyelerde progesteronun tamamen metabolize olacağı dönemler olarak düşünüldü.

Düşük tehdidi tanısı, ultrasonografik olarak serviksin kapalı olduğu ve intrauterin gebelik kesesiyle birlikte fetal aktivite izlenen gebelikler olarak tanımlandı. Erken gebelik kaybı tanısında oldukça güvenilir olan transvajinal ultrason kullanıldı (16). Progesteron endikasyonu ve dozları ASRM (American Society for Reproductive Medicine) bülteni baz alınarak belirlendi(17).

Hastalara ait veriler; hastaların yaşı, gebelik haftası, gravida sayısı, ek hastalık bilgileri, serum progesterone seviyeleri, dosya kayıtları ve hastane elektronik arşiv veri tabanı olan 'ENLİL HBYS' kullanılarak elde edildi. Hasta serum progesteron seviyeleri sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüplere alınıp "Elecsys Progesterone III" kitleri bulunan "Roche HITACHI Cobas E601" tipi cihazlarda çalışılmıştır. İstatistiksel analiz için toplanan tüm veriler *Statistical Package for the Social Sciences*, sürüm 20, Chicago, IL (SPSS) ile analiz edildi. İlgili değişkenler için tanımlayıcı karakteristikler hesaplandı. Verilerin normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, nonparametrik dağılım gösteren veriler ortanca (25-75 çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenler ise sayı (yüzde) olarak gösterildi. Parametrik dağılım gösteren verilerin çoklu grup karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi yapıldı. Nonparametrik dağılım gösteren grupların çoklu karşılaştırması için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Post-hoc değerlendirme için Mann Whitney U testi ve Bonferoni düzeltilmesi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri p 0,05 altında olan değerler olarak tanımlandı.

## Bulgular

Çalışmamıza DT nedeniyle progesteron tedavisi alan 64 gebe değerlendirilmiştir. Bunların 23 hasta (%35.9) intramuskuler, 19 hasta (%29.7) vajinal, 22 hasta (34.4) vajinal + intramuskuler progesteron kullanan hastalardı.

Çalışmaya katılan her üç grupta progesteron başlama haftaları ve yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunma-

miştir (p değerleri sırasıyla 0.358, 0.222). Başvuru sırasındaki progesteron değerlerin ortalaması vajinal grupta 17.6 ng/ml, İM grupta 16.5 ng/ml, vajinal+İM grupta ise 13.6 ng/ml olarak izlenmiş olup ,vajinal +İM kullanan grubun ortalama değeri diğer gruplara anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p = 0.013) (Tablo 1)

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik, obstetrik özelliklerinin ve serum progesteron değerlerinin dağılımı

	Vajinal (n=19)	İM (n=23)	Vajinal+İM (n=22)	P değeri
Yaş (yıl)	28.5 ± 5.7	29.3 ± 5.1	31.3 ± 5.0	0.222
Gravida	2 (1, 2)	3 (1, 4)	2 (1, 3)	0.058
Gebelik haftası (hafta)	8.2 ± 2.7	7.5 ± 2.0	8.7 ± 3.0	0.358
Doğum	0 (0, 1)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.106
Yaşayan	0 (0, 1)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.125
P0(ng/ml)	17.6 (9.9, 33.0)	16.5 (12.3, 24.0)	13.6 (4.9, 15.9)	0.013
P3(ng/ml)	21.9 (17.2, 34.1)	23.5 (15.8, 29.9)	21.7 (12.1, 38.9)	0.879
P7(ng/ml)	28.1 (24.0, 40.1)	33.5 (25.6, 56.0)	33.0 (21.7, 46.0)	0.665

İM: İntramuskuler P0: Başvuru sırasında serum progesteron seviyesi P3: Üçüncü saat serum progesteron seviyesi P7: Yedinci gündeki serum progesteron seviyesi

Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (%25, %75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların serum progesteron değerlerinin 3. saat ve 7. gündeki artış yüzdelerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Vajinal (n=19) (A)	İM (n=23) (B)	Vajinal +İM (n=23) (C)	A vs B	B vs C	A vs C
3.saatteki P artışı yüzdesi (%)	32.1 (12.5, 67.3)	16.7 (2.2, 42.0)	88.5 (48.6, 237.2)	0.754	<0.001	0.005
7.gün P artışı yüzdesi (%)	80.0 (36.9, 132.8)	102.6 (29.1, 140.0)	206.4 (127.2, 399.8)	1.0	0.001	0.006

Veriler ortanca (%25, %75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir.

İM: intramuskuler. P: Progesteron

Çalışmaya katılan üç grubun (vajinal progesteron, İM progesteron ve vajinal +İM progesteron kullananlar) progesteron kullanımından önceki, 3 saat sonraki ve 7 gün sonraki serum progesteron seviyelerindeki artış oranları yüzde olarak hesaplandı. Üç grubun 3. saat ve 7. gündeki serum progesteron seviyelerinin 0. saate göre artış oranları karşılaştırıldı. Vajinal +İM progesteron kullanan grubun 3. saatteki serum progesteron seviyesindeki artış oranı sadece vajinal progesteron kullanan gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (ortanca değerler %88.5 vs %32.1, p = 0.005). Yine vajinal +İM progesteron kullanan grubun 3. saatteki serum progesteron seviyesindeki artış oranı sadece İM progesteron kullanan gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (ortanca değerler %88.5 vs

%16.7, p < 0.001). Ayrıca vajinal +İM progesteron kullanan grubun 7. gündeki serum progesteron seviyesindeki artış oranı sadece vajinal ve sadece İM progesteron kullanan gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırayla p = 0.001, p = 0.006) (Tablo 2).

## Tartışma

Bu çalışmamızda DT hastalarında düşükleri azaltmak adına kullanılan progesteron tedavisinin en hızlı şekilde dolaşıma girip etki gösterdiği uygulama yolunu tespit etmeyi amaçladık. Literatüre bakıldığında, çoğu çalışmada progesteron kullanımı sonrası gebelik sonuçları araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda erken gebelik kayıplarının önlenmesinde kullanılan vajinal progesteron ile intramuskuler progesteron arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (18). Ancak yapılan bu çalışmalar gebelik sonuçları açısından değerlendirilmiş olup serum progesteron seviyesine etkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Wahabi ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları bir derlemede DT tedavisinde progesteron ve türevlerinin güvenliliğini ve etkinliğini belirlemeyi amaçlamışlar (19). Bu derlemede 7 farklı makale (696 katılımcı) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada progesteron kullanımının hiç tedavi almayanlara ya da plaseboya göre düşük oranını azalttığı saptanmıştır (risk oranı (RR) 0.64, %95 güven aralığı (CI) 0.47-0.87). Hiç tedavi almayan grup ile oral progesteron tedavisi alanlar kıyaslandığında oral progesteron alanların abort oranları anlamlı düzeyde düşük saptanmış; (RR 0.57, %95 CI 0.38 ila 0.85). Bununla birlikte, vajinal progesteron ile plasebo karşılaştırıldığında vajinal progesteronun düşük yapma oranını azaltmada çok az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığı bulunmuştur (RR 0.75, %95 CI 0.47 ila 1.21). Progesteronun oral ve vajinal alt grupları arasındaki uygulama yoluna göre bir fark gösterilmemiştir. Bu çalışma progesteronun DT tedavisinde kullanılabilir olduğuna dair bize yol gösterici olmuştur.

Sadaf ve arkadaşları 2019 yılında oral dihidroprogesteron ve İM progesteronun vajinal kanama üzerine etkisini araştırmışlardır (20). DT olan 552 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada Dihidroprogesteron (*Duphaston*<sup>®</sup>) 10mg günde 2 oral alan grupta kanama kesilme süresinin haftada 1 kez 250mg İM progesteron (*Proluton depot*<sup>®</sup>) alan gruba göre daha kısa sürdüğü tespit edilmiştir (sırasıyla ortalama 7,0 ve 9,2 gün, p < 0.005).

Yine Beigi A. ve arkadaşlarının 2016 da 109 hasta üzerinde yaptığı çalışmada DT olan hastalarda vajinal progesteron (*Cyclogest*<sup>®</sup>) ile 17- $\alpha$ -Hidroksi-Progesteron Kaproat (*Proluton*<sup>®</sup>, İM) arasında erken doğum riski karşılaştırılmıştır (21). Gruplar arasında erken doğum eylemi bakımından anlamlı fark saptanmamış.

Serum progesteron seviyesinin düşük olmasının abort riskini artırdığını gösteren çalışmalar bizim çalışmamızın uygulanabilirliğini destekler niteliktedir.

Chee Wai Ku ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış olduğu tek merkezli, prospektif çalışmasında 5-13 hafta arasındaki normal gebelik serum progesteron seviyeleri ile aynı hafta içerisindeki düşük riski bulunan ve düşükle sonuçlanan gebelerin serum progesteron seviyelerini karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 5-13 hafta arası tekil intrauterin gebeliği kesinleşmiş olan 929 gebe dahil edilmiştir. Spontan düşük oranı normal gebe grubunda %5.4, düşük riski bulunan grupta %21.5 olarak bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Düşük riski bulunan grubun ortalama serum progesteronu seviyesi ( $53.6 \pm 25.2$  nmol/L), normal gebelik grubu ( $71.8 \pm 27.2$  nmol / L) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ). Alt grup analizinde, 16 haftalık gebelikte devam eden gebeliği olan kadınlarda ortalama serum progesteron konsantrasyonu, 5 ila 13 haftalık gebelikte lineer olarak artan bir eğilim göstermiştir. Fakat sonunda spontan düşük yapan kadınlarda serum progesteronunda 19.0 nmol/L den 30.3 nmol / L'ye 5 ila 13 hafta arasında marjinal ve anlamlı olmayan bir artış olduğu saptanmıştır (22). Bu çalışma, düşük serum progesteron seviyesinin düşük riski ve 16. haftadan önce abort ile ilişkili olduğunu ve birinci trimesterde progesteronun önemli rolünü vurgulamaktadır.

Bazı çalışmalarda birbirine üstünlükleri olabileceği belirtilse de genel kanaat vajinal, IM ve oral progesteronun birbirine üstünlüğü olmadığı yönündedir. Ancak son yıllarda kombine kullanımlar artmaktadır. Bizim çalışmamızda da kliniğimizde en çok kullanılan üç progesteron tedavi şekli; vajinal, IM ve vajinal+IM grup olarak değerlendirildi. Bu üç grubun serum progesteron seviyelerini incelediğimiz zaman hem 3. saatteki hem de 7.gündeki serum progesteron artış yüzdeleri vajinal + IM kullanan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Sadece vajinal ile sadece IM kullanan grup arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamıza katılan hasta popülasyonunun vajinal kullanım şeklini tam uygulayabilirliği konusu tartışmaya açık olduğundan, IM kullanımının ise erişilebilirlik, abse vb zorluklarından dolayı vajinal+IM kullanımının daha etkili olduğunu söyleyebiliriz. Bizim bilgilerimize göre birinci trimester DT olan hastaların 3 farklı progesteron tedavi grubu oluşturularak serum progesteron seviyelerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çalışmamızın retrospektif olması; hasta sayısının yeterli olmaması, hastaların abortus, preterm doğum ve doğumda gebelik haftalarının gibi obstetrik sonuçlarının araştırmaya katılmaması çalışmanın limitasyonlarıdır. Sonuç olarak, bu çalışmada vajinal+ IM (kombine) progesteron preparatlarının serum progesteron seviyelerini daha hızlı arttırdığı belirlenmiştir. Bu konuda geniş örneklem büyüklüğü olan ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik onam:** Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi cihaz dışı Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alınmıştır (Tarih:10.01.2020; karar no:2020/2269)

## Kaynaklar

1. Siriwachirachai T, Jeeraumponwat T. Effect of Dydrogesterone on Treatment of Threatened Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analyses. Thai J Obstet Gynaecol. 2010;19.
2. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. Maturitas. 2009;65 Suppl 1:S47-50.
3. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(3):745-50.
4. Qureshi NS. Treatment options for threatened miscarriage. Maturitas. 2009;65 Suppl 1:S35-41.
5. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection. Maturitas. 2009;65 Suppl 1:S29-34.
6. Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes. Early Hum. Dev. 2010;86(1):41-3.
7. Palagianio A, Bulletti C, Pace MC, D DEZ, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. Ann N Y Acad Sci. 2004;1034:200-10.
8. Solitriadi A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. BMJ (Clinical research ed). 2004;329(7458):152-5.
9. Tien JC, Tan TY. Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. Singapore Med J. 2007;48(12):1074-90; quiz 90.
10. Miranda S, Litwin S, Barrientos G, Szereday L, Chuluyan E, Bartho JS, et al. Dendritic cells therapy confers a protective microenvironment in murine pregnancy. Scand J Immunol. 2006;64(5):493-9.
11. Yassaee F, Mostafae L. The role of cervical cerclage in pregnancy outcome in women with uterine anomaly. J Reprod Infertil. 2011;12(4):277-9.
12. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(12):Cd005943.
13. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gynecol. Endocrinol. 2012;28(12):983-90.
14. Kuon RJ, Shi SQ, Maul H, Sohn C, Balducci J, Maner WL, et al. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(5):455.e1-9.
15. O'Sullivan MD, Hehir MP, O'Brien YM, Morrison JJ. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(5):453.e1-4.
16. Camuzcuoğlu A, Taner C. Erken gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde ultrasonografi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2015; 12(1): 103-110.
17. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. Fertil Steril. 2008;89(4):789-92.
18. Shambhavi S, Bagga R, Bansal P, Kalra J, Kumar P. A randomised trial to compare 200 mg micronised progesterone effervescent vaginal tablet daily with 250 mg intramuscular 17 alpha hydroxy progesterone caproate weekly for prevention of recurrent preterm birth. J Obstet Gynaecol. 2018;38(6):800-6.
19. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(8).
20. Malha Sadaf, Abbasi N. Comparison of Efficacy of Oral Dydrogesterone vsIntramuscular Progesterone in terms of duration of cessation of vaginal bleeding in women with Threatened Abortion. Journal of Rawalpindi Medical College (JRM). 2019;23(4):194-8.
21. Beigi A, Esmailzadeh A, Pirjani R. Comparison of Risk of Preterm Labor between Vaginal Progesterone and17-Alpha-Hydroxy-Progeste-

rone Caproate in Women with Threatened Abortion: A Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril.* 2016;10(2):162-8.

22. Ku CW, Allen Jr JC, Lek SM, Chia ML, Tan NS, Tan TC. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2018;18(1):360.

## Yeni Tanı Primer Biliyer Kolanjitli Hasta: Olgu Sunumu

### Newly Diagnosed Patient with Primary Biliary Cholangitis: Case Report

Nuray KIVANÇ TERZİ<sup>1</sup> , Mehmet Sidar GÜLER<sup>2</sup> , Dursun ÇADIRCI<sup>1</sup> , Ahmet UYANIKOĞLU<sup>3</sup> 

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

3 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

#### Öz.

Primer biliyer kolanjit (PBK) etiyojisi bilinmeyen, çoğunlukla orta yaş kadınların etkilendiği, küçük safra kanallarında hasarın eşlik ettiği, yavaş ilerleyen, kronik kolestatik granümatöz bir karaciğer hastalığıdır. PBK, portal hipertansiyon veya karaciğer yetmezliği gibi ciddi hastalıklara neden olup sonrasında siroza ilerleyebilir. Bu vakada olduğu gibi non-spesifik semptomlarla gelebileceği unutulmamalı, ayrıntılı anamnez ve şüphelenilen hastalarda gerekli laboratuvar tetkikleri ile tanı kesinleştirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Primer biliyer kolanjit, Antimitokondriyal antikor, Kaşıntı

#### Abstract

Primary biliary cholangitis (PBC) is a slowly progressive chronic cholestatic granulomatous liver disease of unknown etiology, mostly affected by middle-aged women, accompanied by damage to the small bile ducts. PBC can cause serious diseases such as portal hypertension or liver failure and then progress to cirrhosis. As in this case, it should not be forgotten that it may come with non-specific symptoms, detailed history and diagnosis should be confirmed with necessary laboratory tests in patients suspected.

**Keywords:** Primary biliary cholangitis, Antimitochondrial antibody, Itching

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Arş. Gör. Dr. Nuray KIVANÇ TERZİ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Aile Hekimliği ABD,  
Osmanbey Kampüsü  
Haliliye / Şanlıurfa  
Tel: 05464644672  
E-mail: dr.nryterzi@gmail.com

**Geliş tarihi / Received:**  
07.05.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
18.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.733455

*16. Anadolu Gastroenteroloji  
Günleri'nde sözlü bildiri olarak  
sunulmuştur.*



## Giriş

Primer biliyer kolanjit (PBK) en sık görülen kolestatik karaciğer hastalıklarından biridir (1). Küçük safra kanallarında hasar meydana getiren ve kronik granülatöz olarak ilerleyen bir yapıya sahiptir (2). Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler suçlanan nedenler arasında olsa da etiyoloji halen tam olarak bilinmemektedir. Çevresel faktörler arasında oje, ksenobiotikler ve sigara sayılabilir (1).

PBK, sıklıkla orta yaş kadınlarda görülür ve kadınlar erkeklerle oranla 9 kat daha fazla etkilenir. Avrupa'nın kuzey kesimlerinde daha yaygın görülmeyle birlikte, en az görülen bölge olarak Afrika bilinmektedir. Hastalığın insidansı 0.33-5.8/100.000, prevalansı ise 1.9-40 /100.000 olarak bildirilmiştir (3,4).

PBK'nin yavaş ilerlediği bilinmekle beraber şiddeti değişkenlik gösterebilir (5). Genç hastalar (40 yaş altı tanı konulmuş) siroza doğru daha hızlı bir ilerleme eğilimi göstermektedirler (6). Genel itibarı ile de tedavi edilmeyen hastalar 10 ile 20 yıl arasında siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmektedir (1,6). Yapılan bir çalışmada, semptom gösterme oranları ve yaşam süresi değerlendirilmiş, semptomatik hastalarda ortalama yaşam süresi 7.5 yıl bulunmasına karşın, asemptomatik hastalar için bu süre 16 yıl olarak bildirilmiştir (1). Halsizlik, yorgunluk ve kaşıntı gibi semptomlar görülebilen bu hastalığa, kutanöz kalsinoz, Raynaud fenomeni ve sicca sendromu gibi immünolojik bozukluklar eşlik edebilir (4).

Tedavide ise ursodeoksikolik asit (UDCA) halen önemini sürdürmekte ve PBK'lı hastalar için uzun süreli nakilsiz sağkalım sağlamaktadır. UDCA ya cevap vermeyenler için ise tedavi seçenekleri sınırlı kalmıştır (1).

Bu olgu sunumundaki amacımız çok yaygın görülmeyen, non-spesifik semptomlardan maligniteye kadar ilerleyebilecek bu hastalığın, semptomatik olsa bile geç tanı alabileceğini vurgulamaktır.

## Olgu Sunumu

39 yaşındaki kadın hasta, epigastrik bölgede ağrı, kaşıntı, halsizlik ve yorgunluk şikayetleri ile üniversitemizin gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Hastanın şikayetlerinin yaklaşık 5 yıldır olduğu, çeşitli polikliniklere başvurduğu ve karaciğer enzim yüksekliğinden dolayı karaciğerinde yağlanma düşünüldüğü öğrenildi. Öz geçmişinde ve soy geçmişinde özellik bulunmayan hastanın fizik muayenesi normaldi. Kan tetkiklerinde hemogram normal, Aspartataminotransferaz (AST): 83 U/L (normal değerler: 5-35 U/L), alaninaminotransferaz (ALT): 69 U/L (normal değerler: 5-40 U/L), alkalin fosfataz (AF): 632 U/L (normal değerler: 90-260 U/L), gama-glutamil-transferaz (GGT): 622 U/L (normal değerler: 7-32 U/L), total bilirubin: 0.5 mg/dl, protein elektroforezinde gama globulin hafif artmıştı: 2.11 g/dl (normal 0.60-1.5 g/dl), %24.1 (normal % 9.5-20.7) olarak bulundu. Otoimmün belirteçlerden antinükleer antikor

(ANA) ve antimitokondriyal antikor (AMA) pozitif olan hastanın yapılan ultrasonografisinde, karaciğer parankimi ince granüler görünümdeydi. Mevcut bulgularla hastaya PBK teşhisi konuldu, 15 mg/kg ursodeoksikolik asit tedavisi başlandı ve kontrolleri planlandı. Hastanın sonraki ziyaretlerinde semptomlarının azaldığı, laboratuvar parametrelerinin gerilediği gözlemlendi.

## Tartışma

İntrahepatik safra yollarının ilerleyici hasarı ile karakterize bu hastalık için "primer biliyer siroz" halen popüler bir tanım olsa da "kronik non-süpüratif destrüktif kolanjit" yada primer biliyer kolanjit" te bu hastalığı tanımlamak için kullanılan isimler arasındadır (7).

Bu hastalık, 30-65 yaş aralığındaki (ortalama 39) kadınları daha çok etkiler (3). Bu olgunun da yaşı ve cinsiyeti literatür ile uyumludur. PBK olguları çoğunlukla karşımıza asemptomatik (%50-60) çıkabilmektedir (3). Semptomatik olan hastalarda ise en sık olarak halsizlik-yorgunluk (%65) şikayeti karşımıza çıkmaktadır. Kaşıntı (%55) geç ortaya çıkan bir bulgudur. Özellikle gebelikte başlayabilir. Sıcaklık, yün maruziyeti ile şiddetlenebilir ve geceleri artış gösterebilir (3). Kaşıntıya, dolaşımdaki safra tuzları, opioidlerjik moleküller ve diğer metabolitlerin neden olabileceği öne sürülmüştür (8).

Bizim olgumuzda da hasta bu gibi (yorgunluk, halsizlik v.b.) non-spesifik semptomlar ile çeşitli merkezlere başvurmuş ve geç tanı almasının nedenlerinden birisi de yine bu non-spesifik semptomlar olmuştur.

Karaciğer enzim yüksekliği, biliyer görüntüleme ve AMA antikor pozitifliği teşhis için gerekli parametrelerdir (9). PBK için spesifik olan AMA, %90-95 oranında duyarlılığa sahiptir. Tanı için karaciğer biyopsisi gerekli değildir, ancak kesin tanı konulamayan, şüphede kalınan hastalarda (AMA'nın negatif olması gibi) etkin bir tanı yöntemi olarak değerlendirilebilir (4). Olgumuzda klinik olarak kaşıntı olması, biyokimya bulgularında ön planda kolestaz enzimler yüksek ve seroloji (AMA) pozitif olduğu için biyopsiye gerek görülmemiştir. ANA pozitifliği de mevcut olan hastanın ayırıcı tanısında overlap sendromuna dikkat edilmelidir. Tanı için otoimmün hepatit özellikleri ile PBK bulgularının beraber seyretmesi ve tedaviye yanıtızlık olması gerektiği unutulmamalıdır (3,6,7). Bu vakada otoimmün hepatit skoru 10 puanın altında olduğundan ve tedaviye uygun yanıt alındığından overlap sendromu düşünülmemiştir.

PBK, yavaş ilerleyen bir hastalıktır ancak aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaşam süresi anlamlı olarak daha az bulunmuştur (10). Yine bu hastalarda artmış malignite riski, özellikle lenfoproliferatif maligniteler söz konusudur (11,12).

1980 li yıllarda PBK'lı hastalar için tek tedavi kaynağı karaciğer nakli iken UDCA'nın kullanılması PBK tarihinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Yıllarca süren tartışmalardan sonra, fikir birliğine varılmış ve UDCA standart

tedavi olarak kabul edilmiştir. UDCA, özellikle hastalığın erken döneminde başlandığında, nakilsiz sağkalımı arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5). Alternatif yeni tedaviler çıkmasına rağmen, UDCA halen PBK için birinci basamak tedavi olmayı sürdürmektedir.

PBK, portal hipertansiyon veya karaciğer yetmezliği gibi ciddi hastalıklara neden olabilmekte ve sonrasında siroza ilerleyerek ölüme yol açabilmektedir. Bizim hastamızda olduğu gibi non-spesifik semptomlarla gelebileceği unutulmamalı, ayrıntılı anamnez ve şüphelenilen hastalarda gerekli laboratuvar tetkikleri istenmeli, özellikle otoimmün belirteçler unutulmamalı ve tanı kesinleştirilmelidir.

**Hasta onamı:** Çalışma için hastadan yazılı onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Santiago P, Scheinberg AR, Levy C. Cholestatic liver diseases: new targets, new therapies. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018;11(1):1-15.
2. Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: convenient and inconvenient truths. *Hepatology*. 2008;47(2):737-745.
3. Tkc.org [homepage on the Internet]. Primer biliyer kolanjit (Primer biliyer siroz) Türkiye-Azerbaycan Ortak Hepatoloji Kursu [updated 29 Eylül 2017; cited mart 2020] Available from: www.tkc.org
4. Malik A, Kardashian AA, Zakharia K, Bowlus CL, Tabibian JH. Preventative care in cholestatic liver disease: Pearls for the specialist and subspecialist. *LiverResearch*. 2019;3(2):118-127.
5. Corpechot C, Poupon R, Chazouilleres O. New treatments / targets for primary biliary cholangitis. *JHEP Reports*. 2019;1(3):203-21.
6. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 1982;57(6):365-370.
7. Palabıyıköğlü M. Primer Biliyer Siroz. *Türkiye Klinikleri Journal of Microbiology Infection*. 2003;2(3):166-172.
8. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology*. 1977;73(5):1125-1130.
9. Tekin F, Görümlü G, Yüce G, Soydan S, Özütemiz Ö, İter T. Multipl myelom ve primer biliyer siroz birlikteliği: Olgu sunumu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2008;7(2):111-113.
10. Christensen E, Crowe J, Doniach D, Popper H, Ranek L, Rodes J, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on analysis of 236 patients. *Gastroenterology*. 1980; 78(2):236-46.
11. Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, Boynton J, Lindor K D. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology*. 1999; 29(5):1396-1398.
12. Goudie BM, Burt AD, Boyle P, Macfarlane G, Birnie GG, Mills PR, et al. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *BMJ* 1985; 291(6509):1597-1598.

## Palmar Bölgede Nervus Ulnaris ve Nervus Medianus Arasındaki "Ramus Communicans Cum Nervo Ulnari"

### "Ramus Communicans Cum Nervo Ulnari" Between Ulnar Nerve and Median Nerve in Palmar Region

Serdar BABACAN<sup>1</sup> , Mustafa DENİZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

#### Öz.

Anatomi kitaplarında n. medianus ve n. ulnaris'in elin palmar bölgesindeki dağılımı radial taraf 3,5 ve ulnar taraf 1,5 parmak (sırasıyla) olacak şekilde tanımlanmıştır. Berrettini, 1741 yılında elin palmar bölgesinde n. medianus ve n. ulnaris arasında bir bağlantı tanımlamıştır. Bu bağlantı "Berrettini anastomozu" olarak literatürde yer almıştır. Elin palmar bölgesindeki bu sinirlerin bağlantısı Terminologia Anatomica'da "ramus communicans cum nervo ulnari" olarak isimlendirilmiştir. Ancak, temel anatomi kitaplarında bu bağlantıya ve detaylarına yer verilmemiştir. 64 yaşındaki erkek kadavranın sağ elinin rutin diseksiyonu esnasında n. ulnaris ile n. medianus arasında bir bağlantı olduğu gözlemlendi. Bu sinirlere ait dalların dağılımı takip edildi. N. ulnaris'in 1,5; n. medianus'un 2,5 ve n. ulnaris ile n. medianus kökenli ortak dalın dördüncü ve üçüncü parmaklarının yarısına dağıldığı tek taraflı olarak tespit edildi. Sol elde bu bağlantıya rastlanmadı. Literatürde n. ulnaris ve n. medianus kökenli bu sinirin frekansı %4 ile %94 arasında olduğu belirtilmiştir. Tagil ve ark.'nın çalışmasında bu bağlantının Türk popülasyonundaki oranı %60 olarak bulunmuştur. Bu varyasyonun toplumda bulunma sıklığına bağlı olarak bazı yazarlar, elin palmar bölgesinde n. medianus ve n. ulnaris'in dağılımında bu bağlantının normal bir dağılım paterni olarak yer almasını talep etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Nervus medianus, Nervus ulnaris, Palmar bölge, Berrettini anastomozu

#### Abstract

In anatomy textbooks the distribution of the median and ulnar nerves has been described as 3,5 and 1,5 digits (respectively) in the palmar region of the hand. Berrettini, in 1741, described a connection between ulnar and median nerves in the palmar region of the hand. This connection has been reported in the literature as "Berrettini anastomosis". The communication of the nerves in the palmar region of the hand was named as 'ramus communicans cum nervo ulnari' in Terminologia Anatomica. However, in major textbooks, this communication and its detail, hasn't been mentioned. During the routine dissection of the right hand of 64-year-old male cadaver, a communication between ulnar and median nerves was observed. The distribution of the branches of those nerves were traced. It was noticed that the ulnar nerve was distributed to 1,5 digits, the median nerve distributed 2,5 digits and the common branch raised from the ulnar and median nerves distributed 0,5 of 4th and 0,5 3rd digits, unilaterally. This connection was not found in the left hand. The frequency of the nerve originated from ulnar and median nerves was declared between 4% and 94% in literature. In the study of Tagil et al. they found 60% incidence of this connection in Turkish population. On the rely of the frequency of that variation, some authors have been claimed that this connection should have taken place

**Keywords:** Median nerve, Ulnar nerve, Palmar region, Berrettini anastomosis

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Serdar Babacan

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı,  
Osmanbey Kampüsü,  
Haliliye / Şanlıurfa

Tel: +90 545 226 46 47  
E-mail: sbabacan@harran.edu.tr

**Geliş tarihi / Received:**  
25.11.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
22.12.2020

DOI: 10.35440/hutfd.831299

*Çalışma, 27-31 Ağustos 2019 tarihleri arasında Medipol Üniversitesi İstanbul'da gerçekleştirilen 20. Ulusal Anatomi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.*

## Giriş

Nervus (n.) ulnaris (C8, T1) plexus brachialis'in fasciculus medialis'inden ayrılan bir periferik sinirdir. N. ulnaris el bileğinde ramus (r.) palmaris nervi ulnaris isimli terminal dalını verir. Bu terminal dal retinaculum musculorum flexorum'un yüzeyelinden ve os pisiforme'nin radyal tarafından arteria (a.) ulnaris'e eşlik ederek avuç içine ulaşır. Avuç içine girdikten sonra r. superficialis ve r. profundus olmak üzere iki dala ayrılır. Bu dallardan r. superficialis beşinci parmağın her iki yanına ve dördüncü parmağın ulnar tarafına olmak üzere 1,5 parmağın palmar yüzüne dağılır. N. medianus (C5, C6, C7, C8, T1) plexus brachialis'in fasciculus lateralis ve fasciculus medialis'inden ayrılan dalların (radix lateralis nervi mediani ve radix medialis nervi mediani) birleşerek oluşturduğu bir periferik sinirdir. N. medianus retinaculum musculorum flexorum'un derininden canalis carpi'den geçtikten sonra çoğunlukla duyusal lif içeren üç dala ayrılır. Bu dallara nervi (nn.) digitales palmares communes adı verilir. Nn. digitales palmares communes'den ayrılan terminal dallar nn. digitales palmares proprii adını alarak 3,5 parmağın palmar yüzüne dağılır (1,2). N. ulnaris ve n. medianus arasında bazı bağlantılar görülebilmektedir. İki sinir arasındaki bu bağlantılar anatomi tarihinde ilk defa 1741 yılında Berrettini tarafından anatomik çizimlerle kayda geçmiştir (3). N. medianus ile n. ulnaris arasındaki bağlantılar ile ilgili 4 tanımlama yapılmıştır. Bunlardan ikisi önkolda ikisi avuç içindeki bağlantılarla ilgilidir. Önkolda görülen bağlantılardan Martin-Gruber bağlantısında n. medianus'dan kaynaklanan lifler n. ulnaris'e katılırken, Marinacci bağlantısında n. ulnaris'den kaynaklanan lifler n. medianus'a katılmaktadır. Eldeki bağlantılardan Riche-Cannieu bağlantısı n. medianus'un rekürren dalı ile n. ulnaris'in derin motor liflerin birleşmesi ile meydana gelirken, Berrettini bağlantısı avuç içinde n. medianus ve n. ulnaris'den gelen yüzeysel liflerin birleşmesi sonucu meydana gelmektedir (5,6,7). Literatürde "Berrettini anastomozu" olarak da adı geçen n. ulnaris ve n. medianus arasındaki bu yüzeysel bağlantılara Terminologia Anatomica'da "ramus communicans cum nervo ulnari" adı verilmektedir. Temel anatomi ders kitaplarında; bu bağlantılar detaylı olarak tarif edilmemiştir ve klinik önemi yeterince vurgulanmamıştır (4,8). Berrettini bağlantısının oranı %4 ile %94 arasında değiştiğinden ve birçok araştırmacı tarafından bu oranın %80'in üzerinde bulunmasından dolayı araştırmacılar tarafından bu yapının bir varyasyondan ziyade normal bir anatomik yapı olarak düşünülmesi önerilmektedir (5, 8).

Sıklıkla rastlanan ve araştırmacılar tarafından normal bir anatomik yapı olarak literatüre geçmesi önerilen Berrettini bağlantısının bilinmesi nörolojik muayenelerde ve el cerrahisinde yanlış tanı koyma ve iatrojenik yaralanmaların önlenmesi adına önem arz edecektir.

## Olgu Sunumu

64 yaşındaki erkek kadavranın sağ elinin rutin diseksiyonu esnasında n. ulnaris ile n. medianus arasında bir bağlantı olduğu gözlemlendi. N. ulnaris ve n. medianus'a ait dalların dağılımı takip edildi. N. ulnaris'den gelen dalların beşinci parmağın iki yanına ve dördüncü parmağın ulnar tarafına doğru seyrettiği (1,5); n. medianus'dan gelen dalların birinci ve ikinci parmakların her iki yanına, üçüncü parmağın radyal tarafında doğru seyrettiği (2,5); n. medianus ve n. ulnaris'den gelen dallarının birleşerek oluşturduğu ortak dalın (Berrettini bağlantısı) üçüncü parmağın ulnar, dördüncü parmağın radyal tarafına doğru seyrettiği (0,5; 0,5) gözlemlendi (Şekil 1,2).

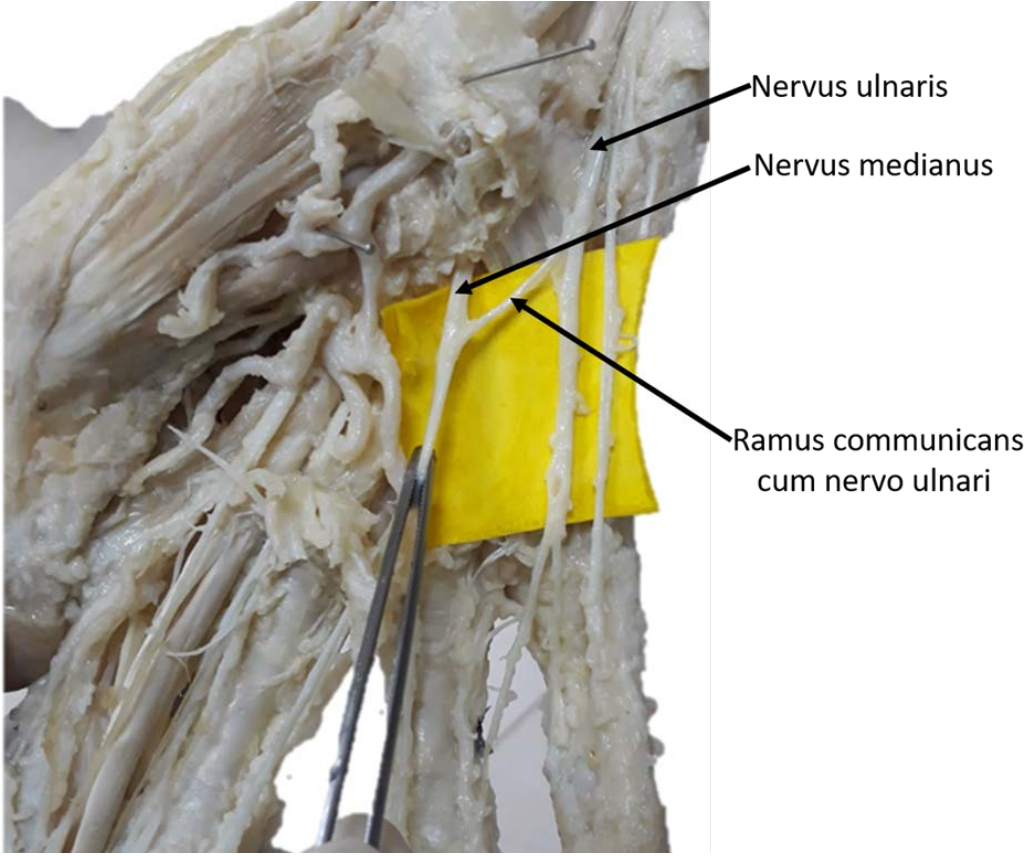
Sol elde yapılan diseksiyon sonucunda dağılımın temel anatomi kitaplarında bahsedildiği gibi olduğu, Berrettini bağlantısının tek taraflı olduğu belirlendi.

## Tartışma

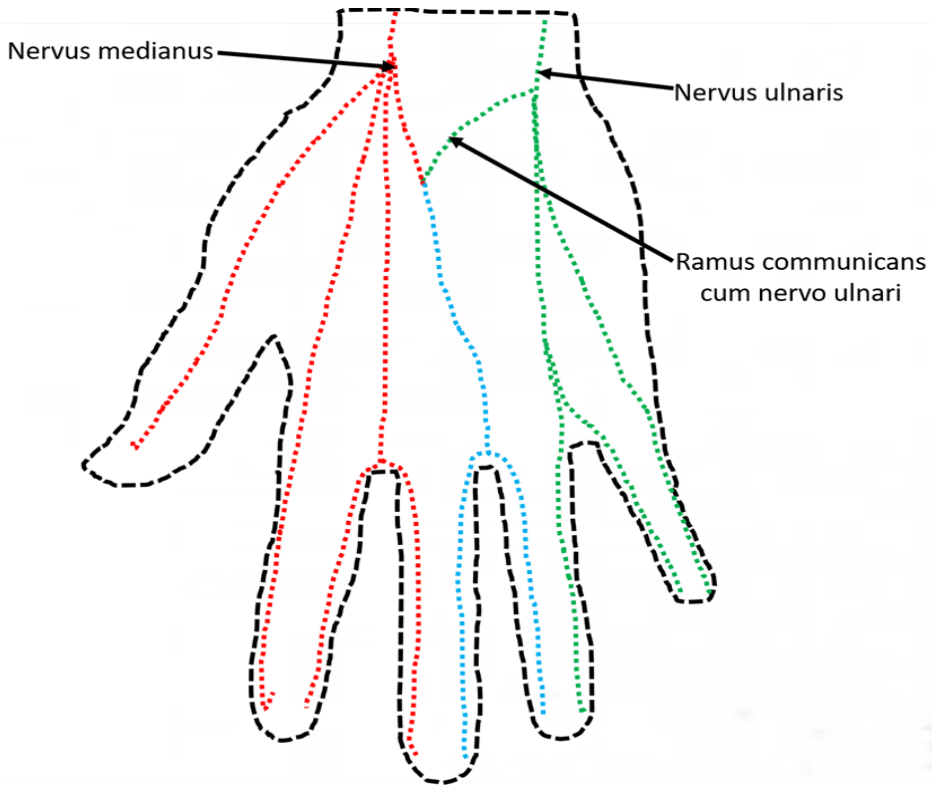
Elin palmar yüzünün duyusal innervasyonu n. medianus ve n. ulnaris tarafından gerçekleştirilir. Temel bilgiye göre bu innervasyonun dağılımı yüzük parmağının orta hattı referans alınarak ulnar tarafta 1,5 parmak n. ulnaris; radyal tarafta 3,5 parmak n. medianus olacak şekildedir. Avuç içi bölgesinde n. medianus ve n. ulnaris arasında iki bağlantı bilinmektedir. Bunlardan derin olan bağlantı motor lifler arasında olup literatürde Riche-Cannieu bağlantısı, yüzeysel ve duyusal lifler arasındaki bağlantı Berrettini bağlantısı olarak bilinmektedir (7).

Embriyonik dönemde plexus brachialis'in dallarına ayrılması sinirler arası kaynaşmalar sonucu birbiri ile yakın seyreden sinirler arasında bağlantılar oluşabilmektedir. Bu bağlantılardan biri olan Berrettini bağlantısının mezenşimal ve nöronal büyüme konileri veya sinir füzyonu sırasında dolaşım faktörleri arasındaki değişmiş sinyalin sonucu olabileceği düşünülmektedir (5). Üst ekstremité sinirleri, spinal sinirlerin periferik süreçlerinden gelişir. Mezenşim içinde hem motor hem de duyusal aksonların periferik süreçleri, çeşitli maddelerin yardımıyla farklı yönlerde gelişir. Sinirin oluşumu sırasında ortaya çıkan gelişimsel değişiklikler, oluşumundan sonra bile devam eder ve bu da yetişkinlerde dalların birbiri ile bağlanması ile sonuçlanabilir. Birçok faktör bir sinirin gelişimini koordine etmede rol oynar. Bazı dolaşım faktörlerinin de sinir oluşumunda rol oynadığına inanılmaktadır. Sinyalizasyon sistemindeki farklılıklar sinirlerin anormal gelişimi için faktör olabilir ve bu da sonuçta varyasyonlarla sonuçlanır (9). Üst ekstremitéde n. medianus ve n. ulnaris arasındaki bağlantılar hakkındaki araştırmalar devam etmektedir ve literatürde mevcut bir fikir birliği yoktur (10).

Berrettini bağlantısı ilk defa 1991 yılında Ferrari ve ark. tarafından dört gruba ayrılarak incelenmiştir.



Şekil 1. Kadavrada palmar bölgede nervus ulnaris ile nervus medianus arasındaki bağlantı



Şekil 2. Palmar bölgede nervus ulnaris ile nervus medianus arasındaki bağlantının ve periferik sinir dağılımının şematik gösterimi

2002 yılında Aktan ve ark.'ı; 2010 yılında Dogan ve ark.'ı n. ulnaris ve n. medianus arasındaki yüzeyel ve duyuşal lif içeren bağlantıları 6 gruba ayırarak incelemiştir. 2002 yılında Aktan ve ark.'ı 48 kadavra eli üzerinde yaptıkları çalışmada toplam n. ulnaris ile n. medianus arasında %50 oranında bağlantı dalı tespit ederken, %10,42 oranında olgumuzdaki modele uyan tipteki bağlantıya rastlamışlardır. 2010 yılında Dogan ve ark.'ı 200 kadavra (fetüs) ile yaptıkları çalışmada toplam %29,5 oranında iki sinir arasında bağlantı tespit etmişler ve %21 oranında olgumuzdaki modele uyan tipteki bağlantıya rastlamışlardır. Tagil ve ark.'ı 2007 yılında 30 kadavra eli üzerinde yaptığı incelemede iki sinir arasında %60 oranında bağlantı tespit etmişlerdir. Kolic ve ark. 1997 yılında 100 taze kadavra elinde yapmış olduğu çalışmada Berrettini bağlantısı olarak da bilinen n. medianus ile n. ulnaris'in yüzeyel duyuşal lifleri arasında %81 oranında bağlantı olduğunu tespit etmişlerdir. Loukas ve ark.'ı 2007 yılında 200 kadavra elinde çalışmışlardır. N. ulnaris ve n. medianus arasındaki bağlantıyı 4 grup 15 alt grup şeklinde incelemişler ve toplam oranını %85 olarak tespit etmişlerdir. Yapmış oldukları çalışmanın bulgularına dayanarak avuç içinde ulnar tarafta hipotenar bölgenin orta kısmı, distalde transvers seyirli avuç içi çizgisi, radyal tarafta tenar ve hiptenar bölge arasındaki boyuna hat arasında kalan bölgeyi n. medianus ve n. ulnaris bağlantılarından kaynaklanan bir risk alanı tayin etmişlerdir.

Don Goriot ve ark.'ı 2000 yılında 53 kadavra eli incelemişler ve %94 oranında Berrettini bağlantısına rastlamışlardır. Zolin ve ark.'ı 2014 yılında 30 kadavra eli üzerinde çalışmışlardır. Berrettini bağlantısının başlangıç noktası ile ligamentum carpi transversum'un distal sınırı arasındaki mesafeyi ortalama olarak 0,7 cm olarak tespit etmişlerdir.

N. medianus ve n. ulnaris arasındaki bağlantılar genellikle önköl ve ellerde görülür. Genellikle klinik olarak asemptomatik olan bu bağlantıların varlığı nöropatilerin teşhisi için elektro fizyolojik bulguları yorumlamada zorluklara neden olabilir ve cerrahi prosedürler sırasında iyatrojenik hasar için bir risk oluşturabilir. Birçok sinir sıkışması bozukluğunun, özellikle karpal tünel sendromunun bu bağlantıların ortaya çıkmasıyla şiddetlendiği veya azaldığı bilinmektedir, bu da yanlış tanıya ve uygunsuz tedaviye yol açabilmektedir. Bu nedenle, ultrasonla desteklenen daha iyi görüntüleme için bu bağlantıların ayrıntılı anatomik bilgisi, doktorların bu bağlantıları doğru bir şekilde tanımlamasına ve iyatrojenik yaralanma riskini azaltmasına yardımcı olabilir (10).

Temel Anatomi kitaplarında bahsi geçen n. ulnaris ve n. medianus'un eldeki dağılımlarına ek olarak; bu iki sinirin arasındaki yüksek orandaki bağlantıların düşük insidanslı anatomik varyasyonlardan ziyade normal anatomik yapılar olarak kaynaklara geçmesinin anatomistler, nörologlar, ortopedistler ve cerrahlar açısından faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

- Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 2. Cilt, 3. Baskı, Güneş Kitabevi, 2001:168-170.
- Faiz O, Blackburn S, Moffat D. Bir Bakışta Anatomi, Çev. Ed. Büyük-mumcu M, 3. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, 2017:85-87.
- Hoogbergen MM, Kauer JMG. An unusual ulnar nerve-median nerve communicating branch, J. Anat. (1992);181:513-516.
- Tagil SM, Bozkurt MC, Özçakar L, Ersoy M, Tekdemir İ, Elhan A. Superficial Palmar Communications Between the Ulnar and Median Nerves in Turkish Cadavers, Clinical Anatomy. 2007;20:795-798.
- Sirasaganandla SR, Patil J, Potu BK, Nayak BS, Shetty SD, Bhat KMR. A rare anatomical variation of the Berrettini anastomosis and third common palmar digital branch of the median nerve, Anat Sci Int. (2013);88:163-166.
- Soubeyrand M, Melhem R, Protais M, Artuso M, Creze M. Anatomy of the median nerve and its clinical applications, Hand Surgery and Rehabilitation. 2020;39:2-18.
- Ferrari GP, Gilbert A. The superficial anastomosis on the palm of the hand between the ulnar and median nerves. J Hand Surg. (1991);16B:511-514.
- Dogan NU, Uysal II, Seker M. The communications between the ulnar and median nerves in upper limb, Neuroanatomy. 2009;8: 15-19.
- Kaur N, Singla RK, Kullar JS. Cadaveric Study of Berrettini Communications in North Indian Population. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016;10(6):AC07-AC09.
- Roy J, Henry BM, Pekala PA, Vikse J, Saganiak K, Walocha JA, Tomaszewski KA. Median end ulnar nerve anastomoses in the upper limb: A meta-analysis. Muscle Nerve. 2016;54:36-47.
- Aktan ZA, Atamaz Pınar Y, Üçerler H, Erdoğan S. Avuç içinde N. Medianus ve N. Ulnaris Arasındaki Kommunikan Dallar, Göztepe Tıp Dergisi.2002; 17: 71-75.
- Dogan NU, Uysal II, Karabulut AK, Seker M, Ziyhan T. Communications Between the Palmar Digital Branches of the Median and Ulnar Nerves: A Study in Human Fetuses and a Review of the Literature, Clinical Anatomy. 2010;23:234-241.
- Loukas M, Louis RG, Stewart L, Hallner B, Deluca T, Morgan W, Snah R, Mlejnek J. The surgical anatomy of ulnar and median nerve communications in the palmar surface of the hand, J Neurosurg. 2007;106:887-893.
- Don Griot JP, Zuidam JM, van Kooten EO, Prosé LP, Hage JJ. Anatomic study of the ramus communicans between the ulnar and median nerves. J Hand Surg Am. 2000;25(5):948-54.
- Zolin SD, Barros MD, Abdouni YA, Nascimento VDG, Costa ACD, Chakkour I. Anatomical Study of Sensory Anastomoses in the Hand, Acta Ortop Bras. 2014;22(1):34-37.