

ISSN 1305-4953 | e-ISSN 2587-1579



# OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 43 Sayı/Issue 1 Ocak/January 2021

Eskişehir Osmangazi University

© 2021 All Rights Reserved

**Sahibi (Dekan )**

Prof.Dr.Özkan ALATAŞ

**Sorumlu Müdür (Dekan )**

Prof.Dr.Özkan ALATAŞ

**Editör**

Prof.Dr.Ener Çağrı DİNLEYİCİ

**Editör Yardımcıları**

Prof.Dr.Kürşat Bora ÇARMAN Doç.Dr.Ali Ercan ALTINÖZ

**Dil Editörü**

Prof.Dr.Haluk Hüseyin GÜRSOY

**Biyoistatistik Editörü**

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK  
Arş.Gör.Dr.Muzaffer BİLGİN

**Yayın Kurulu**

Prof.Dr.Atilla Özcan ÖZDEMİR  
Prof.Dr.Bülent GÖRENEK  
Prof.Dr.Cemal CİNGİ  
Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK  
Prof.Dr.Güntülü AK  
Prof.Dr.Hüseyin GÜRSOY  
Prof.Dr.Sevilhan ARTAN  
Prof.Dr.Timuçin KAŞİFOĞLU  
Prof.Dr.Varol ŞAHİNTÜRK  
Prof.Dr.Yasemin ÖZ  
Doç.Dr.Göknur YORULMAZ  
Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN  
Doç.Dr.Kadir Uğur MERT  
Dr.Öğretim Üyesi Dr.Ata ÖZEN  
Dr.Öğretim Üyesi Dr.Emrah ŞİŞLİ  
Dr.Öğretim Üyesi Dr.Emre ÖZKARA  
Arş.Gör.Dr.Emrah ATAY  
Arş.Gör.Dr.Muzaffer BİLGİN

**Danışma Kurulu**

Prof.Dr.Armağan İNCESULU,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Cemal CİNGİ,  
Eskişehir,Türkiye  
Dr.Öğr.Üyesi Demet İLHAN ALGIN,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Dilek CEYHAN,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Fatih YAŞAR,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.İlknur AK SİVRİKOZ,  
Eskişehir,Türkiye  
Dr.Öğr.Üyesi Muhammed DURAL,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Nurdan ACAR,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Selçuk DİŞİBEYAZ,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr. M. Surhan ARDA,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Tufan ÖGE,  
Eskişehir,Türkiye

Aida HASANOVIC, Bosnia and Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU, İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Cüneyt ÇALIŞIR,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Didem ARSLANTAŞ,  
Eskişehir,Türkiye  
Dr.Öğr.Üyesi.Emre ÖZKARA,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Gülcan GÜLEÇ,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Hüseyin Haluk GÜRSOY,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Merih ÖZGEN,  
Eskişehir,Türkiye  
Doç.Dr.Nazife Şule Yaşar BİLGE,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Nurettin ERBEN,  
Eskişehir,Türkiye  
Prof.Dr.Sevilhan ARTAN,  
Eskişehir,Türkiye  
Dr.Öğr.Üyesi Tuba ERDOĞAN,  
Eskişehir,Türkiye  
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep KÜSKÜ KİRAZ,  
Eskişehir,Türkiye

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE, İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektup ve tıp alanında klinik haber olmak üzere hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda dört kez çıkarılır. Derginin dili Türkçe/İngilizce dir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Makalelerin formatı VANCOUVER Reference Style Guide kurallarına göre düzenlenmelidir ([https:// openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf](https://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf)).

Sunulan yazı öncelikle yayın kurulu tarafından kabul veya reddedilir. Kabul edilen yazılar yayın kurulu tarafından belirlenen çift-kör, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine göre en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi Yayın Kurulu'nundur. Yayın Kurulu'nda derginin inceleme aşamaları:

- 1- Editör sekreteri tarafından teknik inceleme (benzerliklerin denetlenmesi)
- 2- Baş Editör tarafından inceleme: [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirilmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirilmesi],
- 5- İki ya da daha fazla hakem tarafından inceleme,
- 6- Bölüm Editörü tarafından değerlendirilme,
- 7- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek veya kabul etmek],
- 8- Taslak hazırlama
- 9- DOI numarası atama ve
- 10- Yayınlama aşaması

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

Yazılar bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yazı kabul edildiği takdirde bütün basım, yayım ve dağıtım hakları (copyright) Osmangazi Tıp Dergisine devredilmiş olur.

#### Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: ([http://uvf.ulakbim.gov.tr/tip/icmje\\_08.pdf](http://uvf.ulakbim.gov.tr/tip/icmje_08.pdf)). (Sayfa 5-6, 8-9).

#### Yazım Kuralları

Orjinal makaleler en fazla 3000; derlemeler en fazla 4000 kelime olmalı; olgu sunumları ise 1600 kelimeyi geçmemelidir.

Yazılar; A4 kağıdı boyutuna uygun olarak, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üçer santim boşluk bırakılacak şekilde 1,5 satır aralığı ile Times New Roman yazı tipinde yazılmalı ve 12 font büyüklüğünde olmalıdır.

*Orjinal Makaleler*; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Analizler, Tartışma ve Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

*Olgu bildiri*; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Bildirisi, Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

*Editöre mektup*, son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili ya da bir makale ile ilişkisi olmayan ancak kişinin bilgi ve deneyimlerini aktarmak amacıyla yazılmış en fazla 1000 kelimelik yazılardır. En fazla iki yazar tarafından hazırlanır ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

#### Başlık Sayfası

Bilimsel yazının başlığı, Türkçe ve İngilizce olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde alt alta yazılmalı ve tek ya da iki satırlık bir isim olmalıdır.

#### Yazar(lar)

Başlık sayfasının hemen altına yazarların açık olarak adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum ile çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. İletişim kurulacak yazarın posta adresi ile telefon numarası ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Ayrıca derginin ön yüzünde kullanılmak üzere Türkçe ve İngilizce kısa başlık yazılmalıdır.

#### Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirimleri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır. Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

#### Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altında en az 4 anahtar kelime verilmelidir.

#### Şekil ve Fotoğraflar

Fotoğraf ve şekiller ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir dosyaya, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı ve yazı içinde bunu belirtmelidir. Yazı içinde ilaçların veya aletlerin özel isimleri kullanılamaz.

#### Tablolar

Ayrı bir dosyaya çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

#### Kaynaklar

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız: <http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

#### Örnekler:

*Tek yazarlı kitap*:  
Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.  
Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.  
*Çok yazarlı kitap*:  
Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi. .... 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak).  
Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

- Madden R, Hogan T. The definition of disability in Australia: Moving towards national consistency. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1997.

Sadece elektronik basılı kitap:

- Reid DB. Australasian association of doctors' health advisory services. Med J Australia [serial online]. 2005 [cited 2006 Mar 28];182(5):255. Available from: Health and Medical Complete.

#### Tek yazarlı makale:

Yazar soyadı, adının baş harfi. (Yıl). Makale başlığı, dergi adı (italik yazılacak), cilt(sayı), başlangıç sayfa son sayfa.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

*Çok Yazarlı Makale: Yazar sayısı 6 ve üstünde ise ilk 3 yazar yazıldıktan sonra et al ifadesi eklenmelidir.*

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

#### Bildiriler, Konferans Notları

Chasman J, Kaplan RF. The effects of occupation on preserved cognitive functioning in dementia. Poster session presented at: Excellence in clinical practice, 4th Annual Conference of the American Academy of Clinical Neuropsychology; 2006 Jun 15-17; Philadelphia, PA.

#### İletişim

*Editör Sekreteri*:  
Yeşim ÇELİKKANAT  
Adres: Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 26480 Eskişehir, Türkiye  
Tel: +90 222 239 29 79 / 4489  
Fax: +90 222 239 37 72  
e-Posta: otd@ogu.edu.tr

#### Dergi web sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/otd/>

#### Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi  
Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik Yerleşkesi, Eskişehir  
Tel: +90 222 239 37 50 / 3105  
Fax: +90 222 229 30 47  
e-mail: esogugrafik@gmail.com



ULAKBİM TR Dizin (<https://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinlenen-dergi-listesi/>)

Index Copernicus (<https://indexcopernicus.com>)

OpenAIRE (<https://explore.openaire.eu>)

DRJI (<http://olddrji.lbp.world>)

Türk Medline (<http://www.turkmedline.net/degilistesi.php?journal=348>)

Google Scholar (<https://scholar.google.com.tr/>)

BASE (<https://www.base-search.net>)

tarafından indekslenmektedir

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### Araştırma Makaleleri /Research Articles

1-6

**“Kronik Spontan Ürtikerli Çocuklarda Otoimmün Tiroid Hastalığı için Risk Faktörleri “**  
İşil ESER ŞİMŞEK, Saygın ABALI, Müjde Tuba ÇÖĞÜRLÜ, Metin AYDOĞAN

7-19

**“Erişkinlerin Bağışıklama Bilgi Yeterlilik Düzeylerinin, Tutum ve Davranışları ile Sağlık Okuryazarlık Düzeylerinin Değerlendirilmesi”**  
Cüneyt ÇAM, Alaattin ÜNSAL, Didem ARSLANTAS, Ali KILINÇ, Gülsüm ÖZTÜRK EMİRAL

20-25

**“Nötrofil-Lenfosit Oranı Vasküler Behçet Hastalığı için Yeni Bir Belirteç Olabilir mi?”**  
Nazife Şule YAŞAR BİLGE, Muzaffer BİLGİN, Timuçin KAŞIFOĞLU

26-35

**“Yaşlı Bireylerde Üst Ekstremité Fonksiyonları ile Denge Arasındaki İlişkinin İncelenmesi”**  
Elmas DOĞAN, Buket BÜYÜKTURAN, Caner KARARTI, Öznur BÜYÜKTURAN

36-41

**“Türkiye’de Antiepileptik İlaçların Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi: Beş Yıllık Deneyim”**  
Ezgi EROĞLU, Nuşin HARMANCI, Engin YILDIRIM, Başar SIRMAGÜL

42-45

**“Palmar ve AksillerHiperhidrozis için Endoskopik TorasikSempatektomi; Beş Yıllık Analizi”**  
Egemen DÖNER

46-49

**“ACTH Uyarı Testinde Kortizol Pik Yanıtı Zamanının Belirlenmesi”**  
Elif Sevil ALAGÜNEY, Betül AYDIN BUYRUK, Aysen AKALIN, Göknur YORULMAZ

50-55

**“Dyke-Davidoff-Masson Sendromlu Olguların Değerlendirilmesi”**  
Ozan KOÇAK

56-61

**“Mantle Hücreli Lenfoma Hastalarımızın Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Kesitsel Bir Çalışma”**  
Nur OGUZ DAVUTOĞLU, Eren GUNDUZ, Hava ÜSKÜDAR TEKE, Neslihan ANDIC

62-69

**“Otoimmün Nörolojik Sendromlu Hastaların Türkiye’deki bir Merkezdeki Analizleri”**  
Zeynep ÖZÖZEN AYAS, Dilcan KOTAN, Emel OGUZ-AKARSU, Bekir Enes DEMİRYÜREK

70-75

**“Çocuklarda InletPatch’in Klinik Önemi”**  
Yusuf AYDEMİR, Hayriye HIZARCIÖGLU, Evrim YILMAZ, Doç. Dr. Zeren BARIŞ, Zuhal AKCOREN, Diclehan ORHAN, Hulya DEMİR

76-81

**“Çocukluk Çağı Alerjik Hastalıklarında Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının Araştırılması”**  
Şükrü ÇEKİÇ, Yakup CANITEZ, Fatih ÇİÇEK, Yasin KARALI, Zuhâl KARALI, Nihat SAPAN

**Olgu Sunur ları/ Case Reports**

82-85

**“Esisalopram Tedavisi Alan Hastada Gelişen Linezolidle Bağlı Serotonin Sendromu”**  
Sevil ALKAN ÇEVİKER, Mustafa YILMAZ, Emel YILDIZ, İşıl ALIRAVCI, Emine Kübra DINDAR DEMİRAY




**Derlemeler/ Reviews**

86-93

**“Güncel Veriler Işığında COVID-19 ve Renin AnjiyotensinAldosteron Sistemi İlişkisi “**  
İmdat EROĞLU, Oğuz Abdullah UYAROĞLU, Gülay SAİN GÜVEN

# The Risk Factors for Autoimmune Thyroid Disorder in Children with Chronic Spontaneous Urticaria

Kronik Spontan Ürtikerli Çocuklarda Otoimmün Tiroid Hastalığı için Risk Faktörleri

<sup>1</sup>İşıl Eser Şimsek , <sup>2</sup>Saygın Abalı , <sup>1</sup>Mujde Tuğba Çogurlu , <sup>1</sup>Metin Aydoğan 

<sup>1</sup>Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Immunology and Allergy Diseases, Izmit, Turkey  
<sup>2</sup>Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Istanbul, Turkey

## Abstract

Although the etiology of chronic spontaneous urticaria (CSU) in children is mostly idiopathic, there are studies supporting the autoimmune pathogenesis of disease in a subset of patients. CSU and autoimmune thyroid disease coexistence has been explored mostly in adults; however data in children is scarce. The aim of this study was to verify frequency of anti thyroid peroxidase (anti-TPO) antibody positivity and risk factors for autoimmune thyroid disorder in the children with CSU. In this retrospective descriptive study, a total of 126 children with CSU in two different centers were evaluated. The demographic and clinical features, coexisting connective tissue diseases, autoimmune and/or allergic diseases and complete blood count, total IgE, antinuclear antibody (ANA), anti-TPO antibody, free thyroxine (fT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), skin prick test and autologous serum skin test (ASST) results that routinely performed for CSU in both centers were collected from medical records. Thyroid ultrasonography findings were also recorded in the patients with positive anti-TPO. Anti-TPO was positive in 5 (4.0%) patients. Heterogenous paranchyme on thyroid US was detected in 3 of those. ANA was positive 10.1% of the patients. In anti-TPO positive patients, ANA positivity was significantly higher (60% vs 7.4%, respectively; p=0.003). Vitiligo was detected in 4 (3.2%) of patients and although it is not significant statistically, these patients had higher frequency of anti-TPO positivity compare to those without vitiligo (20% vs 2.5%, respectively; p=0.151). ANA positivity may be a risk factor for autoimmune thyroid disorder in patients with chronic spontaneous urticaria. Relationship between vitiligo and autoimmune thyroid disorder should also be investigated in patients with CSU in larger cohorts.

**Keywords:** Chronic urticaria; anti thyroid peroxidase antibody; thyroid autoimmunity; systemic lupus erythematosus; vitiligo

## Özet

Kronik spontan ürtikerin (KSÜ) etiyolojisi çoğunlukla idiyopatik olmakla birlikte, hastaların bir kısmında patogeneze otoimmünitenin rol oynadığını destekleyen çalışmalar vardır. KSÜ ve tiroid otoimmünitesi birlikteliği çoğunlukla erişkinlerde araştırılmıştır; ancak çocuklarda veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, KSÜ tanısı almış çocuklarda anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikör pozitifliği sıklığının saptanması ve otoimmün tiroid hastalığı için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmada, iki farklı merkezde KSÜ tanısı ile izlenen 126 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, eşlik eden bağ doku hastalığı, otoimmün hastalık ve/veya alerjik hastalıkları ile her iki merkezde KSÜ hastalarında rutin olarak yapılan tam kan sayımı, total IgE, antinükleer antikör (ANA), anti-TPO antikör, serbest tiroksin (sT4) ve tirotropin (TSH) düzeylerini içeren laboratuvar sonuçları; deri prick testi ve olog serum deri testi (OSDT) sonuçları dosya verilerinden elde edildi. Anti-TPO pozitifliği saptanan hastaların tiroid ultrasonografisi bulguları da kaydedildi. Çalışmamızda 5 (%4.0) hastada anti-TPO pozitifliği saptandı. Bu hastaların 3'ünde tiroid US'de parankim heterojenitesi mevcuttu. ANA pozitifliği hastaların %10.2'sinde saptanmıştı. Anti-TPO pozitifliği olan hastalarda ANA pozitifliği anlamlı olarak yüksek idi (sırasıyla %60 ve %7.4, p=0.003). Dört hastada vitiligo tanısı mevcuttu ve bu hastalarda anti-TPO pozitifliği, vitiligo tanısı olmayan KSÜ tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla saptandı (sırasıyla %20 ve %2.5, p=0.151). Kronik spontan ürtikerli çocuklarda ANA pozitifliği otoimmün tiroid hastalığı için risk faktörü olabilir. KSÜ'ü çocuklarda vitiligo ve otoimmün tiroid hastalığı ilişkisi daha geniş kohortlarda araştırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik ürtiker; anti tiroid peroksidaz antikörü; tiroid otoimmünitesi; sistemik lupus eritematozus; vitiligo

**Correspondence:** İşıl ESER ŞİMŞEK- Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Immunology and Allergy Diseases, Izmit, Turkey  
e-mail: dresersil@hotmail.com  
**Received:** 21.01.2020  
**Accepted:** 30.06.2020  
**Online published:** 02.07.2020

## Cite this article as:

Eser Simsek I, Abalı S, Cogurlu MT, Aydoğan M. The Risk Factors for Autoimmune Thyroid Disorder in Children with Chronic Spontaneous Urticaria, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1):1-6 Doi: 10.20515 / otd. 677869

## 1. Introduction

Chronic urticaria (CU), urticaria occurring twice or more a week and persisting for at least six weeks, is classified into chronic spontaneous urticaria (CSU) and inducible urticaria by specific eliciting factors (1). In previous studies, it has been shown that 30-50% of children with CSU had antibodies to the  $\alpha$ -subunit of high-affinity IgE receptor (Fc $\epsilon$ R1a) and/or anti-IgE antibodies. Therefore, CSU is considered an autoimmune disorder at least in a subset of patients (2,3).

Hashimoto's thyroiditis (HT) is chronic lymphocytic thyroiditis associated with positive serum antibodies against mainly to thyroid peroxidase (anti-TPO) and thyroglobulin (anti-Tg). Anti-TPO positivity is very high (almost 90%) in patients with HT (4). Although the diagnosis of HT mostly based on antibody positivity, very rarely lymphocytic infiltration in the thyroid gland confirmed with cytological examination without antibody positivity is also diagnostic. Also, a patient is possible to have HT if heterogeneous and/or hypochoic parenchyma is detected in thyroid ultrasonography (US). Prevalence of HT is relatively high (13%) in general population, however lower in children (5). In healthy children, anti-TPO positivity have been reported 3.4-4.8% (6-9). There is only one study for HT frequency in Turkish healthy school children and it was found to be 3.6% (10).

Coexistence of different autoimmune diseases is common, therefore the frequency of autoimmune thyroid disease in patients with CU has been explored in a number of studies (11-17). However these studies are mostly in adults and data in children is scarce (14-17). The understanding process between CSU and autoimmunity might help the prediction therapeutic options and prognosis of these patients. The aim of this study was to verify frequency of anti-TPO antibody positivity and risk factors for autoimmune thyroid disorder in the children with CSU.

## 2. Material and Methods

In this retrospective descriptive study, 126 children with CSU who were admitted in years between 2012 and 2017 in the Pediatric Allergy Clinics at Kocaeli University (52 patients) and Dr. Lutfi Kirdar Kartal Training and Research Hospital (74 patients) were evaluated.

Patients with isolated physical urticaria, infectious disease and food hypersensitivity were excluded. Written informed consent was obtained from the parents, and the study was approved by the local ethics committee in Kocaeli University (2019/153). The study was prepared in accordance with the Helsinki Declaration Criteria.

Demographic features, the age at symptom onset, personal history of atopic diseases (such as atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis), presence of angioedema, signs of connective tissue disease, personal history of urticaria, atopic disease and autoimmune conditions were collected from medical records. The physical examination findings and complete blood count, total IgE, antinuclear antibody (ANA), anti-TPO antibody, free thyroxine (fT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), autologous serum skin test (ASST) and skin prick test results that routinely performed for CSU in both centers were also collected from medical records. Findings of thyroid US, performed only in the patients with positive anti-TPO, were also recorded.

### Autologous serum skin test

Briefly, 0.05 ml of autologous serum and %0.9 sterile saline as a negative control were injected intradermally into the volar aspect. A skin prick test with histamine (10 mcg/ml) was used as a positive control. The mean of the two longest perpendicular wheal diameters were recorded after 30 minutes. ASST is considered positive when the wheal diameter of >1.5 mm compared with that elicited by saline (18).

### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Kolmogorov-Smirnov tests were used to test the normality of data

## 3. Results

We evaluated 126 patients (66 girls) with CSU aged between 0.8-17.9 years (mean age 9.4 $\pm$ 4.6, median 9.0 years). 70.6% of the patients were under the age of 12.0 years. The mean duration of the disease in all patients was 10.1 $\pm$ 17.0 months, ranged between 1.4 months to 11 years. Four (3.2%) patients also had vitiligo. Anti-TPO antibody was positive in 5 patients (4.0%). Three of those had heterogeneous parenchyma in thyroid US (Table 1). One of these patients was diagnosed as HT before the onset of the CSU and was on levothyroxine treatment at the time of referral. Another patient was diagnosed at follow-up one year after admission.

**Table 1.** Features of the patients with positive anti-TPO

	Patient#1	Patient#2	Patient#3	Patient#4	Patient#5
Age (years)	16.7	9.7	11.7	4.7	9.1
Gender	Male	Male	Female	Female	Female
Duration of CSU (months)	4	4	3	2	6
Angioedema	-	+	+	-	+
Vitiligo	-	-	-	+	-
Atopy	-	-	+	-	-
ANA	-	+(1/100)	+(1/100)	+(1/100)	-
ASST	+	-	+	-	+
Anti TG	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
fT4 (pmol/L)	12.4	14.1	11.7	11.3	10.9
TSH (IU/L)	1.75	1.81	1.58	1.20	3.50
Thyroid US	Normal	heterogeneous parenchyma	heterogeneous parenchyma	heterogeneous parenchyma	Normal

Anti-TPO: anti-thyroid peroxidase, ANA: antinuclear antibody, ASST: autologous serum skin test, anti-TG: anti-thyroglobulin, fT4: free thyroxine, TSH: thyroid stimulant hormone

Anti-TPO positivity also were calculated in different age groups. Anti-TPO positive in patients with CSU aged between 5-18 years and 12-18 years were 3.8% and 2.7%, respectively.

ASST was performed in 86 patients and detected positive in 39.5% of them. ANA was performed in 99 patients and detected positive in 10 (10.1%) of them. None of the patients were diagnosed as having a rheumatologic disease.

The patients with positive anti-TPO were compared with patients who were negative and both groups were similar in terms of age, gender, the duration of disease, presence of angioedema and history of atopy. The positivity of the ASST did not appear to be related with positive anti-TPO antibody. In anti-TPO positive patients ANA positivity was significantly higher (p=0.003) Comparison of all these features of patients with or without anti-TPO were given in Table 2.

**Table 2.** Comparison of features of patients with or without anti-TPO

	Anti-TPO positive	Anti-TPO negative	p
Age (years), mean±SD	10.4±4.4	9.4±4.6	0.591
Girls , n (%)	3 (60.0)	63 (52.1)	0.545
Duration of disease, (months) mean±SD	3.8±1.5	10.3±17.3	0.753
Angioedema, n (%)	3 (60.0)	37 (30.6)	0.325
Atopy, n (%)	1 (20.0)	20 (16.5)	0.605
Vitiligo , n (%)	1 (20.0)	3 (2.5)	0.151
Ig E (kU/l) , mean±SD	157.6±150.0	118.7±141.5	0.371
Free thyroxine (pmol/L), mean±SD	12.1±1.2	11.9±1.9	0.616
TSH (IU/ml) , mean±SD	1.9±0.8	2.2±1.1	0.725
ANA positive, n (%)	3 (60.0)	7 (7.4)	0.003
ASST positive, n (%)	3 (60.0)	31 (38.3)	0.380

Anti-TPO: anti-thyroid peroxidase, TSH: thyroid stimulant hormone, ANA: antinuclear antibody, ASST: autologous serum skin test

#### 4. Discussion

In our study, the prevalence of positive anti-TPO was 4.0% as similar to healthy children (6-10). The prevalence of positive anti-TG, the other antibody for autoimmune thyroid disease, could not be given in our study due to lack of results in some patients. By this reason, we selected the studies that was given anti-TPO prevalence rather than HT in children under 18 year of age with CU for a better comparison with our results (14-17). Anti-TPO prevalence in previous studies were summarized in Table 3. In our study, prevalence of anti-TPO in children with CSU was not as high as those found in adult studies

(12, 13). However, this low prevalence is similar to other pediatric studies (14-17). Even in some studies, such as Sackesen et al (14) and Chansakulporn et al (17), none of the pediatric patients with CU had anti-TPO positivity. In our study median age of the patients 9 years and 70% of the patients are under 12 years of age. Manifestation of the autoimmune diseases increase mostly with age. Also, depending on the natural course of the thyroid autoimmunity, it may be manifested several years after the appearance of CSU.

**Table 3.** Reported anti-TPO frequencies under 18 years of age

	n	Age range (years)	Study population	Anti-TPO positive%
NHANES III study (2002) <sup>6</sup>	17,353	>12.0	Healthy people 12 yr of age or older	4.8
Kaloumenou et al (2008) <sup>7</sup>	440	5.0-18.0	Healthy school children living in the iodine-replete area	4.6
Kabelitz et al (2003) <sup>8</sup>	660	1.0-19.0	Healthy children and adolescents with a normalized iodine intake	3.4
Loviselli et al (2001) <sup>9</sup>	8,040	6.0-15.0	Healthy schoolchildren living in areas with mild to moderate iodine deficiency	3.0
Dogan et al (2011) <sup>10</sup>	1,000	11.0-18.0	School children	3.2
Leznoff et al (1989) <sup>12</sup>	90	8.0-72.0	Patients with CIU	14.0
Bakos et al (2003) <sup>13</sup>	48	14.0-75.0	Patients with CU	33.0
Sackesen et al (2004) <sup>14</sup>	17	2.0-19.0	Children with various forms of urticaria	0.0
Levy et al (2003) <sup>15</sup>	187	6.0-18.0	Children with CU	2.1
Sahiner et al (2011) <sup>16</sup>	82	0.7-17.2	Children with CSU	3.7
Chansakulporn et al (2014) <sup>17</sup>	92	4.0-15.5	Children with CSU	0.0
Present study	126	0.8-17.9	Children with CSU	4.0

We shown that anti-TPO positivity was higher in children with angioedema, twicely, however the numbers of patients were limited and this difference was not significant. Karagol et al(20) were reported that anti-TPO positivity was 12.5% in children with recurrent angioedema, and this ratio is also higher than children with CU. It should be investigated whether this association increases the risk of autoimmune thyroid disease.

We demonstrated that atopic patients did not show a significant difference compared with non-atopics for thyroid autoimmunity. To date, few papers in the literature address the relationship between atopy and thyroid autoimmunity in children with CSU and they reported that there was no difference between atopic and nonatopic patients (15,22).

In present study, ASST positivity was higher in anti-TPO positive patients but not statistically significant. O'Donnell et al (19) reported that the clustering of anti-TPO positivity among ASST positive patients is significant with a 4.4 relative risk in adults with CU. The previous studies suggested that the children with positive ASST should be searched for the presence of thyroid pathologies (16,18). Although ASST positivity suggests a strong autoimmune association in CSU, two of anti-TPO positive patients with autoimmune disease in our study had negative results of ASST.

We think that the false negative results of ASST in these patients due to degradation of histamine releasing factors while the serum is being prepared might be another reason. However, there are also similar results in other studies. In O'Donnell's study, there were cases with positive thyroid antibodies and negative ASST (4.3% of the ASST negative patients had positive anti-TPO) (19). Kilic et al (20) also reported 15% thyroid autoimmunity in CU children with negative ASST.

Our patients with vitiligo, another autoimmune pathology, had 7.5 times higher frequency of anti-TPO positivity compare to those without vitiligo, although not statistically significant. In a study by Kakourou et al reported that almost ¼ of the children with vitiligo had autoimmune thyroiditis (23). Relationship between vitiligo and autoimmune thyroid disorder should also be investigated in patients with CSU in larger cohorts.

Some studies reported the prevalence of ANA positivity in healthy individuals as 0.1-5% (24-26). In our study, prevalence of ANA positivity in children with CSU (10.1%) were higher than healthy individuals. None of the our patients with positive ANA were diagnosed as having a specific rheumatologic disease when evaluated by a pediatric rheumatologist. Generally, antibodies related to autoimmune disease may persist several years without a clinical symptom. Therefore, in these patients, periodic assessment for development of new symptoms is reasonable. However, although thyroid autoimmunity has been reported in patients with CSU, the prevalence of systemic lupus erythematosus (SLE) in CSU is not well known, especially in children. In adults, a few case reports have shown chronic autoimmune urticaria at the onset of SLE. These reports suggest that CSU can be the first manifestation of SLE (27). In our study, prevalence of positive anti-TPO was significantly higher in ANA positive patients.

In conclusion, ANA positivity may be a risk factor for autoimmune thyroid disorder in patients with chronic spontaneous urticaria. Relationship between vitiligo and autoimmune thyroid disorder should also be investigated in patients with CSU in larger cohorts.

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73:1393-414.
- Sabroe RA, Graves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-8.
- Graves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000;55:309-20.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
- Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) :MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557> (accessed on 21.06.2020)
- Hollowell GJ, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-99.
- Kaloumenou I, Mastorakos G, Alevizaki M, et al. Thyroid autoimmunity in school children in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2008;18:747-54.
- Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B, et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:301-7.
- Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, et al. The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian school children: relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001;11:849-57.
- Dogan M, Acikgoz E, Acikgoz M, Cesur Y, Ariyuca S, Selcuk M. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocr Met* 2011; 24: 75-80.
- Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, et al. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid disease: a systematic review. *Allergy* 2017;72:1440-60.
- Leznoff A, Sussman G. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
- Bakos N, Highlander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613-5.
- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
- Levy Y, Segal N, Weintrob N, et al. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517-9.
- Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, et al. Chronic urticaria; natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-30.
- Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:663-8.
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
- O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 2005;153:331-5.
- Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:837-42.
- Karagol HI, Yilmaz O, Topal E, et al. Association between thyroid autoimmunity and recurrent angioedema in children. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:468-72.
- Pedullà M, Fierro V, Marzuillo P, et al. Skin disease and thyroid autoimmunity in atopic South Italian children. *World J Clin Pediatr* 2016;5:288-92.
- Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:220-3.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-13.
- Tan EM, Feltkamp TE, Smolen J, et al. Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601-11.
- Hawkins B.R, O'Connor K.J, Dawkins R.L et al. Autoantibodies in an Australian population. I. Prevalence and persistence. *J Clin Lab Immunol* 1979;2:211-5.
- Ferriani MP, Silva MF, Pereira RM, et al. Chronic spontaneous urticaria: a survey of 852 cases of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167:186-92.

# Erişkinlerin Bağışıklama Bilgi Yeterlilik Düzeylerinin, Tutum ve Davranışları ile Sağlık Okuryazarlık Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Immunization Knowledge Sufficiency Levels, Attitudes and Behaviors and Health Literacy Levels of Adults

<sup>1</sup>Cüneyt Çam<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Alaettin Ünsal<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Didem Arslantaş<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Ali Kılınc<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Gülsüm Öztürk Emiral<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bahçelievler İlçe Sağlık Müdürlüğü, İstanbul, Türkiye

## Özet

Çalışmada, Eskişehir ili Alpu ilçe merkezinde yaşayan erişkin bireylerin bağışıklama bilgi yeterlilik düzeylerinin, tutum ve davranışları ile sağlık okuryazarlık düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışma, 16.11.2018-30.12.2018 tarihleri arasında Alpu ilçe merkezinde yaşayan 18 yaş ve üzeri bireylerde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve sözlü onamları alınan 955 kişi çalışma grubunu oluşturdu. Hazırlanan anket form, bağışıklama bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi ile ilgili soruları ve Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Kısa Formunun (HLS-EU-Q16) sorularını içermektedir. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi. Çalışma grubunu oluşturanların 493'ü (%51,62) kadındı. Yaşları 18-85 arasında değişmekte olup, ortalama±SD 42,66±15,64 yıl idi. Çalışmada, 325 kişinin (%34,03) bağışıklama bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu saptandı. Bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından alınan puanlar ile HLS-EU-Q16'den alınan puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulundu ( $r=0.252$ ;  $p=0.001$ ). Bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından alınan puanlar ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutum ve davranışlar ile ilgili sorulardan alınan puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı ( $r=0,333$ ;  $p=0,001$ ). 65 yaş ve üzerinde olmanın, köyde yaşamının, son 10 yıl içerisinde herhangi bir aşı yaptırmamış olmanın ve aşular hakkında önceden bilgi edinmemenin, bağışıklama bilgi düzeyi yetersizliği için önemli risk faktörleri olduğu saptandı. Çalışmada grubundakilerin %34,03'ünün bağışıklama bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu görüldü. Bağışıklama ile ilgili bilgi düzeyini etkileyen faktörlerin belirlenmesi, aşı uygulamalarının ve kampanyalarının etkinliğinin sürdürülebilmesi açısından önemli olabilir. Bağışıklama bilgi düzeyini arttırmak için sağlık eğitimi ve bilgilendirme hizmetleri sağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bağışıklama, bilgi, tutum, sağlık okuryazarlığı

## Abstract

This study aims to evaluate the immunization knowledge sufficiency levels, attitudes and behaviors and health literacy levels of adults living in the district center of Alpu, Eskişehir. The study is a cross-sectional study conducted on individuals aged 18 years and over who live in the district center of Alpu between 16 November and 30 December 2018. The study group consisted of 955 participants who gave their verbal consent. The survey includes questions about the evaluation of immunization knowledge, attitudes and practices and the questions from the European Health Literacy Scale Short Form (HLS-EU-Q16). The statistical significance value was accepted as  $p \leq 0.05$ . 493 participants (51.62%) of the study group were female. Their ages ranged between 18 and 85 years with a mean±SD of 42.66±15.64 years. In the study, it was found that 325 people (34.03%) had insufficient knowledge of immunization. A positive weak correlation was found between the scores obtained from the information questions about immunization and the scores obtained from information questions about immunization and the scores obtained from questions about their attitudes and practices towards immunization services ( $r=0.333$ ;  $p=0.001$ ). Being 65 years and older, living in the village having not been vaccinated in the last 10 years and lack of previous information about vaccines, were found to be important risk factors for lack of knowledge level on immunization. In the study, 34.03% of the participants in the group had insufficient knowledge of immunization. Determining the factors that affect the level of knowledge about immunization may be important in terms of sustaining the effectiveness of vaccination applications and campaigns. Health education and information services can be provided to increase the level of immunization knowledge.

**Keywords:** Immunization, knowledge, attitude, health literacy

**Correspondence:** Cüneyt ÇAM- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: drcuneytcam@gmail.com  
**Received:** 02.03.2020  
**Accepted:** 22.06.2020  
**Online published:** 23.06.2020

Cite this article as:

Çam C, Ünsal A, Arslantaş D, Kılınc A, Öztürk Emiral G, Evaluation of Immunization Knowledge Sufficiency Levels, Attitudes and Behaviors and Health Literacy Levels of Adults, *Osmangazi Journal of Medicine*, 2021;43(1):7- 19 Doi: 10.20515/otd.696984



## 1. Giriş

Aşıların bulunması, modern dünyanın mihenk taşlarından ve tıp alanındaki en önemli ilerlemelerden birisi olarak kabul edilmektedir. İlk kez Çin ve Hindistan'da 1500'lü yıllarda çiçek hastalarının yara kabuklarının öğütülerek burundan enfiye tarzında alınmasıyla aşılama yapıldığı bilinse de; modern aşılama, İngiliz doktor Edward Jenner tarafından 1796 yılında bir sığırın çiçek lezyonu üzerinden elde ettiği cerahati insanlara enjekte etmesiyle gerçekleşmiştir (1). Pasteur ve Koch da 19.yüzyıl-da mikrobiyolojiye büyük katkıda bulunmuş ve aşılama çalışmaları daha da önem kazanmıştır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de kuruluşundan itibaren sıtma, tüberküloz ve zührevi hastalıklar gibi pek çok bulaşıcı hastalıkların önlenmesinin öncelikli amaçları olduğunu belirtmiş ve aşı ile önlenebilir hastalıklarla ilgili çalışmaları desteklemiştir. DSÖ, aşılama hizmetlerinin yaygınlaşması için 2011 yılında 194 üye ülke tarafından desteklenen Küresel Aşı Eylem Planı'nı başlatmış, 2020 yılına gelindiğinde mevcut aşıların tüm topluluklara eşit bir şekilde ulaştırılmasını ve yetersiz aşılama durumunda oluşabilecek morbiditeleri ve ölümleri önlemeyi amaçlamıştır (3).

Çiçek hastalığının eradikasyonu, poliomiyelit'in birçok ülkeden eliminasyonu, kızamık, kızamıkçık, tetanos, difteri, Hemofilus influenza tip b ve diğer pek çok enfeksiyon hastalığının kontrol altına alınması bağışıklama ile sağlanmıştır. DSÖ'nün tahminlerine göre, bağışıklama sayesinde her yıl yaklaşık 3 milyon ölümün önlenildiği belirtilmektedir. Bununla birlikte bağışıklama, bazı kanserlerin insidanslarını azaltmada, biyoterörizmden korumada, bazı antibiyotiklere karşı oluşabilecek dirençleri önlemede önemli rol oynamakta; hastalıkların teşhis ve tedavisi gibi sağlık hizmetlerinden kaynaklı yüksek maliyetleri azaltmaktadır (4) Bu bakımdan, aşıların kullanımı ile sağlanan bağışıklık, halk sağlığı adına 20. yüzyılın en büyük 10 başarısından birisi olarak görülmektedir.

Günümüzde aşı ve bağışıklama denince halen akıllara çocukluk çağı aşıları gelmektedir, ancak erişkinlerin de aşı ve bağışıklama sayesinde ölümlerden, sakatlıklardan ve çeşitli hastalıklardan korunabildiği bilinmektedir (5). Ülkemizde çocukluk çağı aşılarının aile hekimleri tarafından sıkı bir şekilde takip edilip ücretsiz olarak halka sunulması sayesinde yüksek bağışıklama oranları sağlansa da, erişkin aşılarının takip edilmemesi, ücretsiz olarak halka sunulmaması, hekimlerin erişkin aşılama konusunda bilgilerini güncellemeleri ve halkın erişkin bağışıklama hakkındaki bilgilerinin yetersiz olması gibi sebeplerle erişkin bağışıklama oranlarının yetersiz olduğu belirtilmektedir (6).

Aşıların bilinen tüm faydalarına rağmen insanlar, aşıların güvenliği ve etkinliğinden şüphe etme, hükümetlere ve sağlık çalışanlarına güvensizlik duyma gibi sebeplerden dolayı aşılamaya karşı olumsuz tutum ve davranış sergileyebilmektedirler (7). Bu sebeple, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, geride bıraktığımız son 20 yılda aşı karşıtı hareketler önem kazanmış, özellikle internetin yaygınlaşmasıyla beraber çocuklarını aşılatan ebeveynlerin sayılarında da ciddi düşüşler yaşanmıştır. Aşı karşıtı hareketlerin hedef aldığı başlıca kitle olan ebeveynlerin, yetersiz bilgi düzeyine sahip olması, bu kitleyi savunmasız ve manipülasyona da açık bırakmaktadır (8, 9).

Aşı bilgi düzeyinin düşük olmasına sebep olan başlıca faktörler arasında düşük sağlık okuryazarlık (SOY) düzeyi, erkek olmak, ileri yaş, daha önce aşı yaptırmamış olmak ve düşük öğrenim düzeyi gösterilmektedir (10-12). Bireylerin bağışıklama hakkındaki bilgi düzeylerini arttıracak, tutum ve davranışlarında olumlu değişiklik sağlayacak başlıca değiştirilebilir faktör olan SOY burada dikkat çekmektedir. Yüksek SOY düzeyine sahip olan bireylerin, aşı ve aşılama hakkında doğru kaynaklardan bilgi alabilecekleri ve bunun sonucunda da aşı tereddütü ve aşı karşıtlığı ile mücadelede önemli bir yer tutabilecekleri de düşünülmektedir (13).

Kişisel yaşam tarzlarını ve yaşam koşullarını değiştirerek birey ve toplum sağlığını geliştirmek için harekete geçme konusunda bilgi düzeyi, kişisel beceri ve güveni kazanma anlamına gelen SOY'un, bireylerin genel sağlık düzeyleri ile direkt olarak ilişkili olduğu bilinmektedir (14). Bu bağlamda SOY'un, bağışıklama hizmetlerinin sürdürülmesinde ve geliştirilmesinde önemli bir rol oynayacağı aşikârdır.

Bu çalışmada, Eskişehir ili Alpu ilçe merkezinde yaşayan erişkin bireylerin bağışıklama bilgi yeterlilik düzeylerinin, tutum ve davranışları ile SOY düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, 16.11.2018-30.12.2018 tarihleri arasında Alpu ilçe merkezinde yaşayan 18 yaş ve üzeri bireylerde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır.

Alpu ilçesi, Eskişehir'in doğusunda il merkezine 49 km uzaklıkta bulunmaktadır. İlçede yaşayanların temel geçim kaynağı tarım, hayvancılık ve el sanatlarıdır. Türkiye İstatistik Kurumu 2017 verilerine göre Alpu ilçesinin toplam nüfusu 11031 olup, 5613'ü (%50.88) erkek, 5418'i (%49.12) ise kadındır. İlçe merkezinde yaşayan 18 yaş ve üzeri 3148 kişiden 1547'si (%49.14) erkek, 1601'i (%50.86) ise kadındır (15).

Çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12 Kasım 2018 tarih ve 25403353-050.99-E.119298 sayılı onayı ile Alpu ilçe kaymakamlığından gerekli izin alındı.

Alpu ilçe merkezinde 4 mahalle (Fatih, Fevzipaşa, Kemalpaşa ve Yunusemre Mahallesi) bulunmakta olup, araştırmanın evrenini bu dört mahallede yaşayan 18 yaş ve üzeri 3148 kişi oluşturmaktadır. Örneklem büyüklüğü, yeterli bağışıklama bilgi düzeyine sahip birey sıklığı %50, hata payı %5, güven aralığı %95 alınarak 343 olarak hesaplandı. Küme örneklem yöntemi kullanıldığı için desen etkisi 2.5 olarak kabul edilerek örneklem büyüklüğü 858'e çıkarıldı. Her bir mahalle küme kabul edilerek 2 mahalle (Fevzipaşa ve Kemalpaşa Mahallesi) kura ile belirlendi.

Çalışma süresince ilçe merkezinde kura ile belirlenen mahallelerdeki haneler tek tek dolaşarak (evlerinde bulunmayan kişiler ikinci kez dolaşarak) evlerinde bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 955 kişi çalışma grubunu oluşturdu. Evlerinde bulunamayan (366), çalışmaya katılmayı kabul etmeyen (121) ve iletişim kurulamayan (110) olmak üzere toplam 597 kişi çalışma kapsamı dışında tutuldu. Önceden hazırlanmış olan anket formlar, yüz yüze görüşme yöntemiyle araştırmacılar tarafından dolduruldu. Bu işlem yaklaşık olarak 15-20 dk. sürdü.

Çalışmanın amacına uygun olarak literatürden de faydalanılarak hazırlanan anket form, bireylerin bazı sosyo-demografik özelliklerini, bağışıklama bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi ile ilgili soruları, bağışıklama ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenleri ve Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Kısa Formunun sorularını içermektedir.

Çalışmada, bireylerin bağışıklama bilgi düzeyleri, literatürden yararlanarak hazırlanan 31 bilgi sorusu ile değerlendirildi. Bilgi soruları için Cronbach Alfa katsayısı 0,85 olarak hesaplandı. Bilgi sorularının cevapları "doğru, yanlış, bilmiyorum" şeklinde olup, sorulara verilen her bir doğru cevap "1 puan" olarak değerlendirildi. 7, 20 ve 21. maddeler ters önermelerden oluşmaktadır. Ters önermeler ters puanlanmaktadır. Bilgi sorularından alınabilecek puanlar 0-31 arasında değişmekte olup, alınan puan arttıkça bağışıklama bilgi düzeyi de artmaktadır. Verilere uygun özellikte normal dağılım gösteren ortalaması 0.0001, standart sapması 0.00001 olan dummy (yapay) değişkeni türetilerek, puanlar ve bu değişken kullanılarak K-Means kümeleme analizi ile birimler (bireyler) 2 kümeye ayrıldı. Daha sonra bu küme özellikleri referans alınarak elde edilen puanlar, ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizi sonucunda sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan değer, cut-off (kesim puanı) olarak kabul edildi (16). ROC Analizi sonucunda 16.5 ve üzeri puan alanlar, bağışıklama bilgi düzeyi yeterli olarak kabul edildi.

Bireylerin bağışıklama hizmetlerine karşı tutum ve davranışları literatürden de faydalanılarak hazırlanan 15 soru ile değerlendirilmiş olup, bunlardan 3, 5, 6, 12, 13 ve 15. sorular olumsuz olarak düzenlendi. Tutum ve davranış soruları için Cronbach Alfa katsayısı 0,76 olarak hesaplandı. Soruların cevapları “katılıyorum, katılmıyorum ve kararsızım” şeklinde düzenlenmiş olup, tutum ve davranışla ilgili olarak verilen her bir olumlu cevap “1 puan” olarak değerlendirildi. Tutum ve davranış sorularından alınabilecek puanlar 0-15 arasında değişmekte olup, alınan puan arttıkça bağışıklama hizmetlerine karşı olumlu tutum ve davranış düzeyi de artmaktadır.

Çalışmada bireylerin SOY düzeyinin değerlendirilmesinde Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Kısa Formu (HLS-EU-Q16) kullanıldı. Ölçek, 2012 yılında Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Araştırma Konsorsiyumu (HLS-EU CONSORTIUM) tarafından geliştirilmiş olup, Türkiye’de geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2018 yılında Emiral ve ark. tarafından yapılmıştır (17, 18). Ölçek 5’li likert tipinde 16 sorudan oluşmakta olup, her bir soru 0-4 arasında puanlanmaktadır. Ölçekten elde edilen toplam puanın hesaplanmasında ise “standardize edilmiş indeks puan” kullanılır (İndeks puan=(ortalama-1)\*(50/3)). İndeks puan 0-50 arasında değişmekte olup, alınan puan arttıkça SOY düzeyi de artmaktadır (17, 19).

Veriler, Minitab 18 (deneme versiyonu) ve SPSS (versiyon 15.0) İstatistik Paket Programında değerlendirildi. Analizler için Ki-kare testi ve Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Bivaryet analiz sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  olan değişkenlerle oluşturulan Backward Stepwise Lojistik Regresyon Analizine göre bağışıklama bilgi yeterliliğine etki eden değişkenler belirlendi. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi.

### 3. Bulgular

Çalışma grubunu oluşturanların 493’ü (%51,62) kadın, 462’si (%48,38) ise erkekti. Yaşları 18-85 arasında değişmekte olup, ortalama±SD 42,66±15,64 yıl idi. Bu çalışmada bağışıklama ile ilgili olarak en çok doğru bilinen bilgi sorusu %87,23 ile “aşı sonrası en sık görülen istenmeyen etkiler, aşı yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık gibi bölgesel etkilerdir.” iken, en çok yanlış bilinen ise, %61,78 ile “fare, sincap, tavşan ve yabani tavşan ısırtıklarında kuduz aşısı yapılmasına gerek yoktur.” bilgi sorusu idi. Bireylerin bağışıklama ile ilgili olarak bilgi sorularına verdikleri cevapların dağılımı Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1. Bireylerin bağışıklama ile ilgili bilgi sorularına verdikleri cevapların dağılımı

Bağışıklama ile ilgili bilgi soruları	Doğru	Yanlış	Bilmiyorum
1. Ali vücuda uygun yolla verildiğinde bağışıklık yanıtı oluşturarak bireylerin bulaşıcı hastalıklarından korunmasını sağlayan biyolojik ürünlere verilen isimdir.	784(82,09)	11(1,15)	160(16,75)
2. Aşılar, zararlı etkisi azaltılmış ya da öldürülmüş mikroorganizmalardan hazırlanır.	540(53,54)	104(10,89)	311(31,57)
3. Aşılar, bilimsel araştırmalar sonucunda etkinliği ve güvenliği kanıtlandıktan sonra uygulamaya konulur.	765(80,10)	17(1,78)	173(18,12)
4. Aşılama, bulaşıcı hastalıkları önlemede ve bulaşıcı hastalıklardan korunmada etkili ve güvenli koruyucu sağlık hizmetlerinden biridir.	802(83,98)	25(2,62)	128(13,40)
5. Genel olarak aşıların içeriğinde etil civa, alüminyum hidroksit gibi aşıların etkisini arttıracak maddeler bulunur.	240(25,13)	123(12,88)	592(61,99)
6. Aşıların içerisinde bulunan yardımcı maddeler (etil,civa,alüminyum hidroksit) zarar verecek miktarda değildir.	338(35,39)	52(5,45)	562(59,16)
7. *Aşılar sadece kas içine yapılır.	427(84,71)	310(32,46)	218(22,83)
8. Aynı anda birden fazla aşı yapılabilir.	522(54,66)	230(24,08)	203(21,26)
9. Bazı aşılar ağız yoluyla uygulanabilir.	637(66,70)	107(11,20)	211(22,09)
10. Aşılama, aktif bağışıklık ağılar.	729(76,34)	21(2,20)	205(21,47)

11. Aşılama, bulaşıcı hastalık etkeni ile karşılaşmadan önce yapılırsa etkin koruma sağlar.	812(85,03)	24(2,51)	119(12,46)
12. Aşı ile bağışıklamanın amacı, bulaşıcı hastalıkların sakatlık ve ölüm riskini azaltmaktır.	774(81,05)	54(5,65)	127(13,30)
13. Aşı sonrası en sık görülen istenmeyen etkiler, aşı yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık gibi bölgesel etkilerdir.	833(87,23)	29(3,04)	93(9,74)
14. Bir aşının geliştirilerek uygulamaya girmesi yıllarca sürmektedir.	553(57,91)	68(7,12)	334(34,97)
15. Toplumun büyük bir kısmının aşılansması ile toplum bağışıklığı oluşturulabilir.	617(64,71)	81(8,48)	256(26,81)
16. Toplum bağışıklığı, bulaşıcı hastalık etkenlerinin toplumda dolaşımının önlenmesidir.	655(68,59)	48(5,03)	252(26,39)
17. Toplum bağışıklığı sağlandığında astılığa karşı bağışık olmayan kişiler de dolaylı yoldan korunacaktır.	498(52,15)	183(19,16)	274(28,69)
18. Ülkemizde özellikle bebek ve çocuklarda aşı ile korunabilir hastalıkların ortaya çıkmasını engellemek amacıyla, Genişletilmiş Bağışıklama Programı yürütülmektedir.	613(64,19)	29(3,04)	313(32,77)
19. Aşı takvimi aşıların zamanında, uygun aralıklarla ve uygun dozlarda yapılmasını sağlar.	832(87,12)	25(2,62)	98(10,26)
20. *Aşılar, sadece çocukluk döneminde yapılır.	231(24,19)	625(65,45)	99(10,37)
21. *Yapılan tüm aşıların koruyuculuğu ömür boyu sürer.	284(29,74)	473(49,53)	198(20,73)
22. Fare, sincap, tavşan ve yabani tavşan ısırtıklarında kuduz aşısı yapılmasına gerek yoktur.	169(17,70)	590(61,78)	196(20,52)
23. Her yıl ekim-kasım aylarında mevsimsel grip aşısı yapılmaktadır.	594(62,20)	129(13,51)	232(24,29)
24. 65 yaş üstü bireyler zatürre (pnömokok) aşısını yaptırmalıdır.	331(34,66)	74(7,75)	550(57,59)
25. Diyabet, astımi koah vs. gibi kronik hastalıkları olan bireyler bazı aşıları yaptırmalıdır.	364(38,12)	65(6,81)	526(55,08)
26. Seyahat durumunda (hac, umre, turistik vb.) bazı aşıların yapılması önerilir.	756(79,16)	30(3,14)	169(17,70)
27. Seyahat öncesi aşılamada, gezi tarihinden nn az 10-14 gün önce aşılar yaptırmalıdır.	550(57,59)	35(3,66)	370(38,74)
28. Daha önce tetanos aşısı olmamış gebeler, gebelikte 2 doz tetanos aşısı yaptırmalıdır.	402(42,09)	75(7,85)	478(50,05)
29. Aşılama ile bazı kanser etkenlerine karşı koruma sağlanabilir.	417(43,66)	95(9,95)	443(46,39)
30. Tetanos aşısı her 10 yılda bir tekrarlanmalıdır.	388(40,63)	138(14,45)	429(44,92)
31. Çiçek hastalığının yok edilmesi aşılama hizmetlerinin en önemli başarılarındandır.	672(70,37)	26(2,72)	2577(26,91)

\*: Ters önerme

Çalışmada, 325 kişinin (%34,03) bağışıklama bilgi düzeyinin yetersiz olduğu saptandı. Yapılan ileri ki kare analizi sonucuna göre 65 yaş ve üzeri yaş grubunda, öğrenim durumu ilköğretim ve altı olanlarda, en son çocuğunun aşılarını düzenli yaptırıp yaptırmadığını hatırlamayanlarda, parçalanmış aileye sahip olanlarda, yetersiz bağışıklama bilgi düzeyi sıklığı daha yüksek

iken; il merkezinde yaşayanlarda, aile gelir durumunu iyi olarak beyan edenlerde yetersiz bağışıklama bilgi düzeyi sıklığı daha düşüktü. Çalışma grubunda bağışıklama bilgi düzeyi yeterli olan ve olmayanların bazı özelliklerine göre dağılımı Tablo 2’de verildi.

Tablo 2. Çalışma grubunda bağışıklama bilgi düzeyi yeterli olan ve olmayanların bazı özelliklerine göre dağılımı

Bazı Özellikler	Bağışıklama Bilgi Düzeyi			İstatistiksel Değer X <sup>2</sup> ;p
	Yetersiz n (%)*	Yeterli n (%)*	Toplam n (%)**	
<b>Yaş grubu</b>				
≤34	124(34,64)	234(65,36)	358(37,48)	37,303; 0,001
35-49	71(25,91)	203(74,09)	274(28,69)	
50-64	67(31,16)	148(68,84)	215(22,52)	
≥65#	63(85,33)	45(41,67)	108(11,31)	
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	161(32,66)	332(67,34)	493(51,62)	0,857; 0,355
Erkek	164(34,50)	298(64,50)	462(48,37)	
<b>Yaşanılan yer</b>				

Köy	41(42,71)	55(57,29)	96(10,05)	15,674; 0,001
İlçe	219(36,81)	376(63,19)	595(62,30)	
İl merkezi#	65(24,62)	199(75,38)	264(27,65)	
Öğrenim durumu				
İlkokul ve altı#	160(40,61)	234(59,39)	394(41,25)	
Ortaokul ve lise	105(32,41)	219(67,59)	324(33,92)	15,992; 0,001
Üniversite	60(25,32)	177(74,68)	237(24,81)	
Medeni durum				
Evli olmayan	106(42,57)	143(57,43)	249(26,07)	10,939; 0,001
Evli	219(31,02)	487(68,98)	706(73,92)	
Beş yaş altı çocuk sahibi olma durumu				
Yok	278(36,06)	493(63,94)	771(80,73)	7,314; 0,007
Var	47(25,54)	137(74,46)	184(19,27)	
En son çocuğun aşılama düzenli yaptırma durumu***				
Yaptırdım	165(28,11)	422(71,89)	587(80,08)	29,713; 0,001
Yaptırmadım	7(35,00)	13(65,00)	20(2,72)	
Hatırlamıyorum#	67(53,17)	59(46,83)	126(17,9)	
Aile tipi				
Çekirdek aile	242(32,27)	508(67,73)	750(78,53)	9,641; 0,008
Geniş aile	69(37,91)	113(62,09)	182(19,06)	
Parçalanmış aile#	14(60,87)	9(39,19)	23(2,41)	
Aile gelir durumu				
Kötü	34(37,78)	56(62,22)	90(9,42)	7,731; 0,021
Orta	240(35,98)	427(64,02)	667(69,84)	
İyi#	51(25,76)	147(74,24)	198(20,73)	
Çalışma durumu				
Çalışmıyor	177(36,12)	313(63,88)	490(51,30)	1,960; 0,162
Çalışıyor	148(31,83)	317(68,17)	465(48,70)	
Son on yıl içerisinde aşı yaptırma durumu				
Evet	114(26,89)	310(73,11)	424(44,40)	17,339; 0,001
Hayır	211(39,74)	320(60,26)	531(55,60)	
Aşılar hakkında bilgi edinme durumu				
Bilgi edinmedim	232(42,65)	312(57,35)	544(56,95)	41,794; 0,001
Bilgi edindim	93(22,63)	318(77,37)	411(43,04)	
Toplam	325(34,03)	630(65,96)	955(100,0)	

\*:Sadır toplamına göre. \*\*:Sütun toplamına göre yüzde alınmıştır. \*\*\*: Çocuğu olan 733 kişi üzerinden değerlendirilmiştir

Çalışma grubunda son 10 yıl içinde aşı yaptırmayan 531 kişiden 202'si (%38,04) sağlıklı olduğundan aşıya ihtiyacı olmadığını, 142'si (%26,74) aşılar hakkında yeterli

bilgisinin olmamasını aşı yaptırmama nedeni olarak bildirdi. Çalışma grubunda son 10 yılda aşı yaptırmayanların aşı yaptırmama nedenleri Tablo 3'te verildi.

Tablo 3. Son 10 yılda aşı yaptırmayanların aşı yaptırmama nedenleri

Aşı yaptırmama nedenleri	n	(%)
Sağlıklıyım, ihtiyacım yok	202	38,04
Aşılar hakkında bilgimin yeterli olmadığını düşünüyorum	142	26,74
Enjeksiyon korkum var	16	3,01
Aşıların maliyeti yüksek olduğu için	8	1,50
Aşıların yan etki yapabileceğinden korkuyorum	7	1,31
Aşıların koruyucu olmadığını düşünüyorum	7	1,31
Alerjim var	6	1,12
Ödeme kapsamında olmadığı için	2	0,37
Diğer	141	26,60
Toplam	531	100,0

Çalışma grubunda 257 (%42,90) kişi bağışıklama ile ilgili bilgi kaynağının sağlık personeli, 109 kişi (%18,19) tv-radyo olduğunu bildirdi. Çalışma grubundakilerin bağışıklama ile ilgili bilgi edinme kaynakları Tablo 4'te verildi.

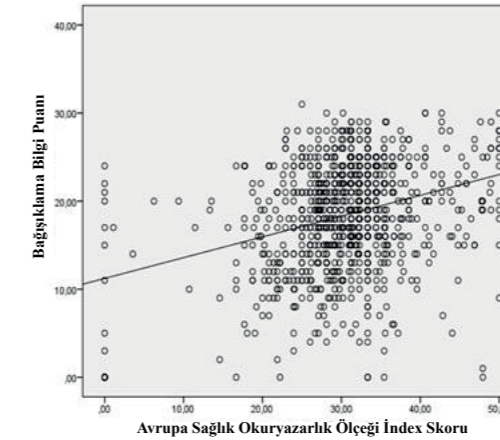
Tablo 4. Çalışma grubundakilerin bağışıklama ile ilgili bilgi edinme kaynakları

Bilgi Edinme Kaynakları	n*	(%)
Sağlık Personeli	257	42,90
TV-Radyo	109	18,19
İnternette/Sosyal medyadan	76	12,68
Okuldan	46	7,67
Kitap/Broşür	38	6,34
Yakınımdan	35	5,84
Gazete/Dergi	27	4,50
Diğer	11	1,83
Toplam	599	100,0

\*:Sayılar, bilgi edinme kaynakları üzerinden hesaplanmıştır.

Çalışma grubundakilerin bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından aldıkları toplam puan ortalama±SD 18,42±6,08(min:0/max:31); Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeğinden aldıkları toplam puan ortalama±SD 30,52±7,90(min:0/max:50) idi. Bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından alınan puanlar ile Avrupa Sağlık Okury-

azarlığı Ölçeğinden alınan puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı (r=0,252; p=0,001). Çalışma grubundakilerin bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanlar ile Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeğinden aldıkları puanların dağılımı Grafik 1'de gösterildi.



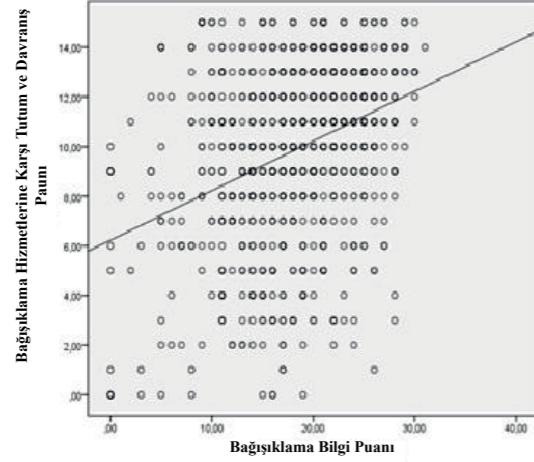
Grafik 1. Bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından alınan puanlar ile Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeğinden alınan puanların dağılımı

Çalışma grubundakilerin bağışıklama hizmetlerine karşı tutum ve davranışları ile ilgili sorulardan aldıkları toplam puan ortalama±SD 9,91±3,38(min:0/max:15) idi. Bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından alınan puanlar ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutum ve davranışları ile ilgili sorulardan alınan puanlar arasında pozitif yönde zayıf

bir ilişki olduğu saptandı (r=0,333; p=0,001). Çalışma grubundakilerin bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanlar ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutum ve davranışları ile ilgili sorulardan aldıkları puanların dağılımı Grafik 2'de gösterildi.

ilişki olduğu saptandı ( $r=0,333$ ;  $p=0,001$ ). Çalışma grubundakilerin bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanlar ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutum

ve davranışları ile ilgili sorulardan aldıkları puanların dağılımı Grafik 2’de gösterildi.



**Grafik 2.** Bağışıklama ile ilgili bilgi sorularından alınan puanlar ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutum ve davranışlar ile ilgili sorulardan alınan puanların dağılımı

Yapılan bivaryet analizler sonucunda, bağışıklama bilgi yeterliliği ile ilişkili olduğu saptanan yaş, yaşanılan yer, öğrenim durumu, medeni durum, 5 yaş altı çocuk sahibi olma durumu, en son çocuğun aşılarını düzenli yaptırma durumu, aile tipi, aile gelir durumu, son 10 yıl içerisinde aşı yaptırmama durumu ve aşılar hakkında bilgi edinme durumu gibi değişkenlerle oluşturulan Backward Stepwise

Lojistik Regresyon Analizine göre 65 yaş ve üzeri yaş grubunda olmanın (OR: 2.707), köyde yaşamamanın (OR: 2.178), son 10 yıl içerisinde hiç aşı yaptırmamış olmanın (OR: 1.788), aşılar hakkında herhangi bir kaynaktan bilgi edinmemenin (OR: 2.262) bağışıklama bilgi yetersizliği için önemli risk etkenleri olduğu saptandı (her biri için  $p<0,05$ ). Ayrıntılı veriler Tablo 5’de gösterildi.

**Tablo 5.** Çalışma grubunda bağışıklama bilgi yeterliliği ile ilişkili olduğu saptanan değişkenlerle oluşturulan Lojistik Regresyon Modeli sonuçları (step final)

Değişkenler	$\beta$	SEa	p	ORb	%95 CIc
<b>Yaş grubu (referans: 35-49)</b>					
34 ve altı	0.532	0.234	0.230	1.102	1.077-2.692
50-64	0.066	0.220	0.764	1.068	0.694-1.646
65 ve üzeri	0.996	0.268	0.001	2.707	1.600-4.580
<b>Yaşanılan yer (referans: il merkezi)</b>					
İlçe	0.310	0.219	0.157	1.364	0.888-2.096
Köy	0.778	0.333	0.019	2.178	1.134-4.183
<b>Medeni durum (referans: evli)</b>					
Evli olmayan	0.423	0.256	0.098	1.526	0.925-2.518
<b>Son 10 yıl içerisinde aşı yaptırmama durumu (referans: yaptırmış)</b>					
Yaptırmamış	0.581	0.187	0.002	1.788	1.239-2.581
<b>Aşılar hakkında bilgi edinme durumu (referans: edinmiş)</b>					
Edinmemiş	0.816	0.189	0.001	2.262	1.561-3.77
Sabit	-2.252	0.265	0.000	-	-

SEa: Standard hata, ORb : Odd's ratio, CIc: Güven aralığı

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Başarılı bir aşılama programında, bağışıklama hizmetlerinin nasıl yönetildiğinin, aşılama ile ilgili yapılan kampanyaların toplum tarafından ne kadar benimsendiğinin ve bireylerin SOY düzeylerinin etkili olduğu belirtilmektedir (12, 14, 20, 21). Türkiye’de, Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) ile birlikte aşılama hizmetleri bebek ve çocuk bağışıklamasında başarıyla uygulanmaktayken, aynı başarı erişkin bağışıklamasında elde edilememiştir. Erişkin aşılamasında istenen hedefe ulaşmak için bireylerin bağışıklama ile ilgili bilgi düzeylerinin bilinmesi ve bağışıklama hizmetleri hakkında farkındalık yaratılması da gerekmektedir.

Çalışmada, bireylerin %34,03’ünün bağışıklama bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu saptandı. İneli ile Aksakal ve ark.larının yaptıkları çalışmalarda ise, bireylerin sırasıyla %52,50 ile %62,50’sinin erişkin aşıları hakkında yeterli bilgilerinin olmadığı rapor edilmiştir (22, 23). Çalışmalarda bildirilen farklı sonuçların nedenleri olarak, bağışıklama ile ilgili bilgi düzeyini ölçen standart bir ölçüm aracının olmayışı, bazı bireylerin bağışıklama hakkında bilgi edinmeye gerek duymamış olmaları, bireylerin sosyodemografik özelliklerinin ve yaşadıkları yerlerin (kırsal-kentsel) sosyo-kültürel özelliklerinin farklılığı gösterilebilir.

Erişkinler, yaşadıkları sağlık veya hastalık durumlarıyla ilgili doğru karar almak ve bilgili olmakla sorumludur. Ancak, yaşın ilerlemesiyle birlikte bilişsel kapasitenin azalması ve yaşanan algılama sorunları, bireylerin özellikle sağlık ile ilgili konularda yeterli bilgiye ulaşmalarında zorluklara neden olabilmektedir. Bu bakımdan, yaşlı bireylerin diğer yaş gruplarına göre bağışıklama bilgi düzeyi yetersizliğinin daha yüksek olması olasıdır. Çalışmada, 65 yaş ve üzerinde olanların bağışıklama ile ilgili bilgileri daha yetersizdi. Aksakal ve ark.larının yaptıkları çalışmada da, benzer sonuç rapor edilmiştir (23). Zingg ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise, erişkinlerde bağışıklama bilgi düzeyleri açısından yaş grupları arasında bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir (24). Çalışmalardaki farklılıklar, aşılamının çocukluk yaş grubuna özgü olduğu algısı, erişkin aşılamasının seçici bir uygulama olması, çocuklardaki gibi erişkinlere ait standart bir aşı şemasının olmaması gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Yaşlı bireylerin aşı takviminin takibini zorunlu kılacak çocuk sahibi olmamaları da, bağışıklama bilgi düzeylerinin daha yetersiz olmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca, yaşlıların diğer yaş gruplarına göre geçmişte aldıkları eğitim farkı, bilgi birikim farkı, aşı ve bağışıklama ile ilgili bildiklerini sınırlandırmış olabilir.

Çalışmada, erkeklerle kadınlar arasında bağışıklama bilgi düzeyi açısından bir fark bulunmadı. Aksakal ve ark.ları ile Awadh ve ark.larının yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuç rapor edilmiştir (23, 25). Ritvo ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise, kadınların erkeklere göre bağışıklama hakkında daha az bilgili oldukları rapor edilmiştir (26).

Kırsal alanda yaşayanların sosyo-ekonomik yönden sınırlı imkanlara sahip olmaları ve örgün eğitim sürecinden daha erken ayrılmaları göz önünde bulundurulduğunda, kırsal bölgede bilgiye erişim imkanları kısıtlı kalmaktadır. Bireyin yaşadığı ortamda sağlıklı bir birey olarak varlığını sürdürebilmesi için bilgiye ihtiyacı vardır. Bilgiyi ya da bilgiye erişimi de eğitimle edinmek zorundadır. Eğitim düzeyinin aşılama ile ilgili konular da dahil olmak üzere aranan sağlık bilgileri miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmektedir (27). Eğitim, sağlık davranışlarını, yeni bilgilerin edinilmesini ve entegrasyonunu etkileyebilmektedir (28). Çalışmada, ilköğretim ve altında öğrenim düzeyine sahip olanların bağışıklama ile ilgili bilgileri daha yetersizdi. Zingg ve ark.larının yaptığı çalışmada, öğrenim düzeyi yükseldikçe bağışıklama bilgi düzeyinin arttığı bildirilmiştir (24).

Sağlık profesyonelleri, temel sağlık bilgisi almanın ana kaynağı olarak kabul edilmektedir (29). Ancak kırsal bölgeler, bireyin yaşamının büyük ölçüde gelenek ve göreneklere göre biçimlendiği bir yaşam alanı sunmaktadır. Kırsal bölgede yaşayan bireyler, sağlıklarıyla ilgili konularda sağlık profesyonellerinden bilgi edinmek yerine, geleneksel bilgi birikimleriyle hareket edebilmektedirler. Bu sebeple, kırsal alanda yaşayanların bağışıklama bilgi düzeyi yetersizliğinin daha yüksek olması olasıdır. Çalışmada, köyde yaşadığını belirtenlerin bağışıklama ile ilgili bilgileri daha yetersizdi. Awadh ve ark.larının yaptığı çalışmada da benzer sonuç rapor edilmiştir (25). İneli’nin yaptığı çalışmada ise, yaşanılan yer ile bağışıklama bilgi düzeyi açısından bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir (22). Birçok ülkede çocukluk çağı bağışıklama programları çok başarılı bir şekilde uygulanmasına rağmen, yetişkinlerde aynı başarı seviyesinin elde edilemediği bilinmektedir (30). Aşıların çocukluk döneminde uygulandığı, sağlıklı insanların aşılanmasının gereksiz olduğu düşünülmektedir (5). Erişkinlerin aşı yaptırmama nedenleri olarak, ‘doktorun önermemesi’, ‘aşı hakkında bilgi eksikliği’, ‘sağlık okuryazarlığı oranlarının düşük olması’, ‘aşıların etkili ve güvenli olduğu konusundaki şüpheler’, ‘erişkin aşılamasının seçici bir uygulama olması’ ve ‘erişkin aşılamasının seçici bir uygulama olmaması’ ve ‘erişkin aşılamasının seçici bir uygulama olmaması’ gösterilmektedir (31).

Çalışmada, aşı yaptırmayanların aşı yaptırmama nedenleri içerisinde en çok “sağlıklıym, aşıya ihtiyacım yok” nedeninin olduğu saptandı. Uzuner ve ark.ları ile Bal ve ark.larının yaptıkları çalışmalarda ise, aşı yaptırmayanların aşı yaptırmama nedenlerinin en çok sırasıyla “konu hakkında bilgilendirilmeme”, “aşılar hakkında bilgisi olmama” olduğu belirtilmiştir (32, 33). Coşkun ve ark.larının yaptığı çalışmada ise, aşı yaptırmayanların aşı yaptırmama nedeninin en çok “yaptırmam gerektiğini bilmiyordum” olduğu rapor edilmiştir (34). İneli'nin çalışmasında ise, aşı yaptırmayanların aşı yaptırmama nedeninin en çok “bilgi yetersizliği” olduğu gösterilmiştir (22).Çalışmalardaki farklı sonuçlar, yetişkin aşılama konusunda bireylerin bilgi ve farkındalık düzeylerinin değişkenlik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Günümüzde aşı ile önlenebilir hastalıkların görülmesindeki dramatik azalmanın zihinlerde bu hastalıkları unutturması sonucunda oluşan aşı paradoksu da çalışmalarda görülen farklı sonuçlara yol açmış olabilir.

Bireyler bazı seyahatler öncesinde(hac/umre vb. gibi), gebelikte, bazı kronik hastalıklarda, olağanüstü durumlarda (göç-savaş-doğal afetler vb. gibi), yaralanmalarda (yanık, kesi, hayvan saldırıları vb. gibi) ve askere alınma gibi nedenlerde aşı yaptırmak durumundadır. Örneğin, bazı seyahatler öncesinde bireylere, seyahat süresince karşılaşılabilecekleri sağlık sorunları ve aşı ve bağışıklama konularında temel bilgiler ve hizmetler verilmektedir (31). Bu temel bilgi ve hizmetler, diğer durumlar için de sunulmaktadır. Bu sebeple, son 10 yıl içinde herhangi bir aşı yaptırmayanların, bağışıklama bilgi düzeyi yetersizliğinin daha yüksek olması olasıdır. Çalışmada, son 10 yıl içinde herhangi bir aşı yaptırmayanların bağışıklama ile ilgili bilgileri daha yetersizdi. Akmatov ve ark.ları, Fry ve ark.ları ile Ganczak ve ark.larının yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuç rapor edilmiştir (35-37).Bilgili ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise, yaşamın herhangi bir döneminde erişkin aşısı yaptırma ve bağışıklama ile ilgili bilgi düzeyi yeterliliği açısından fark bulunmadığı rapor edilmiştir (38).

Çalışmada, aşı ve bağışıklama ile ilgili bilgi edinme kaynağının en çok sağlık personeli olduğu saptandı. Çeşitli çalışmalarda da benzer sonuç bildirilmiştir (34, 38, 39). Aksakal ve ark.ları ile Uzuner ve ark.larının yaptıkları çalışmalarda ise, bilgi edinme kaynakları arasında en çok medya ve televizyon olduğu rapor edilmiştir (23, 32). Çalışmalardaki sonuçlardan, aşı ve bağışıklama hakkında bireyleri bilgilendirmekten sadece sağlık personelinin sorumlu olmadığı, aynı zamanda aşı ve bağışıklama hakkında bilgi vermek için medya ve televizyonun da önemli bir fırsat olarak kullanılabileceği söylenebilir.

Bireylerin aşı ile ilgili bilgileri ve aşılama kararları, aşı ve bağışıklama hakkında önceden edindikleri bilgilerden (örneğin, aşının ne olduğu, neden yapıldığı ve aşının gerekliliği konusundaki genel bilgilerden) etkilenebilmektedir. Bu bakımdan, aşılama hakkında önceden bilgi edinmeyenlerin, bağışıklama bilgi düzeylerinin yetersiz olması olasıdır. Çalışmada, önceden aşı ve bağışıklama hakkında bilgi edinmemenin, bağışıklama ile ilgili yetersiz bilgi düzeyi için önemli bir risk faktörü olduğu saptandı. Zingg ve ark.larının yaptıkları çalışmada da, benzer sonuç rapor edilmiştir (24). SOY, sağlık çıktılarına etkileyen önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (21). SOY, bireyin sağlıkla ilgili bilinçli kararlar verebilmesi için temel sağlık bilgisi edinme, işleme ve anlama yeteneğidir (20).Düşük SOY düzeyine sahip bireylerin koruyucu ve tedavi edici tıbbi önerilere zayıf uyum ve bağlılık gösterdiği belirtilmektedir (14, 21). SOY, daha düşük genel sağlık durumu, daha sık hastaneye yatış, artmış mortalite ve yüksek sağlık maliyetleri gibi istenmeyen bazı sağlık sonuçlarıyla ilişkilidir. SOY, insanların kanser taraması da dahil olmak üzere aşılama gibi önleyici faaliyetlerde bulunma isteğini de etkilemektedir (11).Bu bakımdan, bireylerin SOY düzeyleri ile bağışıklama bilgisinin pozitif ilişki göstermesi beklenebilir.Çalışmada, SOY düzeyi ile bağışıklama bilgi düzeyinin pozitif ilişki gösterdiği saptandı.Yapılan bazı çalışmalarda da, benzer sonuç bildirilmiştir (12, 40, 41).Aharon ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise, bireylerin SOY düzeyi ile bağışıklama ile ilgili bilgi düzeyinin negatif ilişki gösterdiği rapor edilmiştir (42).Pati ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise, SOY düzeyi ile bağışıklama ile ilgili bilgi düzeyi arasında fark bulunmadığı belirtilmiştir (43).Çalışmalardaki farklı sonuçlar, kullanılan ölçüm araçlarının farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Bireylerin aşılama hakkında bilgi eksikliği ve aşı ile önlenebilir hastalıklar hakkında yeterince bilgi sahibi olmaması, bireylerin aşı olma ile ilgili kararsızlığını beslemektedir (31). Bu bireyler, aşıya ulaşılabilirlikleri mümkün olduğu halde, aşılama uygulanmasına izin vermemeye yatkın olmaktadır.Bu bakımdan, bireylerin bağışıklama bilgi düzeyleri ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutumun pozitif ilişki göstermesi olasıdır. Çalışmada, bağışıklama bilgi düzeyi ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutum ve davranışlar arasında pozitif ilişki olduğu saptandı.Al-lela ve ark.ları ile Zhang ve ark.larının yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuç rapor edilmiştir (44, 45).

#### Kısıtlılıklar

Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması, araştırmanın kent ortamına genelleştirilemeyen yarı-kırsal bir toplulukta gerçekleştirilmesi önemli kısıtlılıklar olarak bulunmaktadır.Çalışmada, belirli/özel aşılarla özgü sorular dahil edilmemiştir. Bireylerin aşılama kararlarını yalnızca genel bilgilerin değil, aynı zamanda özel bilgilerin de etkilemesi olası görünmektedir. Bağışıklama bilgi düzeyi ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutumun değerlendirilmesinde standart bir ölçeğin olmaması da diğer bir kısıtlılık olarak söylenebilir.

#### 5. Sonuç ve Öneriler

Çalışmada grubundakilerin %34,03'ünün bağışıklama bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu görüldü. 65 yaş ve üzerinde olmanın, köyde yaşamanın, son 10 yıl içerisinde herhangi bir aşı yaptırmamış olmanın ve aşılama hakkında önceden bilgi edinmemenin, bağışıklama bilgi düzeyi yetersizliği için önemli risk faktörleri olduğu saptandı. Çalışmada, sağlık okuryazarlığı düzeyi ile bağışıklama bilgi düzeyinin pozitif ilişki gösterdiği saptandı. Bağışıklama bilgi düzeyi ile bağışıklama hizmetlerine karşı tutum ve davranışlar arasında pozitif ilişki olduğu saptandı.

Bağışıklama ile ilgili bilgi düzeyini etkileyen faktörlerin belirlenmesi, koruyucu hekimlik uygulamalarının en önemli adımlarından biri olan aşı uygulamalarının ve kampanyalarının etkinliğinin sürdürülebilmesi açısından önemli olabilir.

Erişkinlere yönelik aşı ile önlenebilir bulaşıcı hastalıklar hakkında farkındalığı artırmayı amaçlayan özel eğitim (yetişkin eğitimi ilkeleri göz önünde bulundurularak her zaman bilimsel verilere dayanan ancak, karşıdaki bireyi de anlamaya çalışan, bireyin inançlarına saygıyla yaklaşan, ötekileştirici, yargılayıcı olmayan) müdahaleleri uygulanabilir. Bağışıklama bilgi düzeyini arttırmak için sağlık eğitimi ve bilgilendirme hizmetleri sağlanabilir.Bilgilendirme hizmetleri bireyin mesleğini, seyahat öyküsünü, yaşadığı yeri, yaşam tarzını, daha önceki aşılama durumunu, kronik hastalık varlığını da dikkate alarak daha ayrıntılı ele alınabilir.

Ayrıca, SOY ile bağışıklama bilgisi arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklamak gerekmektedir. Bu bakımdan, SOY'un kapsamı geliştirilerek sağlık okuryazarlığı içerisine bağışıklama ile ilgili bir modülün eklendiği ya da birden fazla ölçüm aracının birlikte kullanıldığı (aşı okuryazarlığına özgü olan ve genel SOY'a özgü olan) yeni çalışmalar yapılmalıdır. Böylece, SOY'un daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlanabilir. SOY'un bu şekilde kapsamlı değerlendirilmesi, bireyler ve sağlık sistemi arasında yeni bir ilişki türü geliştirmek için önemli olabilir. Daha kapsamlı sonuçlar için benzer çalışmaların hem kırsal hem kentsel bölgeleri kapsayacak şekilde sayıca artırılması da bu konuda yararlı olabilir.

1. Riedel S, editor Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Baylor University Medical Center Proceedings; 2005: Taylor & Francis.
2. Ullmann A. Pasteur-Koch: Distinctive ways of thinking about infectious diseases. *Microbe-American Society for Microbiology*. 2007;2:383.
3. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Erişim: [https://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/). (Erişim tarihi: 09.06.2019)
4. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bulletin of the World health organization*. 2008;86:140-6.
5. Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to adult immunization. *The American journal of medicine*. 2008;121:S28-S35.
6. Toprak D, Akan H, Köksal İ, Sargın M. Erişkin aşılaması, uygulamadaki sorunlar ve çözüm önerileri, aile hekimlerinin erişkin aşılamasındaki rolü. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2018;22:166-74.
7. Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, DeHart MP, Stokley S, Halsey NA. Factors associated with refusal of childhood vaccines among parents of school-aged children: a case-control study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2005;159:470-6.
8. Ropeik D. How society should respond to the risk of vaccine rejection. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9:1815-8.
9. Sadaf A, Richards JL, Glanz J, Salmon DA, Omer SB. A systematic review of interventions for reducing parental vaccine refusal and vaccine hesitancy. *Vaccine*. 2013;31:4293-304.
10. Patel H, Jevé YB, Sherman SM, Moss EL. Knowledge of human papillomavirus and the human papillomavirus vaccine in European adolescents: a systematic review. *Sex Transm Infect*. 2016;92:474-9.
11. Lorini C, Santomauro F, Donzellini M, Capocchi L, Bechini A, Boccalini S, et al. Health literacy and vaccination: A systematic review. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2018;14:478-88.
12. Wilson FL, Baker LM, Nordstrom CK, Legwand C. Using the teach-back and Orem's Self-care Deficit Nursing theory to increase childhood immunization communication among low-income mothers. *Issues in comprehensive pediatric nursing*. 2008;31:7-22.
13. Castro-Sánchez E, Chang PW, Vila-Candel R, Escobedo AA, Holmes AH. Health literacy and infectious diseases: why does it matter? *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;43:103-10.
14. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Viera A, Crotty K, et al. Health literacy interventions and outcomes: an updated systematic review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011;199:941.
15. Türkiye İstatistik Kurumu. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları. Erişim: <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=95&locale=tr>. (Erişim tarihi: 14.06.2019)
16. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi-2 (Çok değişkenli analizler). Yenilenmiş 5. Baskı, ETAM A.Ş.: Matbaa Tesisleri, Kaan Kitapevi, Eskişehir, 2004; 324-54.
17. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *European journal of public health*. 2015;25:1053-8.
18. GO E, Aygar H, Isiktekin B. Health literacy scale-European union. *Int. Res. J. Medical Sci*. 2018;6:1-7.
19. Tanrıöver MD, Yıldırım H, Ready ND, Çakır B, Akalın E. Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması. *Sağlık-Sen Yayınları*. 2014;25:55.
20. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health promotion international*. 2000;15:259-67.
21. Porr C, Drummond J, Richter S. Health literacy as an empowerment tool for low-income mothers. *Family & Community Health*. 2006;29:328-35.
22. İneli BU. "18 Yaş Üstü Erişkinlerin, Erişkin Aşılı Konusundaki Bilgi, Tutum Ve Görüşleri İle AşıYaptırma Oranlarının Değerlendirilmesi". Uzmanlık Tezi, Antalya; 2016.
23. Baran Aksakal FN, Kocak C, Ugras Dikmen A, Altun B, Buyukdemirci E. Investigation of Knowledge, Attitudes and Behaviors Related To Adult Vaccination of People Over 18 Years Old Who Apply To Family Health Centers in Ankara. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 2018;23:124-34.
24. Zingg A, Siegrist M. Measuring people's knowledge about vaccination: developing a one-dimensional scale. *Vaccine*. 2012;30:3771-7.
25. Awadh AI, Hassali MA, Al-lela OQ, Bux SH, Elkalmi RM, Hadi H. Immunization knowledge and practice among Malaysian parents: a questionnaire development and pilot-testing. *BMC public health*. 2014;14:1107.
26. Ritvo P, Irvine J, Klar N, Wilson K, Brown L, Bremner KE, et al. A Canadian national survey of attitudes and knowledge regarding preventive vaccines. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines*. 2003;1:3.
27. Park B, Choi KS, Lee H-Y, Kwak M-S, Jun JK, Park E-C. Determinants of suboptimal hepatitis B vaccine uptake among men in the Republic of Korea: where should our efforts be focused: results from cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2013;13:218.
28. Viswanath K, Breen N, Meissner H, Moser RP, Hesse B, Steele WR, et al. Cancer knowledge and disparities in the information age. *Journal of health communication*. 2006;11:1-17.
29. Marazienė D, Klumbienė J, Tomkevičiūtė J, Misevičienė I. Sources and reasons for seeking health information by Lithuanian adults. *Medicina*. 2012;48:55.
30. Tan L. Adult vaccination: now is the time to realize an unfulfilled potential. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11:2158-66.
31. Ulusal Aşı Çalıştayı, Çalıştay Raporu. Ankara, 24-26 Mart 2016. Erişim: <http://www.enfeksiyon.org.tr/2-calistayrapor.pdf>. (Erişim Tarihi:07.08.2019).
32. Uzuner A, Arabacı Ş, Yüceel Aİ, Kocatürk AC, Kaynar E, Khan A. Knowledge, Attitude and Behaviors of Adults About Adulthood Immunization. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 12:215-25.
33. Bal H, Börekçi G. Mersin ilindeki bir aile sağlığı merkezine kayıtlı altmış beş yaş ve üstü bireylerin erişkin aşılamaları ve etkileyen faktörler. 2016.
34. Coşkun FO, Sargın M. Aile hekimliği polikliniğine başvuran 65 yaş ve üstü kişilerde aşılanma sıklığı ve farkındalığı. *Ankara Medical Journal*. 2018;18:1-13.
35. Akmatov MK, Rübsamen N, Deyneko IV, Karch A, Mikolajczyk RT. Poor knowledge of vaccination recommendations and negative attitudes towards vaccinations are independently associated with poor vaccination uptake among adults—findings of a population-based panel study in Lower Saxony, Germany. *Vaccine*. 2018;36:2417-26.
36. Fry CA, Silverman EP, Miller S. Addressing Pneumococcal Vaccine Uptake Disparities among African-American Adults in the United States. *Public Health Nursing*. 2016;33:277-82.
37. Ganczak M, Dmytrzyk-Daniłow G, Korzeń M, Szych Z. A cross-sectional serosurvey on hepatitis B vaccination uptake among adult patients from GP practices in a region of South-West Poland. *BMC Public Health*. 2015;15:1060.
38. Bilgili P, Çakmak T, Aşık Z. Knowledges, attitudes and behaviours of adults about adult vaccines. *Turkish Journal of Family Practice*. 2013;17:113-8.
39. Skowronski DM, Pielak K, Remple VP, Halperin BA, Patrick DM, Naus M, et al. Adult tetanus, diphtheria and pertussis immunization: knowledge, beliefs, behavior and anticipated uptake. *Vaccine*. 2004;23:353-61.
40. Smith SG, Forster AS, Kobayashi LC. Predictors of human papillomavirus awareness and knowledge in 2013: The importance of health literacy. *American journal of preventive medicine*. 2015;49:e5-e7.
41. White S, Chen J, Atchison R. Relationship of preventive health practices and health literacy: a national study. *American journal of health behavior*. 2008;32:227-42.
42. Aharon AA, Nehama H, Rishpon S, Baron-Epel O. Parents with high levels of communicative and critical health literacy are less likely to vaccinate their children. *Patient education and counseling*. 2017;100:768-75.
43. Pati S, Feemster KA, Mohamad Z, Fiks A, Grundmeier R, Cnaan A. Maternal health literacy and late initiation of immunizations among an inner-city birth cohort. *Maternal and child health journal*. 2011;15:386-94.
44. Al-lela OQB, Bahari MB, Al-abbassi MG, Basher AY. Development of a questionnaire on knowledge, attitude and practice about immunization among Iraqi parents. *Journal of Public Health*. 2011;19:497-503.
45. Zhang X, Wang L, Zhu X, Wang K. Knowledge, attitude and practice survey on immunization service delivery in Guangxi and Gansu, China. *Social science & medicine*. 1999;49:1125-7.

# Nötrofil-Lenfosit Oranı Vasküler Behçet Hastalığı için Yeni Bir Belirteç Olabilir mi?

May Neutrophil-Lymphocyte Ratio Be A New Marker for Vascular Behcet Disease?

<sup>1</sup>Nazife Şule Yaşar Bilge , <sup>2</sup>Muzaffer Bilgin , <sup>1</sup>Timuçin Kaşifoğlu 

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,  
Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir,  
Türkiye  
<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,  
Biyostatistik Anabilim Dalı,  
Eskişehir,  
Türkiye

## Özet

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ve tipik cilt lezyonları ile bilinen sistemik bir vaskülitir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) inflamasyon göstergesi olarak kullanılması araştırılan bir belirteçtir ve özellikle sub-klinik inflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı vasküler ve mukokutanöz tutulumu olan Behçet hastalarında NLO'nun değerlendirilmesi ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya tromboz öyküsü olan 20 Behçet hastası (Grup 1), mukokutanöz tutulumu olan 20 Behçet hastası (Grup 2) ve 20 sağlıklı gönüllü (Grup 3) dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif incelendi, tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak NLO aritmetik olarak hesaplandı. Yaş ve cinsiyet dağılımı gruplar arası fark göstermemekteydi (p: 0,416 ve p:0,442, sırasıyla). Tam kan sayımı parametreleri değerlendirildiğinde Grup 1'in hemoglobin değeri en düşük, lökosit ve mutlak nötrofil değerleri en yüksekti (p:0,045, p:0,033 ve p:0,003, sırasıyla). Grup 1'in NLO'nun diğer iki gruba göre yüksek olduğu, Grup 2 ve 3 arasında fark olmadığı saptandı. (p:0,016; çoklu analizde 1 vs 2; p:0,009, 1 vs 3; p:0,018, 1 vs 3; p:0,807). Grup 1'de NLO ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde korelasyon saptanmadı (aktivite için: r: -0,212, p: 0,370 ve şiddet için r: -0,223, p: 0,344, sırasıyla). C-RP ile NLO korelasyonu sadece Grup 1'de saptandı (r: 0,634, p: 0,03) hiçbir grupta ESH ile NLO korelasyonu saptanmadı (p>0,05). Sonuç olarak, NLO'nun trombozlu olan Behçet hastalarında mukokutanöz tutulumlu olanlara veya sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu gösterdik. NLO, Behçet hastalığı gibi spesifik bir laboratuvar göstergesi olmayan durumlarda artmış inflamasyonu veya hastalık aktivitesini değerlendirmede faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, nötrofil-lenfosit oranı, vasküler tutulum, hastalık aktivitesi

## Abstract

Behcet disease is a system icvas culitis characterize dbyre current oral andgenitalul ceration, uveitisand cutaneouslesions. Neutrophil-lymphocyteratio (NLR) is a new marker investigatedforindi catingin flammation. Ouraim in this study was to evaluate NLR in Behcet patients with vascularand mucocutaneusin volvementand to compare with healthy controls. This study included 20 Behcet patient swith thrombosis (Group 1), 20 Behcet patients with mucocutaneusin volvement (Group 2) and 20 healthy subjects (Group 3). Then eutrophiland lymphocytecounts of the patients in hemograms were used to calculate NLR. Ageand sex distribution did not showany difference among groups (p: 0.416and p:0.442, respectively). Hemoglobin levels was lowe stand leucocyte andabsolute neutrophil counts were highest in Group 1 (p:0.045,p:0.033 ve p:0.003, respectively). NLR washigher in Group 1than Group 2 and 3 (p:0.016; multi analysis results: 1 vs 2; p:0.009, 1 vs 3; p:0.018, 1 vs 3; p:0.807). NLR anddi sease activityands everity did not show correlation in Group 1 (foractivity: r:-0.212, p: 0.370 andforseverity r: -0.223, p: 0.344, respectively). The correlation between NLR and C-RP wasonly signifi cant in Group 1 (r: 0.634, p: 0.03)but ESR did not showcorrelation in anygroup (p>0.05).Inconclusion, NLR washigher in Behcet patients with thrombosis than Behcet patients with mucocutaneusin volvementand control group. NLR may be useful in situations with outany specific marker to determinein crease dinflammation or disease activitysuch as Behcet disease.

**Keywords:** Behcet disease, neutrophil-lymphocyteratio, vascularin volvement, disease activity

**Correspondence:** Nazife Şule YAŞAR- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: suleyasar@yahoo.com  
**Received:** 11.05.2020  
**Accepted:** 15.06.2020  
**Online published:** 23.06.2020

Cite this article as:

Yaşar Bilge NS, Bilgin M, Kaşifoğlu T. May Neutrophil-Lymphocyte Ratio Be A New Marker for Vascular Behcet Disease?, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1):20-25 Doi:10.20515/otd.705037

## 1. Giriş

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ve tipik cilt lezyonları ile karakterize sistemik bir vaskülitir. Ancak derin ventrombozu, serebral sinüs trombozu ve pulmoner arter anevrizması gibi diğer vasküler tutulum şekilleri mortalite ve morbiditeye katkısı olan önemli bulgulardır (1).

BH'da hastalık aktivitesini gösteren özel bir laboratuvar testi yoktur. Ancak, interlökin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , trombomodulin, e-selektin, vasküler- endotelial büyüme faktörü (VEGF), total homosistein,  $\alpha$ -1 antitripsin,  $\alpha$ -2 makroglobulinin kullanılabilmesi yönünde çalışmalar vardır (2).

Son yıllarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) inflamasyonun göstergesi olarak kullanılan bir markerdir. Genellikle sub-klinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon durumunda nötrofil ve trombosit sayıları artarken lenfosit sayıları azalır (3). Yapılan çalışmalarda NLO'nun morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır. NLO diyabet, hipertansiyon, otoinflamatuvar hastalık ve malignitele- rde inflamasyonun şiddetini göstermede kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli romatolojik hastalıklarda da NLO çalışılmış olup lupus nefritinde, romatoid artrit (RA) ve ankilozanspondilitte (AS) hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3-5).

Bu çalışmada amacımız vasküler ve mukokutanöz tutulumu olan Behçet hastalarında NLO'nun değerlendirilmesi ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Uluslararası Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre (6) BH tanısı almış 40 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü dahil (Grup 3) edildi. BH'ların 20'sinin tromboz öyküsü vardı (Grup 1), 20'sinin de mukokutanöz tutulumu vardı (Grup 2).

Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hemoglobin, lökosit ve platelet değerleri kaydedildi. Mukokutanöz tutulumu olan hastaların son kontroldeki tam kan sayımlarından, trombozu olan hastaların ise atak dönemindeki tam kan sayımlarından mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit değerlerinin birbirine bölünmesi ile NLO aritmetik olarak hesaplandı. Bilindiği kadarıyla NLO için spesifik bir referans aralığı mevcut değildir.

Behçet hastalığı aktivite ve şiddeti BD Current Activity Form (BDCAF) ile değerlendirildi (7) ve NLO ile korelasyonuna bakıldı. BDCAF için hastalar klinik olarak değerlendirildi ve skoru 2 ve üzerinde olan hastalar aktif olarak kabul edildi (8). Cinsiyet, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (C-RP) ile NLO ilişkisi değerlendirildi. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylandı.

## İstatistik

Sürekli veriler Ortalama  $\pm$  Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için p<0.05 değeri kriter kabul edilmiştir.

### 3. Sonuçlar

Tromboz öyküsü olan BH grubunda (Grup 1) yaş ortalaması 43,55±8,31, mukokutanöz tutulumu olan BH'larında (Grup 2) yaş ortalaması 46,85±9,43 ve kontrol grubunun yaş ortalaması (Grup 3) 41,65±6,54 yıl idi; gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p:0,416).

Grup 1'de hastalık süresi 14,90±8,69 ay iken Grup 2'de hastalık süresi 11,30±8,80 ay idi; gruplar arası fark yoktu (p: 0,201). Her 3 grubun kadın/erkek oranları benzerdi (9/11; 12/8; 14/6; p:0,442). Hastaların ortalama yaş, cinsiyet dağılımı ve hastalık süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların ortalama yaş, cinsiyet dağılımı ve hastalık süreleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş (mean±std sapma)(yıl)	43,55 ± 8,31	46,85 ± 9,43	41,65 ± 6,54	0,416
Hastalık süresi (mean±std sapma)(ay)	14,90 ± 8,69	11,30 ± 8,80	-	0,201
Cinsiyet	Kadın [n (%)]	12 (% 60.0)	14 (% 70.0)	0,442
	Erkek [n(%)]	9 (% 45.0)	6 (% 30.0)	

Gruplar arası tam kan sayımı değerleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (C-RP) değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama hemoglobin değeri (12,96±1,30 mg/dL), Grup 2 (14,06±1,60) ve Grup 3'ten (13,81±1,35) düşüktü (p:0,045). Grup 3'ün lökosit (7,00±1,69x10<sup>3</sup> u/L) ve mutlak nötrofil sayısı (4,03±1,36x10<sup>3</sup>u/L),

Grup 1 (8,78±2,47x10<sup>3</sup> u/L, 5,95±2,36 x10<sup>3</sup> u/L) ve Grup 2'den (8,42±2,39x10<sup>3</sup> u/L, 4,70±1,25x10<sup>3</sup> u/L) düşüktü (p:0,033 ve p:0,003,sırasıyla). Mutlak lenfosit, trombosit, ESH ve C-RP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası bir fark saptanmadı (sırasıyla p:0,713, p:0,849, p:0,107 ve p:0,056) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Grupların hematolojik parametrelerinin ve ESH, C-RP değerlerinin ortalaması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p	Çoklu Analiz
Hemoglobin (mg/dL)	12,96±1,30	14,06±1,60	13,81±1,35	0,045	1vs2: 0,017 1vs3: 0,025 2vs3: 0,051
Lökosit (x10 <sup>3</sup> u/L)	8,78±2,47	8,42±2,39	7,00±1,69	0,033	1vs2: 0,051 1vs3: 0,017 2vs3: 0,025
ANS (x10 <sup>3</sup> u/L)	5,95±2,36	4,70±1,25	4,03±1,36	0,003	1vs2: 0,025 1vs3: 0,017 2vs3: 0,050
ALS (x10 <sup>3</sup> u/L)	2,03±0,63	2,16±0,43	2,20±0,90	0,713	-
Trombosit (x10 <sup>3</sup> u/L)	261,05±68,05	250,25±70,05	260,40±62,47	0,849	-
ESH (mm/sa)	28,35±25,25	17,80±15,72	16,90±12,62	0,107	-
C-RP (mg/dl)	3,52±6,34	1,07±0,96	0,96±0,66	0,056	-

ANS: absölnötrofil sayısı, ALS: absölü lenfosit sayısı, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, C-RP: C-reaktif protein

Grupların NLO değerlendirildiğinde Grup 1'in 3,45±2,86 [2,54(2,04-4,29)], Grup 2'nin 2,04±0,99 [1,80(1,36-2,55)] ve Grup 3'ün 2,04±0,083 [1,90(1,58-2,66)] olarak saptandı. Grup 1'in NLO'nun diğer iki gruba göre

yüksek olduğu, Grup 2 ve 3 arasında fark olmadığı saptandı. (p:0,016; çoklu analizde 1 vs 2 p:0,009, 1 vs 3 p:0,018, 1 vs 3 p:0,807) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Grupların NLO'nun karşılaştırılması

	Grup			p	Çoklu analiz
	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
	mean ± standart sapma (Q1-Q3)				
NLO	3,45±2,86 [2,54(2,04-4,29)]	2,04±0,99 [1,80(1,36-2,55)]	2,04±0,083 [1,90(1,58-2,66)]	0,016	1vs2: 0,009 1vs3: 0,018 1vs3: 0,807

### 4. Tartışma

Trombozu olan hasta grubunda (Grup 1) NLO ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde korelasyon saptanmadı (aktivite için: r:-0,212, p: 0,370 ve şiddet için r: -0,223, p: 0,344, sırasıyla). NLO ile Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ESH ve C-RP değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde Grup 1'de ESH için: r:0,358, p:0,122 ve C-RP için r:0,634, p:0,03, Grup 2'de ESH için: r:-0,214, p:0,365 ve C-RP için r:-0,067, p:0,779.

NLO'nun kadın-erkek cinsiyet arasındaki farkı değerlendirildiğinde 3 grupta da fark olmadığı saptandı (p:0,448, p:0,554 ve p:0,082, sırasıyla).

Çalışmamızda NLO'nun trombozu olan Behçet hastalarında mukokutanöz tutulumu veya sağlıklı kontrolere göre artmış olduğunu gösterdik. Ancak NLO ile hastalık aktivite ve şiddeti, cinsiyet, ESH arasında bir ilişki saptanmadı. Trombozu olan hastalarda ise C-RP ile korelasyon saptandı. Hammad ve ark tarafından yapılan 23 hastalık bir çalışmada vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında (n:6) yüksek NLO saptanmış ancak hasta sayısının az olması bunu istatistiksel anlama kavuşturmamıştır (9). Bizim çalışmamızda 20 kişiden oluşan vaskülit tutulumlu Behçet hastalarında NLO, mukokutanöz tutulumlu Behçet hastalarından ve kontrol grubundan yüksek saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.



Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, çalışmamıza benzer şekilde BDCAF ile hastalık aktivitesi hesaplanıp hastalık aktivitesi ile NLO arasında ilişki saptanmışken biz çalışmamızda bu ilişkiyi gösteremedik (10). Bu durum hasta sayımızın nispeten az olmasından kaynaklanabilir. Benzer şekilde Nazik ve ark tarafından yapılan çalışmada da klinik olarak aktif olduğu saptanan hastaların NLO'larının daha yüksek olduğu saptanmıştır (11). Yolbas ve ark tarafından yapılan çalışmada ise nöro-BH'da ve aktif hastalığı olanlarda diğerlerine göre daha yüksek NLO değerleri saptanmıştır (12). Akkurt ve ark tarafından yapılan çalışmada da üveiti olan BH değerlendirilmiş ve aktif hastalığı olanlarda NLO'nun yüksek olduğu saptanmıştır (13).

Ying ve ark tarafından Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada (10), ESH ve yüksek duyarlılık-C-RP ile NLO arasında korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise vasküler tutulumu olan hasta grubunda C-RP ile NLO arasında korelasyon saptandı. İnflamasyon sürecinde hızlı artış gösteren bir akut faz reaktanı olan C-RP ile NLO arasında ilişki saptanmış olması NLO'nun bir aktivite göstergesi olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ancak biz ESH ile NLO arasında bir ilişki saptayamadık, ESH'nin daha uzun sürede yükselmesi ve NLO'nun hastalık aktivitesi ile de korelasyon gösterememiş olması bunu açıklayabilir.

Cinsiyet ile NLO arasında her 3 grupta da ilişki saptanmadı, bu da daha önce farklı hasta gruplarında yapılan çalışma sonuçlarına benzerdi (8,14).

Çalışmamızda NLO'nun trombozu olan Behçet hastalarında mukokutanöz tutulumlu veya sağlıklı kontrollerine göre artmış olduğunu gösterdik. Ancak NLO ile hastalık aktivite ve şiddeti arasında bir ilişki saptamadık. Bunun önemli bir nedeni hasta sayısının az olması olabilir. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır, bunlar; hasta sayısının az olması, retrospektif tasarımı, takip süreleri

sonucunda NLO değişiminin çalışılmış olmamasıdır. Özetle, NLO, kolay hesaplanabilir bir inflamatuvar belirteçtir; ancak hangi durumlarda nasıl kullanılacağı konusunda hala soru işaretleri vardır. Önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi Behçet hastalığı gibi spesifik bir laboratuvar göstergesi olmayan durumlarda artmış inflamasyon veya hastalık aktivitesini değerlendirmede faydalı olabilir (15). Behçet hastalarında yüksek çıkması halinde vasküler sorunlar açısından değerlendirme yapılabilir, ancak klinik pratikte kullanımı için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, et al. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:107-19
2. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, et al. Neutrophil/lymphocyteratio and mean platelet volume in Behçet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:3045-50
3. Zeb A, Khurshid S, Bano S, et al. The Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Markers of Disease Activity in Ankylosing-Spondylitis. *Cureus.* 2019;29;11:e6025.
4. Bilen Y, Cankaya E, Bilen N, et al. Increased neutrophil to lymphocyteratio (NLR) is a sign of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2015, 30:435-40.
5. Fu H, Qin B, Hu Z, et al.: Neutrophil-and platelet-to-lymphocyteratio are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2015; 61:269-73
6. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study-Group for Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80
7. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:728-33
8. Neves FD, Caldas CAM, Medeiros DMD et al. Cross cultural adaptation of simplified version (s) of Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) and comparison between two different instruments with Brazilian versions for valuating Behçet's Disease Activity: BR-BDCAF and BR-BDCAF (s). *Rev Bras Reumatol.* 2009;49:20-31
9. Hammad M, Shehata OZ, Abdel-Latif SM, et al. Neutrophil/lymphocyteratio and platelet/lymphocyteratio in Behçet's disease: which and when to use? *Clin Rheumatol.* 2018 ;37:2811-17.
10. YingJiang, MingcuiZang, ShanshanLi. Serum PLR and LMR in Behçet's disease: Can they show the disease-activity? *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6981
11. Nazik H, Nazik S, Çoban FG. The Importance of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Active Behçet Disease. *Bozok Med J* 2016;6:33-6.
12. Yolbas S, Yıldırım A, Gozel N, et al. Hematological Indices May Be Useful in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and in Determining Disease Activity in Behçet's Disease. *Med Princ Pract.* 2016;25:510-16.
13. Akkurt ZM, Türkçü FM, Uçmak D et al.. Behçet Hastalığında Artmış Nötrofil / Lenfosit Oranı. *KÜ Tıp Fak Derg.* 2014; 16: 4-11.
14. Zunni Z, Qisheng S, Liqian Z, et al. Diagnostic value of hemoglobin and neutrophil-to-lymphocyteratio in Behçet Disease Medicine (Baltimore) 2019; 98(52).
15. Acikgoz N. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Behçet Disease. *Angiology* 2016;67:297.

# Yaşlı Bireylerde Üst Ekstremitte Fonksiyonları ile Denge Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Investigation of the Relationship Between Upper Extremity Functions and Balance in Elderly Individuals

<sup>1</sup>Elmas Doğan , <sup>1</sup>Buket Büyükturan , <sup>1</sup>Caner Karartı , <sup>1</sup>Öznur Büyükturan 

<sup>1</sup>Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Kırşehir, Türkiye

## Özet

Yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonlarını ve dengeyi ayrı ayrı inceleyen birçok çalışma bulunmasına rağmen, üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın amacı yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu çalışmaya yaşları 65 ve üzeri olan 80 yaşlı birey dahil edilmiştir. Bireylerin üst ekstremitte fonksiyonlarını değerlendirmek için Jamar El Dinamometresi, 9 Delikli Peg Testi ve Purdue Pegboard testi kullanılmıştır. Bireylerin dengelerini değerlendirmek için Berg Denge Ölçeği, Tinetti Denge ve Yürüme Testi, Biodex Denge Sistemi ve Tek Ayak Üzerinde Durma Testi kullanılmıştır. Bireylerin Jamar El Dinamometresi, 9 Delikli Peg Testi ve Purdue Pegboard testi ile Berg Denge Ölçeği, Tinetti Denge ve Yürüme Testi, Biodex Denge Sistemi ve Tek Ayak Üzerinde Durma Testi aralarında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu çalışmanın sonunda üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonları ile ilgili kavrama kuvvetini, el becerilerini arttıran yaklaşımların bozulan denge ve buna bağlı günlük yaşam aktivitelerinde yaşanan sorunlar için yararlı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlı, denge, el fonksiyonları, yürüme

## Abstract

Al though there are many studies separately in elderly individuals, studying the relationship between upper extremity functions and balance have been found to be insufficient. The aim of this study was to investigate the relationship between upper extremity function and balance in elderly individuals. Eighty elderly individuals aged 65 and over were included in this study. Upper extremity functions were evaluated by Jamar Hand Dynamometer, Nine Hole Peg Test, Purdue Pegboard Test and Jebsen Taylor Hand Function Test; balance was evaluated by Berg Balance Scale, Tinetti Balance and Gait Assessment Tool, Standing Balance on One Leg Test and Biodex Balance System. There was a significant relationship between Jamar hand dynamometer, Nine Hole Peg Test and Purdue Pegboard Test, Berg Balance Scale, Tinetti Balance and Walking Test, Biodex Balance System (BDS) and Standing On One Foot Test of elderly individuals ( $p<0.05$ ). As a result of this study, it was found that there was a relationship between upper extremity function and balance. We think that rehabilitative approaches regarding upper extremity functions in elderly individuals will be beneficial for impaired balance and related problems in daily living activities.

**Keywords:** Elderly, balance, hand functions, walking

**Correspondence:** Buket BÜYÜKTURAN- Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Kırşehir, Turkey.  
e-mail: fztkaya04@hotmail.com  
**Received:** 28.04.2020  
**Accepted:** 06.07.2020  
**Online published:** 06.07.2020

## Cite this article as:

Doğan E, Büyükturan B, Karartı C, Büyükturan Ö, Investigation of the Relationship Between Upper Extremity Functions and Balance in Elderly Individuals, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1):26-35 Doi: 10.20515/otd.728111

## 1. Giriş

Üst ekstremitte fonksiyonları günlük yaşam aktivitelerinde önemli bir rol oynar ve bağımsızlık ölçütünün önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir (1). Yaşın artmasıyla birlikte meydana gelen duyu-motor algısıyla ilgili bozukluklar üst ekstremitte fonksiyonlarını etkileyebilir ve bu durum yaşlı bireylerin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlıklarını kaybetmesine neden olabilmektedir (2).

Dengeyi korumak, bireylerin günlük işlerini düşmeksizin yerine getirebilmelerinde temel teşkil etmektedir (3). Yaşlanma ile dengeyi etkileyen merkezi sinir sisteminde birtakım değişikliklerin meydana gelmesiyle birçok yaşlı bireyde, bağımsız hareket kabiliyeti kısıtlanmakta ve denge kaybı görülmektedir (4,5). Toplum içinde yaşayan 65-69 yaş aralığındaki bireylerin %13'ünde, 85 yaş ve üzerindeki ise %46'sından fazlasında denge bozulduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (6).

Literatürde üst ekstremitte fonksiyonlarını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kavrama kuvvetinde yaş ile birlikte azalmanın, kuvvet veya beceri gerektiren ya da her ikisini de gerektiren görevlerdeki fonksiyonel performansın azalmasıyla pozitif bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca, kavrama kuvveti ile diğer kas gruplarının kuvveti arasında bir ilişki olduğu, bu da kavrama kuvvetinin yaşlı insanların genel kassal performansını yansıtmak için güvenilir bir parametre olduğunu göstermektedir (8). Yapılan çalışmalarda kavrama kuvveti ile yaş arasında yüksek bir korelasyon olduğu ve artan yaş ile birlikte kavrama kuvvetinin azaldığı gözlenmiştir (9, 10).

Literatürde yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonlarını ve dengeyi ayrı ayrı inceleyen birçok çalışma bulunmasına rağmen, üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yetersiz olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın amacı yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## 2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Ahi Evran Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu'nda yapılmış ve 65 yaş ve üzeri 80 yaşlı birey değerlendirilerek tamamlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 65 yaş ve üzeri olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, iletişim için yeterli bilişsel fonksiyona sahip olmak (Mini Mental Durum Testi puanının 24 ve üzeri olması), yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı olmamak, yardımsız en az 90 saniye ayakta durabilmek olarak belirlenmiştir. Mobilizasyonu kısıtlayacak derecede görme kaybı, ileri derecede işitme kaybı, mental retardasyon, alt veya üst ekstremitte amputasyonu, yardımcı yürüme cihazı kullanımı, ciddi muskuloskeletal problem varlığı, dengeyi olumsuz etkileyecek santral sinir sistemi patolojisi, vestibüler patoloji tanısı, orta ve ileri derecede kardiyovasküler hastalığı olan bireyler ise çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma "Helsinki Deklarasyonu" ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur (karar no: 2018-06/65). Ayrıca çalışmaya katılan tüm bireyler çalışmanın amacını ve içeriğini kapsayan yazılı bir aydınlatılmış onam ile bilgilendirilmişler ve gönüllü olduklarını onam formunu imzalayarak belirtmişlerdir.

## Değerlendirmeler

### Demografik bilgiler

Çalışmaya katılan bireylerin yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kütle indeksi kaydedilmiştir.

### Üst Ekstremitte Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Bireylerin üst ekstremitelerini değerlendirmek için Jamar El Dinamometresi, 9 Delikli Peg Testi ve Purdue Pegboard Testi kullanılmıştır. Jamar El Dinamometresi ile kavrama kuvveti, 9 Delikli Peg Testi ve Purdue Pegboard Testleri ile el becerileri değerlendirilmiştir.

### Kavrama Kuvveti

Kavrama kuvveti, dominant ve non dominant el için Jamar El Dinamometresi kullanılarak değerlendirilmiştir. İşlem öncesi bireyler oturur pozisyonda, omuz adduksiyonda ve nötral pozisyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda, ön kol ve el bileği nötral pozisyonda olacak şekilde pozisyonlanmıştır (11).

Bireylerden pozisyonlarını korumaları ve dinamometriyi olabildiğince kuvvetli bir şekilde sıkıp bırakmaları istenmiştir. Ölçüm 30 saniye aralıklarla bilateral olarak 3'er kez tekrarlanmıştır. Çıkan sonuçların ortalaması alınıp kilogram olarak kaydedilmiştir (9, 12).

#### *Purdue Pegboard Testi*

Parmak ucu becerisi ve el koordinasyonu hem tek taraflı hem de iki taraflı ince el becerisini ölçmeye yarayan Purdue Pegboard Testi (PPBT) ile değerlendirilmiştir (13). Test; çiviler, pullar ve delikli tahta düzeneğinden oluşmaktadır. Tahtada her iki tarafta 25 delikli iki paralel sıra bulunmaktadır. Çiviler ve pullar ise tahtanın üstünde ayrılan boşluklarda yer almaktadır. Test, 4 ana alt test ve üç alt testin toplamıyla oluşturulan yeni bir test sonucu olmak üzere 5 bölümden oluşmaktadır. Bunlar; dominant el (PPBT 1), non-dominant el (PPBT 2), her iki el (PPBT 3) ve dominant + non-dominant + her iki elin (PPBT 4) birlikte değerlendirildiği 4 ana alt test ve tüm aktiviteyi birlikte yapıldığı ek bir alt testten (PPBT 5) oluşmaktadır. Test düzeneği, bireyin kolayca ulaşabileceği şekilde hemen önüne ve rahatça oturabildiği yükseklikte bir masaya yerleştirilmiştir. İlk üç testte 30 saniye içinde maksimum sayıda çiviye, önce dominant el ile sonra non-dominant el ve son olarak her iki el ile eş zamanlı olarak yukarıdan aşağıya takmaları istenmiştir. Son alt test ise her iki eli kullanarak 60 saniyede çivileri ve pulları birleştirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Dördüncü test ayrı bir test olmayıp ilk üç bölümün puanlarının toplanmasıyla elde edilmiştir (14,15).

#### *9 Delikli Peg Testi*

İnce parmak becerisini değerlendirmek için el beceri testi olan 9 Delikli Peg Testi (9-DPT) kullanılmıştır (16). Test, 9 delikli bir platform ve 9 çubuktan oluşmaktadır. Platform, doğrudan bireylerin önüne yerleştirilerek çubuklar bireylerin dominant el tarafında, delikler dominant olmayan el tarafında olacak şekilde ayarlanmıştır. Bireylere test kuralları anlatıldıktan sonra uygulamadan önce bireylere pratik için fırsat verilmiştir. Bireylerden çubukları tahtaya olabildiğince hızlı takmaları istenmiştir. Test sonuçları, bireylerin ilk çubuğa dokunduğu andan son çubuğun platforma takıldığı ana kadar süre kronometre ile ölçülerek kaydedilmiştir. Daha sonra aynı elle 9 çubuğu sırasıyla tek tek çıkarmaları istenmiş ve çıkarma süresi kaydedilmiştir. Test, aynı yöntem kullanılarak dominant olmayan el için; platform ise bu sefer dominant olmayan elin önünde olacak şekilde döndürülerek uygulanmıştır (16,17).

#### **Dengenin Değerlendirilmesi**

Bireylerin dengelerini değerlendirmek için Berg Denge Ölçeği, Tinetti Denge ve Yürüme Testi, Tek Ayak Üzerinde Durma Testi ve Biodex Denge Sistemi kullanılmıştır.

#### *Berg Denge Ölçeği*

Berg Denge Ölçeği (BDÖ), yaşlı popülasyonda denge performansını fonksiyonel olarak değerlendiren en temel testlerden biridir. Ölçek günlük yaşamda sıklıkla kullanılan 14 fonksiyonel aktiviteden (otururken ayağa kalkma, desteksiz ayakta durma, desteksiz oturma, ayakta iken oturma, transfer, gözler kapalı ayakta durma, bacaklar birleşikken ayakta durma, ayakta iken öne uzanma, yerden cisim alma, arkaya dönerek bakma, 360 derece dönme, sağlam taraf iskemle üzerinde durma, bir ayak önde durma ve tek ayak üstündedurma) oluşmaktadır. Aktiviteler 0-4 arası puanlanmaktadır. Bireyin aktiviteyi yapamaması durumunda 0 puan, bağımsız bir şekilde yapması durumunda 4 puan verilmektedir. Düşük puanlar bozuk dengeyi göstermektedir. En yüksek puan 56 olup 0-20 puan denge bozukluğunu, 21-40 puan kabul edilebilir bir denge varlığını, 41-56 puan iyi bir denge varlığını göstermektedir. Teste başlamadan önce aktiviteler tek tek bireye gösterilerek anlatılmıştır.

Aktiviteler arasında bireylere gerek duyulduğunda dinlenmeleri için fırsat verilmiştir. Bireylerin güvenli bir şekilde aktiviteleri tamamlayabilmeleri için tüm test boyunca araştırmacı tarafından gözlenmiştir. Berg Denge Ölçeği, testi oluşturan 14 farklı aktivitenin yaşlı bireylere sırasıyla yaptırılmasıyla tamamlanmıştır. Her bir aktiviteden alınan puanlar toplanarak toplam test puanı hesaplanmıştır (18).

#### *Tinetti Denge ve Yürüme Testi*

Tinetti denge ve yürüme testi (TDYT), denge ve yürüme ile ilgili aktiviteleri içeren iki bölümden oluşmaktadır. Her aktivite için ayrı puanlama ve değerlendirme kriteri mevcuttur. İlk 9 maddelik kısım denge ile ilgili, sonraki 7 maddelik kısım ise yürüme ile ilgili aktiviteleri içermektedir. İlk olarak denge ile ilgili aktiviteleri içeren birinci bölüm, daha sonra yürüme ile ilgili aktiviteleri içeren ikinci bölüm parametreleri sırasıyla yaşlı bireylere yaptırılmış ve aldıkları puanlar kaydedilmiştir. Testten alınabilecek en yüksek puan 28'dir. Düşük puanlar bozuk dengeyi göstermektedir. 19 puanın altındaki puanlar yüksek, 19-23 arası puanlar orta, 24 ve üzeri puanlar düşük derecede düşme riski ile ilişkilidir (19).

#### *Biodex Denge Sistemi*

Biodex denge sistemi (BDS) dinamik postüral denge değerlendirilmesinde güvenilir bulunmuş olup son yıllarda postüral dengeyi değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmaya katılan yaşlı bireylerin statik ve dinamik denge değerleri, anterior-posterior (AP), medial-lateral (ML) ve toplam değer (OS) olmak üzere Biodex Denge Sistemi ile ölçülmüştür. Bu sistem, içeriğindeki yazılım (Biodex, Versiyon 3.1, Biodex, Inc., Shirley New York) sayesinde dengeyi objektif olarak ölçmeye olanak sağlamaktadır. Değerlendirmeye ilk olarak statik denge ölçümü ile başlanmıştır. Yaşlı bireyler gözler açık, ayaklar çıplak (çorap hariç) platform üzerinde kollar gövde yanında serbest pozisyonlanarak dengede durmaları söylenmiştir. Ölçümleri toplam 20'er saniye ve dinlenme aralıkları da 10'ar saniyeden oluşan 3 test uygulanmış ve sonuç ortalaması cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır.

Daha sonra dinamik denge ölçümüne geçilmiş ve platform dengeyi bozucu şekilde hareket ediyor olarak ayarlanmıştır. Bu değerlendirme için de statik dengedeki aynı pozisyon, aynı ölçüm ve dinlenme süreleri uygulanmıştır. Bu ölçüm de 3 kere tekrarlanmış ve çıkan sonuç kaydedilmiştir (20).

#### *Tek Ayak Üzerinde Durma Testi*

Tek ayak üzerinde durma testi (TAÜDT), yaşlı bireyler için uygun, geçerli bir denge değerlendirme yöntemidir ve fizyoterapistler ile mesleki terapistler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Test sırasında bireylerden gözler açık olmak üzere sırasıyla sağ ve sol ayakları üzerinde, herhangi bir yerden destek almadan mümkün olduğunca uzun süre ayakta durmaları için özel talimatlar verilmektedir. Test 30 saniyelik aralıklarla yapılmıştır. Testi tamamlama zamanı olarak ayağın yerden kaldırılması ile yere indirilmesi arasında geçen süre standart bir kronometreyle ölçülerek kaydedilmiştir (21,22).

#### *Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi*

Bireylerin yaşam kalitelerini değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Yaşlı Modülü (WHOQOL-OLD) kullanılmıştır. Bu ölçek, Power ve ark. tarafından geliştirilmiş ve ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Eser S. ve ark. tarafından yapılmıştır (23).

#### *İstatistiksel Analizi*

Çalışmamızda veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve SkewnessKurtosis testi ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olduğu tespit edildi. Çalışmamızda bireylerin demografik özellikleri, Jamar El Dinamometresi, 9-DPT, PPBT, BDÖ, TDYT, TAÜDT, BDS ve WHOQOL-OLD sonuçlarının birbirleriyle ilişkili olup olmadığına Pearson Korelasyon Testi ile bakıldı. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Çalışmamızda güç analizi post-hoc yapıldı.  $r$ : 0,60 etki genişliğinde %80 güç elde etmek için 78 bireye ihtiyaç olduğu belirlendi.

Aktiviteler arasında bireylere gerek duyulduğunda dinlenmeleri için fırsat verilmiştir. Bireylerin güvenli bir şekilde aktiviteleri tamamlayabilmeleri için tüm test boyunca araştırmacı tarafından gözlenmiştir. Berg Denge Ölçeği, testi oluşturan 14 farklı aktivitenin yaşlı bireylere sırasıyla yaptırılmasıyla tamamlanmıştır. Her bir aktiviteden alınan puanlar toplanarak toplam test puanı hesaplanmıştır (18).

#### *Tinetti Denge ve Yürüme Testi*

Tinetti denge ve yürüme testi (TDYT), denge ve yürüme ile ilgili aktiviteleri içeren iki bölümden oluşmaktadır. Her aktivite için ayrı puanlama ve değerlendirme kriteri mevcuttur. İlk 9 maddelik kısım denge ile ilgili, sonraki 7 maddelik kısım ise yürüme ile ilgili aktiviteleri içermektedir. İlk olarak denge ile ilgili aktiviteleri içeren birinci bölüm, daha sonra yürüme ile ilgili aktiviteleri içeren ikinci bölüm parametreleri sırasıyla yaşlı bireylere yaptırılmış ve aldıkları puanlar kaydedilmiştir. Testten alınabilecek en yüksek puan 28'dir. Düşük puanlar bozuk dengeyi göstermektedir. 19 puanın altındaki puanlar yüksek, 19-23 arası puanlar orta, 24 ve üzeri puanlar düşük derecede düşme riski ile ilişkilidir (19).

#### *Biodex Denge Sistemi*

Biodex denge sistemi (BDS) dinamik postüral denge değerlendirilmesinde güvenilir bulunmuş olup son yıllarda postüral dengeyi değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmaya katılan yaşlı bireylerin statik ve dinamik denge değerleri, anterior-posterior (AP), medial-lateral (ML) ve toplam değer (OS) olmak üzere Biodex Denge Sistemi ile ölçülmüştür.

Bu sistem, içeriğindeki yazılım (Biodex, Versiyon 3.1, Biodex, Inc., Shirley New York) sayesinde dengeyi objektif olarak ölçmeye olanak sağlamaktadır. Değerlendirmeye ilk olarak statik denge ölçümü ile başlanmıştır. Yaşlı bireyler gözler açık, ayaklar çıplak (çorap hariç) platform üzerinde kollar gövde yanında serbest pozisyonlanarak dengede durmaları söylenmiştir. Ölçümleri toplam 20'şer saniye ve dinlenme aralıkları da 10'ar saniyeden oluşan 3 test uygulanmış ve sonuç ortalaması cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır.

Daha sonra dinamik denge ölçümüne geçilmiş ve platform dengeyi bozucu şekilde hareket ediyor olarak ayarlanmıştır. Bu değerlendirme için de statik dengedeki aynı pozisyon, aynı ölçüm ve dinlenme süreleri uygulanmıştır. Bu ölçüm de 3 kere tekrarlanmış ve çıkan sonuç kaydedilmiştir (20).

#### Tek Ayak Üzerinde Durma Testi

Tek ayak üzerinde durma testi (TAÜDT), yaşlı bireyler için uygun, geçerli bir denge değerlendirme yöntemidir ve fizyoterapistler ile mesleki terapistler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Test sırasında bireylerden gözler açık olmak üzere sırasıyla sağ ve sol ayakları üzerinde, herhangi bir yerden destek almadan mümkün olduğunca uzun süre ayakta durmaları için özel talimatlar verilmektedir. Test 30 saniyelik aralıklarla yapılmıştır. Testi tamamlama zamanı olarak ayağın yerden kaldırılması ile yere indirilmesi arasında geçen süre standart bir kronometreyle ölçülerek kaydedilmiştir (21,22).

### 3. Bulgular ve Analiz

Çalışmaya dahil edilen bireylerin fiziksel özellikleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Toplam 80 yaşlı birey çalışmaya katılmış olup bireylerin yaş aralığı 65-82'dir. Bireylerin Jamar El Dinamometresi, 9-DPT ve PPBT sonuçları ile BDÖ, TDYT, TAÜDT sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.2).

Tablo 3.1. Bireylerin Fiziksel Özellikleri

	Minimum (n=80)	Maksimum (n=80)	X±SS (n=80)
Yaş (yıl)	65	82	69,10 ± 4,20
Boy uzunluğu (cm)	130	185	164,11 ± 7,54
Vücut ağırlığı (kg)	58	130	83,66 ± 13,37
Vücut kütle indeksi(kg/m <sup>2</sup> )	21	48,80	31,01±5,20

cm: santimetre, kg: kilogram, m2: metre kare, X±SS: ortalama±standart sapma

#### Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Bireylerin yaşam kalitelerini değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Yaşlı Modülü (WHOQOL-OLD) kullanılmıştır. Bu ölçek, Power ve ark. tarafından geliştirilmiş ve ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Eser S. ve ark. tarafından yapılmıştır (23).

#### İstatistiksel Analizi

Çalışmamızda veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve SkewnessKurtosis testi ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olduğu tespit edildi. Çalışmamızda bireylerin demografik özellikleri, Jamar El Dinamometresi, 9-DPT, PPBT, BDÖ, TDYT, TAÜDT, BDS ve WHOQOL-OLD sonuçlarının birbirleriyle ilişkili olup olmadığına Pearson Korelasyon Testi ile bakıldı. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi. Çalışmamızda güç analizi post-hoc yapıldı.  $|r|$ : 0,60 etki genişliğinde %80 güç elde etmek için 78 bireye ihtiyaç olduğu belirlendi. Çalışmamıza dahil edilen 80 birey ile çalışmamızın gücünün %83 olduğu görüldü.

Tablo 3.2. Bireylerin Jamar El Dinamometresi, Dokuz Delikli Peg Testi ve PurduePegboard Test Sonuçlarıyla Berg Denge Ölçeği, Tinetti Denge ve Yürüme Testi ve Tek Ayak Üzerinde Durma Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

		BDÖ	TDYT	TAÜDT sağ	TAÜDT sol
JED sağ	r	0,590	0,630	0,501	0,502
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
JED sol	r	0,565	0,548	0,497	0,502
	p	0,001	0,001	<0,001	<0,001
9-DPT sağ takma	r	-0,544	-0,515	-0,307	-0,300
	p	<0,001	<0,001	0,006	0,007
9-DPT sağ çıkarma	r	-0,484	-0,485	-0,282	-0,318
	p	<0,001	<0,001	0,011	0,004
9-DPT sol takma	r	-0,542	-0,574	-0,241	-0,254
	p	<0,001	<0,001	0,031	0,023
9-DPT sol çıkarma	r	-0,459	-0,466	-0,286	-0,313
	p	<0,001	<0,001	0,010	0,005
PPBT 1	r	0,642	0,643	0,454	0,458
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PPBT 2	r	0,562	0,527	0,369	0,380
	p	<0,001	<0,001	0,001	0,001
PPBT 3	r	0,510	0,526	0,502	0,518
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PPBT 4	r	0,629	0,623	0,489	0,507
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PPBT 5	r	0,528	0,459	0,486	0,547
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

$p<0,05$ ; PurduePegboard Testi: PPBT (PPBT 1: dominant el, PPBT 2: non-dominant el, PPBT 3: her iki el, PPBT 4: dominant + non-dominant + her iki el ve PPBT 5: tüm aktiviteler birlikte), 9-DPT: 9 Delikli Peg Testi, BDÖ: Berg Denge Ölçeği, TDYT: Tinetti denge ve yürüme testi, TAÜDT: Tek ayak üzerinde durma testi, Jamar El Dinamometresi: JED

Bireylerin Jamar El Dinamometresi sonuçlarıyla statik BDS sonuçları arasında yalnızca sağ taraf Jamar El Dinamometresi ile OS ve ML ölçüm sonuçları arasında anlamlı

ilişki bulunurken ( $p<0,05$ ), hem sağ hem de sol taraf Jamar El Dinamometresi sonuçlarıyla dinamik BDS sonuçlarının tümü arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Bireylerin Jamar El Dinamometresi, Dokuz Delikli Peg Testi ve PurduePegboard Test Sonuçlarıyla Statik ve Dinamik Biodex Denge Sistemi Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Biodex Denge Sistemi (statik)			Biodex Denge Sistemi (dinamik)		
		OS	AP	ML	OS	AP	ML
JED sağ	r	-0,223	-0,093	-0,275	-0,225	-0,245	-0,333
	p	0,047	0,410	0,014	0,022	0,028	0,003
JED sol	r	-0,132	-0,096	-0,125	-0,242	-0,223	-0,360
	p	0,242	0,396	0,271	0,031	0,046	0,001
9-DPT sağ takma	r	0,288	0,262	0,263	0,308	0,319	0,300
	p	0,009	0,019	0,018	0,005	0,004	0,007
9-DPT sağ çıkarma	r	0,209	0,094	0,259	0,294	0,208	0,193
	p	0,062	0,405	0,020	0,008	0,064	0,086
9-DPT sol takma	r	0,239	0,205	0,230	0,239	0,142	0,238
	p	0,033	0,069	0,041	0,033	0,208	0,034
9-DPT sol çıkarma	r	0,142	0,071	0,174	0,258	0,103	0,184
	p	0,209	0,534	0,123	0,021	0,365	0,103
PPBT 1	r	-0,275	-0,217	-0,242	-0,305	-0,254	-0,276
	p	0,013	0,053	0,031	0,006	0,023	0,013
PPBT 2	r	-0,253	-0,149	-0,266	-0,279	-0,164	-0,304
	p	0,024	0,186	0,017	0,012	0,146	0,006
PPBT 3	r	-0,152	-0,100	-0,155	-0,255	-0,211	-0,322
	p	0,179	0,377	0,170	0,022	0,061	0,004
PPBT 4	r	-0,247	-0,168	-0,244	-0,310	-0,227	-0,329
	p	0,027	0,137	0,029	0,005	0,043	0,003
PPBT 5	r	-0,182	-0,118	-0,184	-0,338	-0,331	-0,463
	p	0,105	0,297	0,102	0,002	0,003	<0,001

$p<0,05$ , Jamar El Dinamometresi: JED, PurduePegboard Testi: PPBT (PPBT 1: dominant el, PPBT 2: non-dominant el, PPBT 3: her iki el, PPBT 4: dominant + non-dominant + her iki el ve PPBT 5: tüm aktiviteler birlikte), 9-DPT: 9 Delikli Peg Testi, Biodex denge sistemi (AP: anterior-posterior, ML: medial-lateral ve OS: toplam değer)

Sağ taraf 9-DPT takma sonuçlarının tümü ile BDS sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunurken ( $p<0,05$ ), sol taraf 9-DPT takma sonuçlarından hem statik hem de dinamik AP sonuçları hariç tüm BDS sonuçları ile anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sağ taraf çıkarma sonuçları ile BDS sonuçları arasında yalnızca statik ML ve dinamik OS ile anlamlı ilişki bulunurken ( $p<0,05$ ), sol taraf çıkarma sonuçlarından yalnızca dinamik OS ile anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.3).

PPBT 1 ve PPBT 4 sonuçları ile BDS sonuçları arasında yalnızca statik AP hariç BDS sonuçlarının tümüyle anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). PPBT 2 sonuçları ile BDS sonuçları arasında hem statik hem de dinamik AP sonuçları hariç diğer sonuçlar ile anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). PPBT 3

sonuçları ile BDS sonuçları arasında yalnızca dinamik OS ve ML ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulunurken ( $p<0,05$ ), diğer sonuçlar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). PPBT 5 sonuçları ile statik BDS sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmazken ( $p>0,05$ ), dinamik BDS sonuçlarının tümü ile anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.3).

Çalışmaya katılan yaşlı bireylerin Jamar El Dinamometresi, 9-DPT ve PPBT sonuçları ile Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Yaşlı Modülü puanları arasındaki ilişki Tablo 3.4'te gösterilmiştir. Yapılan analize göre PPBT 1 sonucu ile yaşam kalitesi testi yakınlık alt parametresi arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup ( $p<0,05$ ) diğer sonuçlar arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.4.** Bireylerin Jamar El Dinamometresi, Dokuz Delikli Peg Testi ve Purdue Pegboard Test Sonuçlarıyla Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Yaşlı Modülü Puanlarının Karşılaştırılması

		WHOQOL-OLD	Duyusal Yetiler	Özerklik	Faaliyetler	Sosyal Katılım	Ölüm ve Ölmek	Yakınlık
JED sağ	r	0,005	-0,113	-0,009	0,103	-0,072	-0,045	0,069
	p	0,967	0,319	0,940	0,363	0,523	0,689	0,545
JED sol	r	0,042	-0,059	-0,020	0,130	-0,094	-0,042	0,083
	p	0,714	0,602	0,861	0,251	0,406	0,711	0,464
9-DPT sağ takma	r	0,081	0,111	0,018	-0,029	0,044	0,095	-0,405
	p	0,475	0,327	0,872	0,800	0,699	0,404	0,690
9-DPT sağ çıkarma	r	-0,089	0,076	-0,051	-0,095	0,042	-0,047	-0,119
	p	0,431	0,503	0,650	0,401	0,712	0,678	0,292
9-DPT sol takma	r	-0,024	0,137	-0,009	-0,066	-0,051	0,034	-0,024
	p	0,833	0,226	0,938	0,561	0,652	0,763	0,836
9-DPT sol çıkarma	r	-0,072	0,080	-0,114	-0,109	-0,074	0,105	-0,107
	p	0,525	0,479	0,316	0,336	0,514	0,352	0,344
PPBT 1	r	0,044	-0,170	0,088	0,186	0,011	-0,185	0,243
	p	0,698	0,131	0,436	0,098	0,924	0,101	0,030*
PPBT 2	r	0,146	0,006	-0,032	0,146	-0,013	0,011	0,200
	p	0,197	0,961	0,779	0,195	0,909	0,926	0,076
PPBT 3	r	0,130	-0,085	0,038	0,182	-0,011	0,047	0,097
	p	0,251	0,454	0,739	0,107	0,920	0,679	0,393
PPBT 4	r	0,122	-0,111	0,039	0,200	-0,005	-0,039	0,208
	p	0,280	0,327	0,728	0,075	0,966	0,731	0,064
PPBT 5	r	0,154	-0,085	0,040	0,123	-0,047	0,113	0,202
	p	0,174	0,453	0,722	0,278	0,676	0,318	0,072

$p<0,05$  Jamar El Dinamometresi: JED, Purdue Pegboard Testi: PPBT (PPBT 1: dominant el, PPBT 2: non-dominant el, PPBT 3: her iki el, PPBT 4: dominant + non-dominant + her iki el ve PPBT 5: tüm aktiviteler birlikte), 9-DPT: 9 Delikli Peg Testi

#### 4. Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda, yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatür araştırmalarımıza göre bu çalışma üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmalardan biridir.

Yaş ile birlikte kavrama kuvveti değerlerinde azalmaya birçok faktör neden olmaktadır ve sonuç olarak günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlikler meydana gelmektedir (24,25). Bu nedenle bireylerin özellikle üst ekstremitte işlevlerindeki yetersizliği belirleme ve takibinde kavra-

ma kuvvetinin ölçümü yardımcı olabilmektedir (26). Bizim çalışmamız sonucunda hem sağ hem de sol taraf kavrama kuvveti ile BDÖ, TDYT, TAÜDT sonuçları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Yani kavrama kuvveti arttığı zaman denge durumu daha stabil bir hale gelmiştir.

Jamar El Dinamometresi sonuçlarıyla tüm dinamik BDS sonuçları arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunurken sağ taraf Jamar El Dinamometresi ile yalnızca statik AP sonucu ile ve sol taraf Jamar El Dinamometresi ile statik BDS sonuçlarının tümü ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Davis ve ark. kadınların çoğunlukta olduğu bir çalışmada (9704 denek), kavrama kuvveti ve kalça abdüktör kuvveti iyi olan bireylerin giyinme ve bakım, kalkma, yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama aktivitelerini içeren günlük yaşam aktivite skorlarının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (27). Stevens ve ark. yaşları 63-73 aralığında değişen bireyleri dahil ettikleri çalışmalarında erkek bireylerde daha yüksek kavrama kuvvetinin daha iyi bir denge ile ilişkili olduğunu ancak kadınlarda böyle bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Stevens ve ark. ayrıca kavrama kuvvetinin bu yaş grubunda fiziksel performansın iyi bir işareti olduğunu bildirmişlerdir (28). Sirola ve ark. yaptıkları bir çalışmada postmenopozal kadınlarda kavrama ve kuadriseps kuvveti ile denge ve squat testleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir (29). Bizim çalışmamız literatürde yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Kavrama kuvveti arttıkça denge parametrelerinin artacağı sonucuna varılmıştır.

Bireylerin 9-DPT ve PPBT sonuçları ile BDÖ, TDYT ve TAÜDT sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuca göre bireylerin 9 DPT tamamlama süreleri azaldıkça ve PPBT puanları arttıkça denge daha iyi olduğu görülmüştür. Sağ taraf 9-DPT takma sonuçlarının tümüyle, çıkarma sonuçlarının ise statik ML ve dinamik OS ölçümleriyle BDS arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Sol taraf 9-DPT takma sonuçları ile hem statik hem dinamik BDS sonuçları arasında OS ve ML arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Sol taraf 9-DPT çıkarma sonuçları ile ise hem statik hem dinamik BDS sonuçları arasında sadece dinamik OS sonucu arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup bunun pozitif yönde olduğu tespit edilmiştir. PPBT 1 sonuçları ile BDS arasında yalnızca statik AP sonucu hariç, PPBT 2 sonuçları ile BDS arasında ise hem statik hem dinamik AP ölçümleri hariç, BDS sonuçlarının tümüyle negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. PPBT 3 sonuçları ile BDS arasında yalnızca dinamik OS ve ML ölçümleri ile negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. PPBT 4 sonuçları ile BDS sonuçları arasında yalnızca statik AP ölçümü hariç diğer BDS sonuçlarının tümü arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. PPBT 5 sonuçları ile dinamik BDS sonuçlarının tümü arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur.

Ashburn ve ark. inme geçirmiş bireylerde düşme riskini araştırdıkları çalışmalarında nörolojik motor kaybı Rivermead motor değerlendirmesi ve dengeyi ise BDÖ ile değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak üst ekstremitte fonksiyonunun düşme riski ile ilişkili olduğunu, daha iyi üst ekstremitte fonksiyonuna sahip bireylerde düşme riskinin daha az olduğunu gözlemlemişlerdir (30). Zulkaplı ve ark. yaptıkları bir çalışmada serebral palsili çocuklarda postür kontrolün üst ekstremitte fonksiyonları üze-

rinde etkisinin olduğunu bulmuşlardır (31). Horak ve ark. Çalışmalarında hemiplejik hastalarda üst ekstremitte parazisinin artmasının denge bozulmasına etki ettiğini bildirmişlerdir (32). Literatür incelendiğinde üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasındaki ilişkiye farklı popülasyonlarda ve semptomatik bireylerde araştırıldığı tespit edilmiş olup sonuç olarak üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasında ilişkinin varlığını belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda asemptomatik yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonları ile denge parametreleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Sonuç olarak üst ekstremitte fonksiyonlarının azalması ile denge azaldığı tespit edilmiş olup, çalışmaya dahil edilen bireyler farklı olsa da sonuçların benzer olduğu belirlenmiştir. Ayrıca literatürde denge azalması ile mi üst ekstremitte fonksiyonlarının etkilendiği yoksa üst ekstremitte fonksiyonlarının azalması ile mi denge etkilendiği bir araştırma konusudur. Bu konu ile ilgili ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaş ile birlikte fiziksel kapasite azalmakta ve bu durum yaşlı bireylerde fonksiyonel bağımsızlıkların kısıtlanmasına neden olmaktadır. Fiziksel yetersizlikler, ağrılar, bilişsel bozukluklar, sağlık hizmeti kullanımı ve sosyal izolasyon gibi sorunlar yaşlı bireylerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini bozan faktörler arasında yer almaktadır (33). Bu çalışmada yapılan analiz sonucunda Jamar El Dinamometresi, Purdue Peg Board ve 9-DPT sonuçlarıyla WHOQOL-OLD arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde yaşam kalitesinin üst ekstremitenin fiziksel fonksiyonlarıyla ilişkisini inceleyen çalışmaların bulunduğu ve bunların çeşitli hastalıklara sahip bireylerle yapılmış olduğu tespit edilmiştir (34,35). Bu konuyla ilgili asemptomatik yaşlı bireylerle yapılan çalışmaya rastlanılmamış olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri yaşlı bireylerin denge parametrelerini etkileyen bir etmeninde üst ekstremitte fonksiyonlarında ki kısıtlama olabileceğini göstermiş olmasıdır. Çalışmanın zayıf yönü olarak, çalışmaya katılan bireylerin değerlerini incelerken kadın-erkek olarak gruplara ayrılıp, analiz yapılmamasıdır.

#### 5. Sonuç

Bu çalışmanın sonucunda, yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatür araştırmalarımıza göre bu çalışma üst ekstremitte fonksiyonları ile denge arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmalardan biridir. Yaşlı bireylerde üst ekstremitte fonksiyonları ile ilgili tedavi yaklaşımlarının bozulan denge ve buna bağlı günlük yaşam aktivitelerinde yaşanan sorunlar için yararlı olacağını düşünmekteyiz.

1. Desrosiers J, Hébert R, Bravo G, et al. Age-related-changes in upper extremity performance of elderly people: a longitudinal study. *Exp Gerontol.* 1999; 34:393-405.
2. Williams ME, Hadle NM, Earp JL. Manual ability as a marker of dependency in geriatric women. *J Chronic Dis.* 1982; 35:115-22.
3. Neil B, Alexander MD. Postural control in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42:93-108.
4. Soyuer F, Şenol V, Elmalı F. Huzurevinde kalan 65 yaş ve üstündeki bireylerin, fiziksel aktivite, denge ve mobilite fonksiyonları. *Van Tıp Derg.* 2012; 19:116-21.
5. Abrahamová D, Hlavačka F. Age-related changes of human balance during quiet stance. *Physiol. Res.* 2008; 57: 957-64.
6. Felsenthal G, Ference TS, Young MA. Aging of organ systems. In: Gonzales EG, Myers SA, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA, editors. *Downey and Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine.* 3th ed. Boston: Butter with Heinemann, 2001. p.561-77.
7. Shiffman ML. Effects of aging on adult hand function. *Am J Occup Ther.* 1992; 46:785-92.
8. Shahida MS, Zawiah MDS, Case K. The relationship between anthropometry and hand grip strength among elderly Malaysians. *Int J Ind Ergon.* 2015; 50:17-25.
9. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, et al. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985; 66:69-74.
10. Hackel ME, Wolfe GA, Bang SM, et al. Changes in hand function in the aging adult as determined by the Jebsen Test of Hand Function. *Phys Ther.* 1992; 72:373-7.
11. Limaye V, Frankham A, Disney A, et al. Evaluation of hand function in patient under going long term haemodialysis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:278-80.
12. Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD, editors. *Rehabilitation of the hand: Surgery and therapy.* Missouri: Mosby 1995.
13. Cederlund R. The use of dexterity tests in hand rehabilitation. *Scand J Occup Ther.* 1995; 99-104.
14. Lee P, Liu CH, Fan CW, et al. The test-retest reliability and the minimal detectable change of the Purdue pegboard test in schizophrenia. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112:332-7.
15. Desrosiers J, Hébert R, Bravo G, et al. The Purdue Pegboard Test: normative data for people aged 60 and over. *Disabil Rehabil.* 1995; 17:217-24.
16. Wang YC, Bohannon RW, Kapellusch J, et al. Dexterity as measured with the 9-Hole Peg Test (9-HPT) across the agespan. *Journal of Hand Therapy.* 2015; 28:53-60.
17. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, et al. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *Am J Occup Ther.* 2003; 57:570-3.
18. Bogle Thorbahn LD, Newton RA. Use of the Berg-Balance Test to Predict Falls in Elderly Persons. *Phys Ther.* 1996; 76:576-83.
19. Tinetti, M. E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986; 34:119-26.
20. Baldwin SL, Van Arnam TW, Ploutznyder LL. Reliability of dynamic bilateral postural stability on the Biodex Stability System in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36:530.
21. Eftekharsadat B, Babaei-Ghazani A, Mohammadzadeh M, et al. Effect of virtual reality-based balance training in multiple sclerosis. *NeuroRes.* 2015; 37:539-45.
22. Michikawa T, Nishiwaki Y, Takebayashi T, et al. One-leg standing test for elderly populations. *J Orthop Sci.* 2009; 14:675-85.
23. Eser S, Saatli G, Eser E, et al. The Reliability and Validity of the Turkish Version of the World Health Organization Quality of Life Instrument-Older Adults Module (WHOQOL-Old). *Turk Psikiyatri Derg.* 2010; 21:37-48.
24. Kishimoto H, Hata J, Ninomiya T, et al. Mid life and late-life hand grip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Epidemiol Community Health.* 2014; 68:663-8.
25. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, et al. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy.* 2006; 92:11-15.
26. Evcik D, Kızılay B. Correlation of hand grip strength and disability in daily living activities in geriatric patients. *Turk Geriatri Derg.* 2001; 1:11-14.
27. Davis JW, Ross PD, Preston SD, et al. Strength, physical activity, and body mass index: relationship to performance-based measures and activities of daily living among older Japanese women in Hawaii. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46:274-9.
28. Stevens KN, Lang IA, Guralnik JM, et al. Epidemiology of balance and dizziness in a national population: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing.* 2008; 37:300-305.
29. Sirola J, Rikonen T, Kröger H, et al. Factors related to postmenopausal muscle performance: a cross-sectional population-based study. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 93:102-7.
30. Ashburn A, Hyndman D, Pickering R, et al. Predicting people with stroke at risk of falls. *Age Ageing.* 2008; 37:270-6.
31. Zulkaplı N, Saat NZ, Kamaral zaman S. Postural control influence on upper extremity function among children with cerebral palsy: A Literature Review. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia.* 2016; 14:11-21.
32. Horak FB, Esselman P, Anderson ME, et al. The effects of movement velocity, mass displaced, and task certainty on associated postural adjustments made by normal and hemiplegic individuals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984; 47:1-9.
33. Telatar TG, Özcebe H. Yaşlı nüfus ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2004; 7: 162-5.
34. Park JE, Jang HJ, Seo KS. Quality of life, upper extremity function and the effect of lymphedema treatment in breast cancer-related lymphedema patients. *Ann Rehabil Med.* 2012; 36:240-7.
35. Gorter RR, Vos CG, Halmans J, et al. Evaluation of arm function and quality of life after trimodality treatment for superior sulcus tumours. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 16:44-8.

# Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Turkey: Five Years' Experiences

Türkiye'de Antiepileptik İlaçların Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi: Beş Yıllık Deneyim

<sup>1,2</sup>Ezgi Eroglu , <sup>1</sup>Nusim Harmancı , <sup>1</sup>Engin Yıldırım , <sup>1</sup>Basar Sirmagül 

<sup>1</sup>Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medical Sciences, Department of Medical Pharmacology, Eskisehir, Turkey

<sup>2</sup>Yüksek İhtisas University, Vocational School, Department of Pharmacy Services, Ankara, Turkey

## Abstract

Therapeutic drug monitoring (TDM) plays a major role in planning and optimizing the treatment of a patient, as in the treatment of epilepsy. The monitoring of antiepileptic drugs (AEDs) in the management of epilepsy is crucial because of their complex pharmacokinetic properties, narrow therapeutic index, and wide fluctuations. In this study, we aimed to investigate the 5-year TDM results of AED, which is one of the most applied groups in the laboratory, in terms of age, gender and plasma concentrations (by therapeutic limit). We also aimed to guide clinicians who diagnose and treat epilepsy patients. This study was conducted retrospectively analyzing the TDM results of patients in Eskisehir Osmangazi University Hospital between 2013-2018. The AED levels were classified as below, within, and above the reference range. The monitored drugs were valproic acid, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, and levetiracetam. The percent of all drug level results analyzed for valproic acid, carbamazepine, levetiracetam and phenobarbital was within the reference range. Phenytoin showed wide fluctuation and its therapeutic level was notably high. In practice, TDM was found to be helpful in the adjustment of drug dosage with regard to the response of individual patients.

**Keywords:** Serum drug levels, antiepileptics, therapeutic drug monitoring.

## Özet

Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TĐĐ), epilepsi tedavisinde olduğu gibi bir hastanın tedavisinin planlanmasında ve optimize edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaçların (AEĐ) düzeyinin izlenmesi, karmaşık farmakokinetik özellikleri, dar terapötik indeksleri ve geniş flüktuasyonları nedeniyle çok önemlidir. Bu çalışmada laboratuvarımızda en çok uygulanan gruplardan biri olan AEĐ'nin 5 yıllık TĐĐ sonuçlarını yaş, cinsiyet ve plazma konsantrasyonları açısından (terapötik limitlerine göre) araştırmayı amaçladık. Ayrıca epilepsi hastalarını teşhis ve tedavi eden klinisyenlere rehberlik etmeyi amaçladık. Bu çalışma 2013-2018 yılları arasında Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi'ndeki hastaların TĐĐ sonuçlarını retrospektif olarak analiz etmek için yapıldı. AEĐ seviyeleri referans aralığı altında, referans aralığı içinde ve üstünde olarak sınıflandırıldı. İzlenen ilaçlar valproik asit, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve levetirasetam'dı. Valproik asit, karbamazepin, levetirasetam ve fenobarbital için analiz edilen tüm ilaç seviyesi sonuçları yüzdeleri referans aralığındaydı. Fenitoin geniş flüktuasyon gösterdi ve terapötik düzeyi oldukça yüksekti. Uygulamada, TĐĐ'nin, bireysel hastaların cevabında ayarlama yapılmasının ilacın dozajında yardımcı olduğu bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Serum ilaç düzeyi, antiepileptikler, terapötik ilaç düzeyi izlemi.

**Correspondence:** Ezgi EROĞLU  
Yüksek İhtisas University, Vocational School, Department of Pharmacy Services, Ankara, Turkey  
e-mail: ezgibzkr@gmail.com

Received: 10.07.2020

Accepted: 04.08.2020

Online published: 04.08.2020

Cite this article as:

Eroglu E, Harmancı N, Yıldırım E, Sirmagül B, Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Turkey: Five Years' Experiences, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1):36-41 Doi: 10.20515/otd.767494

## 1. Introduction

Epilepsy, a common neurologic disease, affects a considerable number of people around the world (1). Anti-epileptic drugs (AEDs) are the main type of treatment for most people with epilepsy (2).

Most people with epilepsy taking AEDs are provided good seizure control and this allows them to live a normal life (3). The potential drug interactions and individual pharmacokinetics of AEDs may lead to wide fluctuations in serum concentrations and consequently clinical response; therefore, the significance of choosing the most appropriate AEDs should not be disregarded, particularly in pediatric patients (4). Furthermore, various polymorphisms (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A8, and UGT2B7) also affect AED pharmacokinetics, steady-state concentration, and drug resistance, leading to possible changes in blood concentrations (5).

Therapeutic drug monitoring (TDM) is elucidated as "the use of drug measurements in biological fluids as an aid to the management of patients receiving drug therapy for the alleviation or prevention of diseases." Nowadays, in the developed world, the evolution of TDM can be passed through different stages: the development of the principles of TDM, then the automation of laboratory methods, and then the widespread expansion of the TDM (6). TDM aims at improving clinical activity, avoiding toxicity, and minimizing the costs of drug treatment (7).

TDM has a significant role in the management of epilepsy treatment and AEDs are very well suited to TDM (8). TDM means measuring the dose of blood and ensuring that the patient is protected against convulsions for as long as possible or keeping the disease under control with the minimum dose (9).

TDM began in the 1980s, and has been developed worldwide in the last 15 years (10). TDM services started in the late 1980s in Turkey, primarily in university hospitals (11). Our TDM service was opened as a part of the Department of Pharmacology at Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital in 1988. The sharing of experiences by practitioners is necessary for effective TDM. This study shares our experience with TDM for valproic acid, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, and levetiracetam over a period of 5 years.

In this study, we aimed to investigate the over 5-year period TDM results of AEDs in terms of age, gender and plasma concentrations. In this way, we also aimed to provide a perspective to clinicians diagnosing and treating epilepsy patients worldwide and improve our laboratory based on these results (eg adding new AED medications to monitoring, checking therapeutic limits and planning more comprehensive research including clinical responses).

## 2. Material and Methods

This research was approved by the Eskisehir Osmangazi Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (13/11/2018-09) under the Declaration of Helsinki. This retrospective study including the TDM data of valproic acid, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and levetiracetam was conducted between January 1st, 2013, and December 31st, 2017, at the Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital, Eskisehir, Turkey. Patients included in this study were those admitted to our hospital. Blood samples were collected from pediatric and adult outpatients and inpatients. All patients were anonymized in the study, and data regarding sex (male and female), age (0-5, 5-12, 12-18, and >18 years) and range of serum drug concentrations (below-, within-, and above-reference) were collected. Serum drug concentrations were measured using an Olympus AU400 Autoanalyzer with CEDIA EI kits. The principle of this assay is for the quantitative calculation of the free drug fraction in plasma or serum. Data were analyzed using statistical package for the Social Sciences SPSS Version 21.0. Descriptive statistics with frequencies, mean and percentage were used where appropriate.

## 3. Results

A total of 21955 AED TDM samples were evaluated during the study period. Thus, a total of 11284 patients with 21955 blood samples were collected over the 5-year period. Of the 11284 patients, 56.7% were male and 43.2% were female. The percentage rate of children aged 5 years or younger was 18%, 5-12 years was 13.4%, 13-18 years was 16.0%, and 18 years or older was 52.4%. Five thousand nine hundred nineteen patients were adults (59.5% male and 40.4% female), and 5365 patients were children (53.5% boys and 46.4% girls) (Table 1).

**Table 1.** Age distribution of patient according to sex

Age (years)	0-5	5-12	12-18	>18	Total
<b>Male</b>	1184 (58.1%)	767 (50.7%)	923 (51%)	3525 (40.4%)	6399 (56.7%)
<b>Female</b>	854 (41.9%)	747 (49.3%)	890 (49%)	2394 (59.5%)	4885 (43.2%)
<b>Total</b>	2038 (18%)	1514 (13.4%)	1813 (16.0%)	5919 (52.4%)	11.284 (100%)

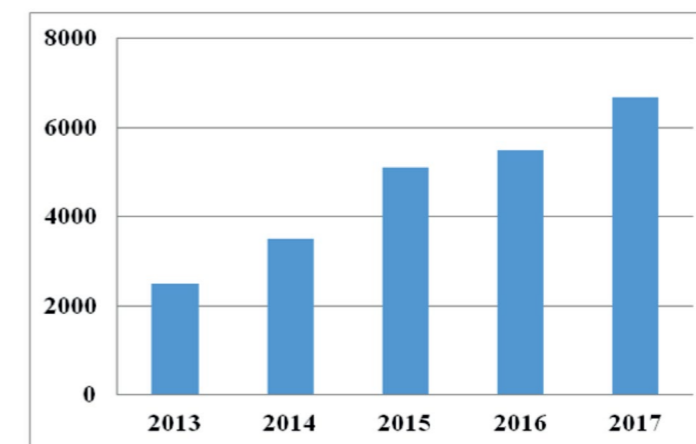
Of the total 21955 TDM samples, 65% were valproic acid, 14% were carbamazepine, 12%, were levetiracetam, 5% were phenytoin, and 4% were phenobarbital. Of the 14410 requests analyzed for valproic acid, 26%, 63%, and 11% were below, within, and above the reference range, respectively. A total of 2965 requests were analyzed for carbamazepine, and 24%, 63%, and 16% were below, within, and above the reference range, respectively. Of the

2568 requests analyzed for levetiracetam, 17%, 75%, and 8% were below, within, and above the reference range, respectively. Among the 1059 requests analyzed for phenytoin, 75%, 17%, and 8% were below, within, and above the reference range, respectively. A total of 953 requests were analyzed for phenobarbital, and 47%, 48%, and 5% were below, within, and above the reference range, respectively (Table 2).

**Table 2.** Plasma Antiepileptic Drug Level Results

Drug	Reference range (µg/mL)	Below reference (n)	Within reference (n)	Above reference (n)
<b>Valproic acid</b> (65%)	50-100	3771 (26%)	9076 (63%)	1563 (11%)
<b>Carbamazepine</b> (14%)	4-10	715 (24%)	1860 (60%)	390 (16%)
<b>Levetiracetam</b> (12%)	5-40	434 (17%)	1922 (75%)	212 (8%)
<b>Phenytoin</b> (5%)	10-20	790 (75%)	179 (17%)	90 (8%)
<b>Phenobarbital</b> (4%)	15-40	449 (47%)	455 (48%)	49 (5%)

The number of TDM requests increased over the years. The increase in 2017 compared with 2013 significant. The numbers of TDM requests were 2506, 3500, 5119, 5493, and 6682 between 2013 and 2017, respectively (Figure 1).

**Figure 1.** Number of requests for TDM in 2013 and 2017

#### 4. Discussion

TDM has been found to be very useful in our hospital. There has been an increasing trend in the number of requests for AEDs in consecutive years (2013-2017). During this study, 21955 plasma drug concentration-measurement requests were collected over the 5-year study period. The number of TDM requests was highest for valproic acid (65%), similar to the study of Cruz et al. (12), in which the most frequently requested plasma concentrations were also for valproic acid (49.9%).

The percentage of all drug level results analyzed for valproic acid, carbamazepine, levetiracetam, and phenobarbital were within the reference range. However, among the 1059 samples analyzed for phenytoin, 75% of samples were below the reference range. Taur et al. (13) evaluated the serum level of carbamazepine, phenytoin, phenobarbitone, and lamotrigine at a tertiary care hospital, and they found similarly high rates of drug plasma levels below the reference range for phenytoin (68%). The possible causes for low plasma drug levels are noncompliance with treatment, drug interactions, quality of generic drugs, and brand substitution. However, the addition or removal of other AEDs may cause the therapeutic range to shift to the sub-therapeutic or toxic range. Another reason that may lead to changes in phenytoin serum drug

levels may be its use in combination with other drugs. Drugs which may decrease phenytoin levels include: carbamazepine, chronic alcohol abuse, reserpine (14). In addition, some drugs (e.g. warfarin, sodium valproate, salicylates) could change the pharmacokinetics of phenytoin by altering its plasma protein binding, absorption or hepatic biotransformation. One of the major clinical problems resulting from such a drug interaction is the need to increase the dose, which may lead to phenytoin toxicity (15). The metabolism of phenytoin is performed by two oxidative cytochrome P450 enzymes CYP2C9 and CYP2C19. Phenytoin metabolism is decreased in people with genetic polymorphisms. The below or above reference range status may be caused by these polymorphisms, leading to slow/fast metabolizers (16, 17). As a result, it can also be suggested that a pharmacogenetic test should also be performed in laboratories.

The priority role of TDM for all AEDs is to establish a reference value in a patient by determining the optimum concentration for each patient. Our study will be beneficial in clinical practice because the daily therapeutic dose of AEDs causes different blood concentrations in each person and this could change the therapeutic response. Typically, the dose of AEDs is increased according to the clinical response.



If seizures are not managed in epilepsy, the drug level should be measured after the initiation of treatment, other medication may be added to the treatment later or the dose may be changed. The most common causes of improper AED level measurements after dosing before reaching a steady-state drug level have been determined (18). In clinical practice, limiting the drug dose and regularly monitoring drug levels helps the critical decision process in accordance with individual patient characteristics.

Intelligent interpretation of results is the most important part of TDM. Clinical pharmacologists can greatly assist physicians in ensuring proper interpretation of TDM results, through drug measurement services, as well as the individual characteristics of patients (age, sex, hepatic, kidney and heart condition, co-existing diseases and medications). Following the pharmacokinetic parameters of each patient would be more appropriate to evaluate clinical outcomes. Therefore, the development of TDM services may be beneficial in improving the treatment of patients.

There were some limitations in our study. The assessment of individual plasma drug levels was primarily based on information collected from our hospital database. However, we did not assess these data in detail because of the retrospective nature of our study. Furthermore, we did not know the factors that contributed to the TDM results because of a lack of information about the patients such as other drugs used (e.g. drug-drug interactions). Other limitations include unknown body-weight and comorbidities, and the non-standardized time between the last dose intake and serum sampling.

## 5. Conclusion

In conclusion, our study may be enlightening for physicians currently performing or planning to perform TDM. However, we were very much limited by the absence of critical information such as the patient's medical history. For subsequent studies, more extensive data can be generated if patient records are obtained in collaboration with physicians.

In our hospital, TDM is a beneficial tool in epilepsy treatment to optimize the dose of AEDs according to the individual patient's needs. When the TDM is performed appropriately and patient's results are carefully interpreted, it may produce a treatment with higher efficacy, lower toxicity, and lower cost than non-TDM guided treatments. Our targets are to ensure a more common and cost-effective use of TDM and expand the range of drugs analyzed for TDM in the future.

In order to examine the effect of TDM on the clinical results of patients with epilepsy, it is necessary to conduct further studies with more detailed evaluation the patient's medical records.

## Acknowledgements

No financial support was received. This study was performed in Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital and was approved by the Eskisehir Osmangazi Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (13/11/2018-09).

1. Falcicchia C, Simonato M, Verlengia G. New tools for epilepsy therapy. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:147.
2. Alvarez N, Besag F, Iivanainen M. Use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 1998;42:1-15.
3. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol.* 2007;6:465-8.
4. Iapadre G, Balagura G, Zagaroli L, Striano P, Verrotti A et al. Pharmacokinetic and drug interaction of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Paediatr Drugs.* 2018.
5. Ben Mahmoud L, Hakim A, Ghozzi H, Atheymen R, Sahnoun Z, Zeghal K et al. Influence of age and co-medication on the steady-state pharmacokinetics of valproic acid in Tunisian patients with epilepsy. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173:159-63.
6. Gogtay NJ, Kshirsagar NA, Dalvi SS. Therapeutic drug monitoring in a developing country: an overview. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:103-8.
7. Forooghi-pour M, Mohammadpour AH, Mashhadian NV, Khayyat MH, Azarpajouh MR, Mokhber N, Aghebati T, Shamsara J et al. Therapeutic Drug Monitoring of Valproic Acid in Patients with Monotherapy at Steady State. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* 2009;12:146-9.
8. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018;40:526-48.
9. Aydın O, Ellidag HY, Eren E, Yılmaz N et al. The laboratory should actively be involved in the therapeutic drug monitoring (TDM) Process. *Indian Journal of Pharmacy Practice, Vol 9, Issue 1, Jan-Mar, 2016.*
10. Nwobodo N. Therapeutic drug monitoring in a developing nation: a clinical guide. *JRSM Open.* 2014;8:5.
11. Yamantürk P, Ozek M, Sevgi S, Eroglu L et al. Therapeutic drug monitoring in Turkey: experiences from Istanbul. *Ther Drug Monit.* 2000;22:545-8.
12. Cruz M. M, Ruiz M. E, Romero A. A. C, Robles-Piedras A. L et al. Appropriateness of Antiepileptic Drug-Level Monitoring at a Children's Hospital in Mexico. *Biomedical & Pharmacology Journal.* 2017;10:329-35.
13. Taur SR, Kulkarni NB, Gogtay NJ, Thatte UM et al. An audit of therapeutic drug monitoring services of anti-convulsants at a tertiary care hospital in India. *Ther Drug Monit.* 2013;35:183-7.
14. Long PW. Phenytoin: Drug monograph. In: *Internet mental health.* [Online] 1995-2008. [cited: 2019 Jan 11]. Available from: URL: <http://www.mentalhealth.com/drug/p30-d05.htm>.
15. Adrian MB. Drug interactions that matter. *The Pharmaceutical Journal.* 1999;262:325-7.
16. Aynacioglu AS, Brockmüller J, Bauer S, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;48:409-15.
17. Liao K, Liu Y, Ai CZ, Yu X, Li W et al. The association between CYP2C9/2C19 polymorphism and phenytoin maintenance doses in Asian epileptic patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56:337-46.
18. St Louis EK. Monitoring antiepileptic drugs: a level-headed approach. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7:115-9.

# Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Palmar and Axillary Hyperhidrosis; Analysis of Five Years

Palmar ve Aksiller Hiperhidrozis için Endoskopik Torasik Sempatektomi; Beş Yıllık Analizi

Egemen Doner 

Eskisehir Osmangazi University Faculty  
of Medicine, Department of Thoracic  
Surgery, Eskisehir, Turkey

## Abstract

Hyperhidrosis can cause serious social problems to the patients who live with this condition. Endoscopic thoracic sympathectomy is the preferred treatment modality for hyperhidrosis. This study evaluated the outcomes of endoscopic thoracic sympathectomy in the management of hyperhidrosis. A 5-year retrospective study of adults who underwent endoscopic thoracic sympathectomy at the thoracic surgery department of Eskisehir Osmangazi University Medicine Faculty. There were 20 patients, 13 were males and 7 were females, with a median age of 26.65 years. All of the patients were performed bilateral endoscopic thoracic sympathectomies so forty thoracoscopic procedures were performed with one conversion to open procedure. The mean operation time was 20 min. for one side. All the patients were discharged from the hospital on postoperative second day with a mean hospital stay of 4 days. Postoperative complications occurred as transient unilateral Horner's syndrome in one patient. Complete relief of palmar hyperhidrosis was achieved in all patients. one patient had a recurrent hyperhidrosis after two years of the operation, three patients have compensatory sweating in abdominal site. The outcome was very satisfactory in 15 patients, satisfactory in 4 patient, Only 1 patient with recurrent palmar hyperhidrosis was not satisfied with the outcome. Endoscopic thoracic sympathectomy has effective and satisfactory outcomes for palmar and axillary hyperhidrosis with acceptable complication rate.

**Keywords:** Hyperhidrosis, palmar, axillary, endoscopic thoracic sympathectomy

## Özet

Hiperhidrozis, bu durumu yaşayan kişilerde ciddi sosyal sorunlara neden olabilen bir durumdur. Hiperhidrozis için endoskopik torasik sempatektomi tercih edilen tedavi yöntemidir. Bu çalışmada endoskopik torasik sempatektominin hiperhidroz tedavisindeki sonuçları değerlendirilmiştir. Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde endoskopik torasik sempatektomi uygulanan yetişkinlerin 5 yıllık retrospektif çalışması ele alındı. Olan 20 hastanın, 13'ü erkek, 7'si kadındı. Ortanca yaş 26.65 idi (16-68). Tüm hastalara bilateral endoskopik torasik sempatektomi yapıldı, bu nedenle kırk torakoskopik işlem uygulandı. Bir hastada açık torakotomi prosedürüne dönüldü. Ortalama ameliyat süresi 20 dakikaydı. Tüm hastalar postoperatif ikinci gün, ortalama 4 gün hastanede yatış ile taburcu edildi. Postoperatif komplikasyonlar, bir hastada geçici tek taraflı Horner sendromu olarak ortaya çıktı. Tüm hastalarda palmar hiperhidrozisinin tamamen düzelmesi sağlandı. Bir hastada ameliyattan iki yıl sonra tekrarlayan hiperhidrozis vardı, üç hastada karın bölgesinde kompensatuar terleme vardı. 15 hastada sonuç çok tatmin ediciydi, 4 hastada tatmin edici, tekrarlayan palmar hiperhidrozisli sadece 1 hasta sonuçtan memnun değildi. Endoskopik torasik sempatektomi palmar ve aksiller hiperhidrozis için kabul edilebilir komplikasyon oranıyla beraber etkili ve tatmin edici sonuçlara sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperhidrozis, palmar, aksiller, endoskopik torasik sempatektomi

**Correspondence:** Egemen DÖNER- Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Eskisehir, Turkey  
e-mail: egemenscuba@yahoo.com.tr

**Received:** 28.02.2020  
**Accepted:** 04.03.2020  
**Online published:** 04.03.2020

## Cite this article as:

Doner E, Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Palmar and Axillary Hyperhidrosis; Analysis of Five Years, Osmangazi Journal of Medicine, 2020;43(1):42-45 Doi: 10.20515/otd.696068

## 1. Introduction

Sweating that exceeds the need for normal thermoregulation of the skin is called hyperhidrosis. Hyperhidrosis most commonly occurs spontaneously, or in response to temperature and emotional changes, or as a result of increased sympathetic activity (1,10) The condition affects between 0.6% to 1.1% of the population. When severe, it can effect to one's social and professional life. For severe palmar hyperhidrosis, conservative therapy is usually unsatisfactory. Sympathectomy with open thoracotomy was performed for treatment as early procedure but now endoscopic thoracic sympathectomy (ETS) has been considered an effective treatment for palmar and axillary hyperhidrosis. Many reports have shown good results for ETS. Many different procedures have been used for ETS: simple resection of the sympathetic ganglion, transection or ablation with cautery, or simple clipping of the sympathetic chain with titanium clips (2). This study is a retrospective review of 20 consecutive patients undergoing thoracoscopic sympathectomy at our institution.

## 2. Materials and Methods

All of the patients were intubated with double-lumen endotracheal intubation. The aim of the double luman intubation is to get the lung deflation on operative side. Positioning of the patient was important point in improving the technique. All procedures are performed with the patient in lateral decubitus with elevation of the trunk and upper limbs in an abducted position, taking care of vascular structures and brachial plexus. Two separate 3-mm incisions are then made. One of them is on the 3rd intercostal space placed in the hairy region of the axillae transected with the mid axillary line and the other is 5 th intercostal space that transected with midaxillary line. Two thoracoscopic ports were inserted. We used upper side port for working channel and the other port was used for camera. The pleural space is then inspected using a 0-degree endoscope. No CO2 insufflation was used in our cases. The deflation of the lung on our operative side was

adequate for the visualization of the pleural cavity apex and the sympathetic chain. The ribs were carefully identified. Appropriate segment of the sympathetic chain is visualized and the overlying parietal pleura incised. Using monopolar cautery the sympathetic ganglia at T2, T3, or T4 are isolated and individually excised. T2 and T3 ganglion were ablated with facial symptoms and palmar hyperhidrosis, T3 ganglion was ablated alone for palmar symptoms, and the T3-T4 ganglion for patients with palmar and axillary hyperhidrosis. . After completing the isolation and ablation of sympathetic ganglia and control of bleeding, we inserted 28-F chest tube for under water seal. Then the procedure was repeated on the other side. The aim of inserting the chest tubes on both sides is to avoid the pneumothorax and subcutaneous emphysema on postoperative course. All chest tubes were taken out from the patients on postoperative first day. No residual pneumothorax and no prolonged air leaks were observed in our patients.

## 3. Results

Twenty patients with palmar, axillary, facial hyperhidrosis underwent video-assisted thoracoscopic sympathectomy at our institution between January 2015 and January 2020. Patient demographics included 13 males and 7 females, mean age 26.65 years old (range 16 to 68 years old). Complications during the operation were rare. Only 1 operation was complicated by active bleeding of more than 100 mL from injury to an intercostal vein and converted to open procedure to control the bleeding. The effect of ETS on the palmar and axillary hyperhidrosis was observed in early periods of postoperative course. Upon recovering consciousness in the intensive care unit, the hands and axillary regions were warm and dry in all patients in early periods of postoperative course stages of the operation. One patient developed a mild, transient Horner's syndrome (ptosis). This condition has resolved after 8 months of the operation. One patient had a palmar hyperhidrosis again after two years of the operation, Three patients had an abdominal sweating increase as compensatory sweating.

Table 1. Distribution of Sweating

Distribution of Sweating	Number of patients (n 20)
Palmar	6
Axilla	3
Palmar and axilla	9
Palmar and Face/scalp	2

#### 4. Discussion

Hyperhidrosis is not a life-threatening disease but significantly interferes with person's social activities and relationships. This condition may lead psychological problems. With the improvement of video-assisted thoracoscopy technique and the spread of this method with its safety, thoracoscopic sympathectomy has acquired an important position in the treatment of this disease. The therapeutic options for the management of hyperhidrosis included topical agents, absorbing powders, and anticholinergic drugs are not sufficient for treatment. Other methods of treatment have included iontophoresis, botulinum toxin, and percutaneous phenol block. These methods seldom give sufficient relief, their effects are usually transient(3). Thoracic sympathectomy for hyperhidrosis was first described in the 1920s by Kotzareff(4). Thoracic sympathectomy is now an established treatment for palmar hyperhidrosis. With the introduction of high resolution videoendoscopy, endoscopic thoracic sympathectomy has become the treatment of choice compared with the open procedure(5,6) The endoscopic technique is associated with less postoperative morbidity and better cosmetic scarring when compared with open procedure. Görür et al. (7) stated that ETS with two ports can be performed in confidence with low operation morbidity. In their study, they performed 530 ETS surgery and reported that postoperative patient satisfaction rates were quite high. In our study, two ports were used as a route. Erdik et al. (8) reported that 349 ETS operations performed using two ports were safe and successful in the treatment of hyperhidrosis and vasospastic vascular diseases. The most common complication of endoscopic thoracic sympathectomy is compensatory sweating. There are publications reporting the incidence varying between 3% and 98%. (9). This broad distribution depends on the heterogeneous patient group, the variable climate and the difference of surgical procedures. In a study of compen-

satory sweating zones Lin and Fang (10), the back, lower extremity, abdomen and axillary region, respectively. In a study by Görür et al (7), the back, chest, lower extremity, abdomen, head and genital area were reported. In our study, compensatory sweating was found in three patients as abdominal sweating.

Horner syndrome is the most serious complication of endoscopic thoracic sympathectomy and it is a serious and annoying condition to be detected in the early postoperative period. Temporary or permanent Horner syndrome has been reported in 5% and below in various studies, with variability after endoscopic thoracic sympathectomy (10). In our study one patient had a transient and mild Horner syndrome and resolved after 8 months of the surgery.

Gossot et al (11) reported 6.6% recurrence in sympathectomies performed due to hand sweating. The recurrence rate varies according to the surgical technique and the segment removed. In our study, we found that one patient had partial temporary hand sweating after two weeks of the operation and resolved at third month control, one patient had serious hand sweatings after two years of the operation.

The mean length of stay in hospital in our series was 4 days similar to the average stay reported in the literature (3).

In some series, after completing operation, 14 or 16-F catheter is used for air removal, using a water seal system during pulmonary reexpansion without chest tube insertion. But in our series, all patients were placed chest tube to avoid pneumothorax and subcutaneous emphysema. In conclusion, we believe that in selected patients, ETS with two ports can be applied aesthetically and safely with high postoperative satisfaction rate in the treatment of palmar and axillary sweating. Our experience suggests that ETS provides a definitive treatment of palmar and axillary hyperhidrosis if other options have already been tested without satisfactory results.

1. Quraishy MS, Giddings AEB. Treating hyperhidrosis. *BMJ* 1993;306:122-2.
2. Lin TS, Fang HY. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis—with emphasis on peri-operative management (1360 case analyses). *Surg Neurol* 1999;52:453-73
2. Leseche G, Castier Y, Thabut G, et al. Endoscopic transthoracic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis: limited sympathectomy does not reduce postoperative compensatory sweating. *J Vasc Surg* 2003;37:124-8.
3. Moran KT, Brady MP. Surgical management of primary hyperhidrosis. *Br J Surg* 1991;78:279-835.
4. White JC, Smithwick RH, Allen AW, et al. A new muscle splitting incision for resection of the upper thoracic sympathetic ganglia. *Surg Gynecol Obstet* 1933;56:651-76.
5. Byrne J, Walsh TN, Hederman WP. Endoscopic transthoracic electrocautery of sympathetic chain for palmar and axillary hyperhidrosis. *Br J Surg* 1990;77:1046-9.
6. Kopelman D, Hasmonai M, Ehrenreich M, et al. Upper dorsal thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: improved intermediate-term results. *J Vasc Surg* 1996;24:194-8.  
Görür R, Yıldızhan A, Türüt H, Şen H, Yiyit N, Candaş F, et al. Analysis of 530 sympathectomy operations performed for palmar hyperhidrosis and long-term results *Türk Gogus Kalp Damar Cer dergisi* 2009;17:28-32.
8. Erdik O, Karasu S, Haberal İ, Yıldızhan A, Ayata A, Yıldırım A et al. Surgical results of 349 thoracoscopic sympathectomies *Türk Gogus Kalp Damar Cer dergisi* 2006;14:290-4.
9. Lyra Rde M, Campos JR, Kang DW, Loureiro Mde P, Furian MB, Costa MG, et al. Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of compensatory hyperhidrosis. *J Bras Pneumol* 2008;34:967-77.
10. Lin TS, Fang HY. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis—with emphasis on perioperative management (1,360 case analyses). *Surg Neurol* 1999;52:453-7.
11. Gossot D, Galetta D, Pascal A, Debrosse D, Caliandro R, Girard P, et al. Long-term results of endoscopic thoracic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1075-9.

# Determination of Cortisol Peak Response Time in ACTH Stimulation Test

ACTH Uyarı Testinde Kortizol Pik Yanıtı Zamanının Belirlenmesi

Elif Sevil Alagüney <sup>1</sup>, Betül Aydın Buyruk <sup>1</sup>, Aysen Akalın <sup>1</sup>, Goknur Yorulmaz <sup>1</sup>

Eskisehir Osmangazi University Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Eskisehir, Turkey

## Abstract

Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test is widely used in diagnosis of adrenal insufficiency. Synthetic ACTH analogue has two formulations: Short-acting intravenous or intramuscular form and intramuscular depot form. In the standard ACTH stimulation test protocol, 250µg synthetic ACTH (1-24) is administered intravenously. Blood samples are then taken at 0, 30, 60 and 90 minutes for cortisol. We aimed to determine the time of cortisol peak response by evaluating cortisol responses to intramuscular depot ACTH. Seventy patients who underwent ACTH stimulation test between October 2017 and February 2019 in Eskisehir Osmangazi University Endocrinology Department were included to the study. 250 mcg intramuscular depot ACTH was administered between 08.00-09.00 a.m. Blood samples were taken before ACTH administration and at 30, 60, 120, 240 minutes. Cortisol levels 18 mcg/dl and above was accepted as normal response. Since 20 mcg / dl and above are accepted as normal response in different publications, evaluation was also made on this value. The highest cortisol level was reached in 240 minutes in all patients. If normal cortisol response is accepted as 20 mcg/dl and above, 38 patients reached normal cortisol values at 30th minute, 12 patients at 60th minute, 6 patients at 120th minute. If normal cortisol response is accepted as 18 mcg/dl and above, 38 patients reached normal cortisol values at 30th minute, 10 patients reached normal cortisol values at 60th minute, 2 patients reached 120th minute. In both groups, only one patient was able to reach the target cortisol value after prolongation to 240 minutes. We suggest that prolongation of the stimulation test with intramuscular depot ACTH up to 120 minutes may prevent patients from being misdiagnosed with adrenal insufficiency, but prolongation to 240 minutes will not provide additional benefit.

**Keywords:** Adrenal insufficiency, ACTH, cortisol, cosyntropin

## Özet

Adrenal yetmezlik tanısında Adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi yaygın olarak kullanılmaktadır. Sentetik ACTH analogunun iki formülasyonu bulunmaktadır: intravenöz veya intramüsküler kullanımı için kısa etkili form ve intramüsküler kullanım için depo formu. Standart ACTH stimülasyon test protokolünde, 250µg sentetik ACTH (1-24) intravenöz uygulanır. Sonrasında 0, 30, 60 ve 90. dakikalarda kortizol için kan örnekleri alınır. Bu çalışmamızda intramüsküler uygulanan depo ACTH testine kortizol yanıtını değerlendirerek kortizol pik yanıtının zamanını belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında Ekim 2017- Şubat 2019 tarihlerinde ACTH stimülasyon testi uygulanmış 70 hasta alındı. Hastalara 250 mcg depo ACTH 08.00-09.00 saatleri arasında intramüsküler olarak uygulandı. Kan örnekleri ACTH uygulaması öncesi ve 30, 60, 120 ve 240. dakikalarda alındı. Kortizol değeri 18 mcg/dl ve üzeri normal yanıt olarak kabul edildi. Farklı yayınlarda 20 mcg/dl ve üzeri de normal yanıt olarak kabul edildiğinden bu değer üzerinden de değerlendirme yapıldı. Hastaların hepsinde en yüksek kortizol seviyesine 240. dakikada ulaşıldı. Normal kortizol yanıtı 20 mcg/dl ve üzeri kabul edildiğinde 38 hasta 30. dakikada, 12 hasta 60. dakikada, 6 hasta 120. dakikada, normal kortizol değerine ulaştı. Normal kortizol yanıtı 18 ve üzeri kabul edildiğinde 38 hasta 30. dakikada, 10 hasta 60. dakikada, 2 hasta 120. dakikada normal kortizol değerine ulaştı. Her iki grupta da sadece birer hasta 240. dakikaya uzatıldığında hedef kortizol değerine ulaşabildi. Sonuç olarak intramüsküler uygulanan depo ACTH ile stimülasyon testinin 120. dakikaya kadar uzatılmasının hastaların yanlışlıkla adrenal yetmezlik tanısı almasını engelleyebileceği, 240. dakikaya kadar uzatılmasının ise ek fayda sağlamayacağı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenal yetmezlik, ACTH, kortizol, kosintropin

## Cite this article as:

Alagüney ES, Aydın Buyruk B, Akalın A, Yorulmaz G, Determination of Cortisol Peak Response Time in ACTH Stimulation Test, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1):46-49 Doi: 10.20515 / otd. 760378

## 1. Introduction

Despite attempts for improvement, the diagnosis of adrenal insufficiency remains a problem and the diagnosis are often delayed (1). Although various diagnostic methods are available (e.g. insulin tolerance test, metyrapone test, high-dose Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test, low-dose ACTH stimulation test, morning cortisol) there is still debate about which test should be preferred (2).

ACTH stimulation test is the most widely used test for the evaluation of adrenal insufficiency. The synthetic ACTH analog has the amino acid sequence 1-24 of the human ACTH 1-39 molecule and constitutes the overall biological activity of the ACTH 1-39 molecule; often known as cosyntropin or tetracosactide (3). Tetracosactide is available in two formulations: a short-acting form for intravenous or intramuscular use and a depot form for only intramuscular use (4). The depot formulation contains inorganic zinc complexes that adsorb the active ingredient and result in a long release. The intravenous form of synthetic ACTH is not available in countries where depot tetracosactide is the only synthetic ACTH form.

In general, the standard ACTH stimulation test protocol involves taking blood samples for cortisol at 0, 30, 60 and 90 minutes after intravenous administration of 250 µg synthetic ACTH 1-24 (3). Previous studies suggest that a single value after 30 minutes may adequately reflect the adrenocortical response (5, 6). Other reports suggested evaluation after 60 minutes to provide an accurate estimate of adrenal function (7). Recent studies have shown that termination of the test at the 60th minute may give false concordance with adrenal insufficiency in 11% of cases (3). Because of the presence of depot tetracosactide in our country, standard ACTH test is applied intramuscularly in our clinic. Depot Synacthen® test, which is widely used in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency, takes longer time (8).

In this study, we aimed to determine the time of cortisol peak response by evaluating cortisol responses to the depot ACTH applied intramuscularly.

## 2. Material and Method

This is a cross-sectional study in which data were collected retrospectively from patient files. All patients (70 patients) who underwent ACTH stimulation test in Eskisehir Osmangazi University Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic between October 2017 and February 2019 were included in the study. Sixty patients were female and 10 were male. We collected the data of the patients who were planned to undergo ACTH stimulation test due to suspected adrenal insufficiency or suspected late onset congenital adrenal hyperplasia.

According to the protocol, 250 mcg depot ACTH (tetracosactide β 1-24, Synacthen®) was administered intramuscularly between 08.00-09.00 a.m. following fasting overnight. Blood samples were taken immediately before ACTH administration and at 30, 60, 120, 240 minutes. Serum cortisol levels were measured by electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA) technique. Baseline cortisol level was accepted as normal response above 18 mcg/dl when evaluating the results of the cases. In literature, some researchers accepted basal cortisol values as 20 mcg/dl and above. Therefore, we performed two separate analyzes for both cut-off values. Data were compared statistically with IBM SPSS Statistics 21.0 program.

## 3. Results and Analysis

Ten of the patients included in the study were male and 60 were female. The average age of the group was 32.8 years old (29.7 for women and 51.5 for men). Twenty-seven patients had suspicion for adrenal insufficiency and 43 patients had suspicion for late-onset congenital adrenal hyperplasia.

The highest cortisol level was reached at 240 minutes in all patients. When normal cortisol response was accepted as 20 mcg/dl, 12 patients (17.1%) showed normal cortisol response at 0 minutes. 38 patients (54.3%) at 30 minutes; 12 patients (17.1%) at 60 minutes; six patients (8.6%) reached normal cortisol levels at 120 minutes. Only one patient (1.4%) reached normal cortisol levels at 240 minutes. In one patient, the target cortisol level could not be reached. When normal cortisol response is accepted as 20 mcg/dl and above, the results are shown in Table 1.

**Table 1.** Peak Cortisol Response Times When Normal Cortisol Response  $\geq 20$  mcg / dl and Above Accepted

Cortisol value ( $\geq 20$ mcg/dl)	Group with suspected CAH (n, %)	Group with suspected AI (n, %)	Total (n, %)
0. min	11 (25,6 %)	1 (3,7 %)	12 (17,1%)
30. min	26 (60,5 %)	12 (44,4 %)	38 (54,2 %)
60. min	5 (11,6 %)	7 (25,9 %)	12 (17,1 %)
120. min	1 (2,3 %)	5 (18,5 %)	6 (8,6 %)
240. min	0	1 (3,7 %)	1 (1,5 %)
Not reached target	0	1 (3,7 %)	1 (1,5 %)
Total	43	27	70

CAH: Congenital Adrenal Hyperplasia, AI: Adrenal Insufficiency

When normal cortisol response was accepted as 18 mcg/dl and above, 19 patients (27.1%) had a cortisol level of 18 mcg/dl and above at zero point. 38 patients (54.2%) reached normal cortisol levels at 30 minutes; 10 patients (14.2%) at 60 minutes; two patients (2.85%) at 120 minutes. No patient reached normal cortisol at 240 minutes. One patient did not reach the target cortisol value. Table 2 shows the results when normal cortisol response is accepted as 18 mcg/dl and above.

**Table 2.** Peak Cortisol Response Times When Normal Cortisol Response  $\geq 18$  mcg / dl and Above Accepted

Cortisol value ( $\geq 18$ mcg/dl)	Group with suspected CAH (n, %)	Group with suspected AI (n, %)	Total (n, %)
0. min	18 (41,9 %)	1 (3,7 %)	19 (27,1%)
30. min	22 (51,2 %)	16 (59,3 %)	38 (54,2 %)
60. min	3 (7,0 %)	7 (25,9 %)	10 (14,2%)
120. min	0	2 (7,4 %)	2 (3%)
240. min	0	0	0
Not reached target	0	1(3,7 %)	1 (1,5 %)
Total	43	27	70 (100%)

CAH: Congenital Adrenal Hyperplasia, AI: Adrenal Insufficiency

#### 4. Discussion and Conclusion

Because of the pulsatile and circadian release of cortisol, measuring basal cortisol levels is not a reliable method to evaluate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (9). ACTH stimulation test has been used for many years to evaluate the HPA axis (8). Applied synthetic ACTH (1-24) shows all of the biological effect found in natural ACTH (1-39).

In standard dose ACTH test; blood is drawn for a serum cortisol sample before the intravenous or intramuscular injection of 250 mcg ACTH and after the injection at the 30th and 60th minutes. ACTH at this dose is considered to reach the plasma ACTH concentration at the pharmacological dose after 60 minutes.

However, questions about whether the termination of the test at the 60th minute may cause some patients to be mistakenly diagnosed with adrenal insufficiency, have not been clarified. In our study, we aimed to answer the question whether prolongation of the standard dose ACTH stimulation test up to 4 hours would provide additional

benefit. In the results of our study, the highest cortisol level was reached at the 4th hour in all patients.

However, when the target cortisol level was taken as 18 mcg/dl and above, normal cortisol response was obtained in 67 (95.7%) of the 70 patients at 60 minutes. Two patients reached the target cortisol level at 120 minutes. No patient reached the target cortisol level at 240 minutes. And, normal cortisol response could not be achieved in one patient, in this group. When the target cortisol value was taken as 20 mcg/dl, normal cortisol response was obtained at 60 minutes in 62 (88.5%) of 70 patients. 6 patients achieved normal cortisol response at 120 minutes and 1 patient at 240 minutes. Normal cortisol response could not be achieved in one patient.

There are not many studies in the literature investigating the level of peak cortisol after ACTH application (10). In studies, it usually compares low and high dose applications of ACTH. In the study conducted by Younas et al., the 30th and 60th minutes were compared and it was concluded that the 30th minute cortisol levels were not significant (11). In order for the ACTH stimulation test to be significant, at least 60 min. cortisol level should be measured (12).

In the study of Kelestimur et al., the peak cortisol level was reached in 90th minute in the first group tested with 250 mcg ACTH, whereas the peak cortisol response in the second group tested with 1000 mcg ACTH was taken in 120th minute (8). In a study conducted by Longui et al., after application of intramuscular ACTH, 30th and 60th minute blood samples were taken and peak cortisol value was reached at 60th minute (9). In our study, when the target cortisol value was accepted as 20 mcg/dl and above, it was shown that termination of the test at the 60th minute may cause 7 patients (10%) to be diagnosed with adrenal insufficiency by mistake. If the target cortisol level is accepted as 18 mcg/dl, the termination of the

test at the 60th minute will result in 3 patients (4.2%) being mistakenly diagnosed with adrenal insufficiency. Since the target cortisol level was reached at 240 minutes in only one patient, we believe that extending the test to the 4th hour does not provide additional benefit. As a result, stimulation test with depot ACTH which is applied intramuscularly is a frequently used test in the diagnosis of adrenal insufficiency. Prolonging the test up to 120 minutes may prevent patients from mistakenly diagnosed with adrenal insufficiency, however extending the test to 240 minutes would not provide additional benefit.

#### KAYNAKLAR

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881–93.
2. Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G, Stewart PM. The long term predictive accuracy of the short synacthen (corticotropin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:43–7.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonad Klavuzu 2018; 8-9.
4. Sieber-Ruckstuhl NS, Burkhardt WA, Hofer-Intee-worn N, et.al. Cortisol Response in Healthy and Diseased Dogs after Stimulation with a Depot Formulation of Synthetic ACTH. *J Vet Intern Med* 2015;29:1541–6
5. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A. Secondary hypoadrenalism. *Pituitary*. 2008;11:147–54.
6. Gleeson HK, Walker BR, Seckl JR, Padfield PL. Ten years on: Safety of short synacthen tests in assessing adrenocorticotropin deficiency in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2106–11.
7. Chitale A, Musonda P, McGregor AM, Dhatariya KK. Determining the utility of the 60 min cortisol measurement in the short synacthen test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:14–9.
8. F.Kelestimur, A. Akgun, and O. Gunay. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test

9. Longui CA, Vottero A, Harris AG, Chrousos GP. Plasma cortisol responses after intramuscular corticotropin 1-24 in healthy men. *Metabolism* 1998; 47:1419.
10. Khare S, Anjum F. Adrenocorticotrophic Hormone Test (Cosyntropin Test). *StatPearls*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555940/>
11. Younas A, Ali A, Nawaz MA, Asif N, Khadim MT. Comparative evaluation of 30- and 60-minutes cortisol levels during short synacthen test for diagnosis of adrenal insufficiency. *J Pak Med Assoc*. 2019; 69:1628-31.
12. Vicki Munro, Manal Elnenaei, Steve Doucette, David B. Clarke, Syed Ali Imran. The effect of time of day testing and utility of 30- and 60-minute cortisol values in the 250 mcg ACTH stimulation test. *Clinical Biochemistry*; 54, 2018: 37-41.

# Dyke-Davidoff-Masson Sendromlu Olguların Değerlendirilmesi

## Evaluation of Patients with Dyke-Davidoff-Masson Syndrome

Ozan Koçak 

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

### Özet

Dyke-Davidoff-Masson Sendromu (DDMS) nadir görülen, temel olarak serebralhemiatrofi, karşı tarafta hemipleji/hemiparezi, epilepsi ve mentalretardasyon ile karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisine göre akut DDMS ve konjenital DDMS olarak ayrılır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada çocuk nörolojisi kliniğinde DDMS tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve radyolojik bulgularının sunulması amaçlanmıştır. Çalışmaya 7 erkek 3 kız olmak üzere 10 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 8.3±1.2 yıldır. Çalışmamızda 8 hasta konjenital DDMS, perinatal serebraliskemisi olan bir hasta ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu geçiren bir hasta olmak üzere toplam 2 hasta ise akut DDMS olarak kabul edildi. Yedi hastada sol, 3 hastada ise sağ serebralhemiatrofi vardı. Yedi hastada hemiatrofi tarafında ensefalomalazik değişiklikler ve 7 hastada hemiatrofi tarafında lateral ventrikül dilatasyonu saptandı. Tüm hastalarda epilepsi vardı ve 5'i dirençli epilepsi hastasıydı. Ortalama DDMS tanısı konulduğu yaş 7±1.08 yıl, ilk beyin görüntülemesi yapılan yaş ise 3.4±1.2 yıldır. Hastaların ilk beyin görüntüleme yaşları ile DDMS olarak tanı konuldukları yaş arasında yaklaşık 2 kat fark var olması, DDMS'nin bilinirliğinin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Hemipleji/hemiparezi, epilepsi ve mentalretardasyonu olan, beyin görüntülemesinde hemiatrofi saptanan hastalarda DDMS mutlaka ön tanılar arasında yer almalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Dyke-Davidoff-Masson Sendromu, serebralhemiatrofi, hemipleji, epilepsi

### Abstract

Dyke-Davidoff-Masson syndrome (DDMS) is characterized by cerebral hemiatrophy, contralateral hemiplegia/hemiparesis, epilepsy and mental retardation. The purpose of this retrospective study was to emphasize the demographic, clinical and imaging findings of 10 child (7 boys, 3 girls) with DDMS. The mean age of the patients was 8.3 ± 1.2 years. Eight of our patients were considered as congenital DDMS. The remaining 2 patients were considered as acquired DDMS. In these patients, symptoms appeared following postnatal hypoxic ischaemia and central nervous system infection. Seven patients had left and 3 patients had right cerebral hemiatrophy. Ipsilateral lateral ventricular dilatation and encephalomalacia were observed in 7 patients. All patients had unilateral hemiparesis / hemiplegia and mental / motor retardation. Five patients had resistant epilepsy. The mean age for the diagnosis of DDMS was 7 ± 1.08 years, and the initial brain imaging age was 3.4 ± 1.2 years. There was approximately two times the difference between the first brain imaging ages of patients and the age at which they were diagnosed as DDMS. This suggests that the awareness of DDMS is not sufficient. DDMS should be among the preliminary diagnoses in patients with hemiplegia / hemiparesis, epilepsy, and mental retardation and with hemiatrophy in brain imaging.

**Keywords:** Dyke-Davidoff-Masson Syndrome, cerebral hemiatrophy, hemiplegia, epilepsy

**Correspondence:** Ozan KOÇAK- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: Ozankocak79@gmail.com  
Received: 19.05.2020  
Accepted: 10.07.2020  
Online published: 13.07.2020

Cite this article as:

Kocak O, Evaluation of Patients with Dyke-Davidoff-Masson Syndrome, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1):50-55  
Doi: 10.20515 / otd. 739781

### 1. Giriş

Dyke-Davidoff-Masson Sendromu (DDMS) nadir görülen, etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır. Epilepsi, hemipleji/hemiparezi, fasyal asimetri, mentalretardasyon ve konuşma problemleri DDMS'nin tipik bulgularıdır(1). Konjenital ve edinsel formları olan bu sendromun temel olarak fetal, neonatal veya erken çocukluk döneminde meydana gelen beyin hasarı sonucunda geliştiği düşünülmektedir(2,3). Tanısı primer olarak radyolojik bulgulara dayanmakta olup karakteristik radyolojik bulguları; serebralhemiatrofi, aynı tarafta sulkuslarda, ventrikülde ve sisternalarda genişleme, kafatası kalınlaşması ve paranasal sinüslerde havalanma artışıdır(2,4,5). Hastalığın prognozunun, dirençli epilepsisi olmayan ve hemipleji/hemiparezisi 2 yaşından sonra gelişen hastalarda daha iyi olduğu bildirilmiştir (2). Görüntüleme imkanlarının artması ile daha çok sayıda tanı konulmaya başlanmış olsa da, daha çok vaka sunumları şeklinde yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada, hastanemizde DDMS tanısı ile takip ettiğimiz 10 hastanın demografik, klinik ve görüntüleme bulguları sunulmuştur.

### 2. Metod

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde 2012-2016 yılları arasında takip edilen, klinik ve beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile DDMS tanısı konulan 10 hastanın demografik, radyolojik ve klinik özellikleri incelendi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları, özgeçmişleri, gebelik ve doğum öyküleri (intranatal, perinatal, doğumsal hastalık, travma, serebrovasküler hastalık), tanı yaşları, ilk bulguları, nöbet yaşı, nöbet tipi, nörolojik muayene, EEG ve görüntüleme incelemeleri (manyetik rezonans görüntüleme-MRG) sorgulandı.

### 3. Bulgular

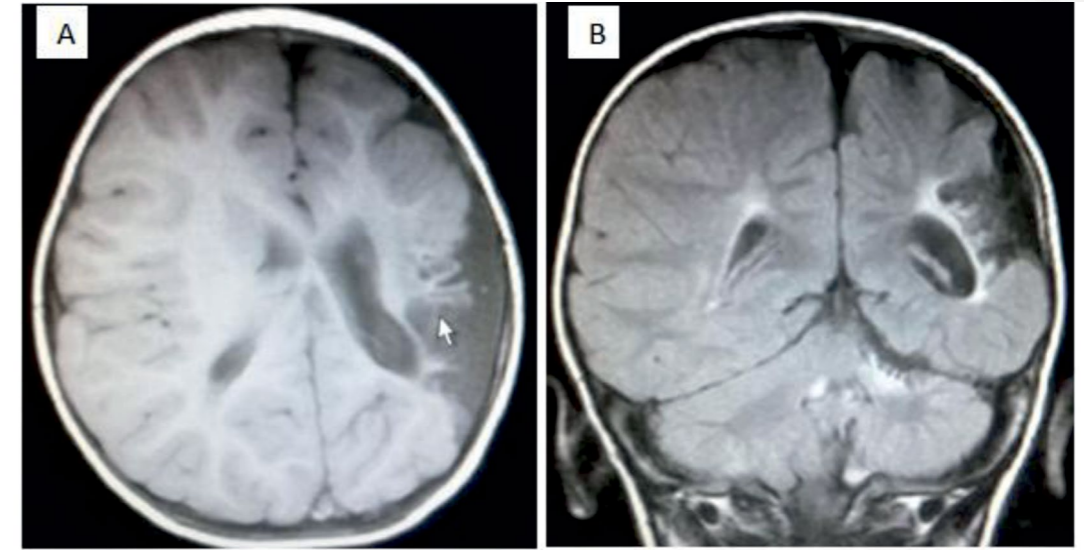
Hastaların 7'si erkek 3'ü kızdı, erkek kız oranı 2.3/1 olarak bulundu. Hastaların yaş ortalaması 8.3±1.2 yıldır. Akut DDMS olarak değerlendirilen 2 hastadan birinde postnatal hipoksik iskemi, diğerinde ise menenjit geçirme öyküsü mevcuttu. Postnatal hipoksik iskemisi olan hasta, ilerlemeyen doğum eylemi ve fetal distres nedeni sezaryen ile doğmuş ve doğumdan sonra yenidoğan yoğun bakıma alınmıştı. Yatışının 3.günü nöbetleri olan hastanın beyin MRG 'inde sağ hemisferde akut iskemi ile uyumlu bulgular saptanmıştı. Menenjit geçirme öyküsü olan hasta ise miadında, normal vajinal yol doğmuştu ve gebelik/doğum sürecinde risk faktörü yoktu. 1 yaşına kadar gelişim basamakları normaldi. Ateş, bilinç değişikliği ve nöbet geçirme nedenleri ile başvurdukları hastanede bakteriyel menenjit tanısı konulmuştu. Takibinde beyin MRG 'inde sol hemisferde akut iskemi ile uyumlu değişiklikler saptanmıştı. Kalan 8 hasta ise hastalık öyküsü veya bulgusu olmadığı için konjenital DDMS olarak kabul edildi. Konjenital DDMS kabul edilen hastaların ailelerinde risk faktörü yoktu ve doğum öyküleri normaldi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların klinik ve radyolojik özellikleri

Hasta no	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Muhtemel Etiyoloji	Etkilenen hemisfer	Klinik özellikler	Epilepsi başlangıcı (yıl)	DDMS tanı yaşı (yıl)	Beyin MRG
1	3	E	Konjenital	Sol	Epilepsi, sağ hemipleji, gelişim geriliği	2	3	Sol serebralhemiatrofi, ensefalomalazi, sol ventriküldilatasyonu
2	5	E	Konjenital	Sol	Epilepsi, sağ hemipleji, gelişim geriliği	2,5	6	Sol serebralhemiatrofi, ensefalomalazi
3	6	E	Akut (perinatal iskemi)	Sağ	Dirençli epilepsi, sol hemipleji, gelişim geriliği	0,1	3	Sağ serebralhemiatrofi, ensefalomalazi, sağ ventriküldilatasyonu
4	6	K	Konjenital	Sağ	Epilepsi, sol hemipleji, gelişim geriliği	3	5	Sağ serebralhemiatrofi, ensefalomalazi
5	7	K	Akut (Meningit)	Sol	Dirençli epilepsi, sağ hemipleji, gelişim geriliği	1	4	Sol serebralhemiatrofi, ensefalomalazi, sol ventriküldilatasyonu
6	8	E	Konjenital	Sol	Epilepsi, Hafif MR, sağ hemipleji, konuşma bozukluğu	4	7	Sol serebralhemiatrofi, sol ventriküldilatasyonu
7	9	E	Konjenital	Sağ	Dirençli epilepsi, Hafif MR, sol hemipleji, konuşma bozukluğu	1	9	Sağ serebralhemiatrofi, sağ ventriküldilatasyonu
8	10	E	Konjenital	Sol	Dirençli epilepsi, Ağır MR, sağ hemipleji, konuşma bozukluğu	2	9	Sol serebralhemiatrofi, ensefalomalazi, sol ventriküldilatasyonu
9	13	K	Konjenital	Sol	Epilepsi, Hafif MR, konuşma bozukluğu, sağ hemipleji	13	13	Sol serebralhemiatrofi
10	16	E	Konjenital	Sol	Dirençli epilepsi, Ağır MR, sağ hemiparezi, konuşma bozukluğu	1	11	Sol serebralhemiatrofi, ensefalomalazi, sol ventriküldilatasyonu

Sol hemisferi etkilenen 7, sağ hemisferi etkilenen 3 hasta vardı. Tüm hastalarda epilepsi ve unilateralemiyotoni/hemipleji mevcuttu. 6 hastada jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbet, 2 hastada fokal nöbet ve 1 hastada myoklonik nöbet mevcuttu. 4 hastanın EEG' sinde jeneralize epileptik aktivite, 4 hastada sekonderjeneralize olan fokal epileptik aktivite ve 2 hastada fokal epileptik aktivite vardı. Hastaların 5'i dirençli epilepsi hastasıydı. 5 hastada ilk bulgu tek taraflı güçsüzlük, 5 hastada nöbet geçirme idi. Ortalama DDMS tanısı konulduğu yaş

7±1.08 yıldır. Hastaların nöbet veya güçsüzlük nedenleri ile ilk beyin görüntülemesi yapılan yaş 3.4±1.2 yıldır. 5 yaş üstü hastaların 2'sinde ağır, 3'ünde hafif MR vardı konuşmaları geriydi, 5 yaş altı hastaların tamamında motor ve dil gelişimlerinde gerilik mevcuttu. Hastaların tamamına beyin MRG çekilmiştir. Yedi hastada sol, 3 hastada ise sağ serebralhemiatrofi, 7 hastada hemiatrofi tarafında ensefalomalazik değişiklikler ve 7 hastada hemiatrofi tarafında hafif ventriküldilatasyon, 6 hastada kortikalsulkuslarda genişleme saptandı (Resim 1).



Resim 1. Örnek vaka beyin MRG: A:Aksiyel T1 kesitte sol MCA sulama alanında frontoparietallobtaensefalomalazik alan B:coronal kesitteSupratentorial seviyede sol parietal lobda kortikalsubkortikal alanda kronik iskemik gliotik değişiklikler. Sol serebralhemisfer volumünde azalma, atrofi

#### 4. Tartışma

Bu çalışmada DDMS tanısı ile takip ettiğimiz 10 hastanın klinik, radyolojik ve demografik özellikleri sunulmuştur.

DDMS ilk kez 1933 yılında tanımlanmıştır(4). O dönemden beri genellikle vaka sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bildirilen vakalar genellikle nöbet geçirme veya tek taraflı güçsüzlük nedeni ile yapılan beyin görüntülemeleri sonucunda tanı almıştır. Daha önceki çalışmalarda DDMS'nin erkeklerde daha sık görüldüğü raporlanmıştır (2,6,7,8). Ancak Gökçe E. ve arkadaşları (9) çalışmalarında hastalarının %58.3'ünün kadın olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak erkek hastalar daha fazlaydı (E/K:2,3/1). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, konjenital formda; konjenitalmalformasyonlar, enfeksiyon ve serebrovasküler olaylar (orta serebral arterde tıkanma, tek taraflı serebral dolaşım anomalileri), akut formda özellikle yaşamın ilk 3 yılında, hemorajik-iskemikserebrovasküler hastalıklar, doğum asfiksisi, travma, enfeksiyonlar ve tümör gibi nedenler sorumlu tutulmuştur (1,2). DDMS'nin başlıca görüntüleme bulgusu, diffüz veya fokal serebralhemiatrofi veya serebralhipoplazi ile birlikte ensefalomalazik/gliotik değişikliklerdir. Bunun

yanında hemiatrofi ile aynı tarafta sulkuslarda genişleme, ventriküloomegali, paranasal sinüslerde havalanma artışı, kompensatuar kafatasında genişleme ve talamus, lentiformnükleus, kaudatnükleus ve mezensefalondaatrofi görülebilir(2,9). Konjenital DDMS' de edinsel formdan farklı olarak kalvaryal ve fasiyal değişiklikler olabilir. Bu değişikliklerin hipoplastik beyin dokusunun yarattığı vakum etkisiyle yaşamın özellikle ilk 3 yılı içinde, kafatası maturasyonunu tamamlamadan geliştiği düşünülmektedir(10,11). Ayrıca DDMS'de daha sık sol hemisferin etkilendiği bildirilmiştir(2,9,12). Bizim çalışmamızda 8 hasta geçirilmiş hastalık öyküsü olmadığı için konjenital DDMS, 2 hasta ise perinatal serebraliskemi ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanıları nedeni ile akut DDMS olarak kabul edildi. Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın 7' sinde sol hemisferdeatrofi mevcuttu ve hemiatrofi yanında en sık saptanan bulgular ensefalomalazik alanlar ve aynı taraflı ventriküldilatasyondur. Hastalardaki klasik bulgular değişen derecelerde hemiparezi, hemipleji, nöbet, fasiyal asimetri, konuşma/dil problemleri, öğrenme bozuklukları ve mentalretardasyondur (8,12,13).

Konjenital formda hastalarda semptomları yenidoğan veya süt çocuğu döneminde ortaya çıkarken, akut formda klinik tablonun ortaya çıkması etiyolojik faktörlerin zamanına ve niteliğine göre ileri çocukluk ya da ergenlik dönemine kadar uzayabilir. Nöbeti olmayan ve hemiparezinin 2 yaşından sonra başladığı hastalarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir(13). DDMS’da nöbetler genellikle tedaviye dirençlidir. Nöbetler yenidoğan döneminden adolesan döneme kadar geniş bir zaman aralığında başlayabilir. Jeneralize tonik klonik, absans, fokal ve sekonderjeneralize olan nöbetler gibi farklı nöbet tipleri gözlenebilir (8,14,15). Bizim çalışmamızda, 13 yaşında kız hasta, ilk nöbetini geçirmesi nedeni ile getirildiği hastanemizde DDMS tanısı aldı. 5 hasta da dirençli epilepsi saptandı ve en sık nöbet tipi JTK nöbetlerdi. Ayrıca hastaların tamamında değişik derecelerde mental ve motor gelişimsel problemler mevcuttu.

DDMS ayırıcı tanıda daha çok unilateral serebral hemiatrofinin görüldüğü Sturge-Webersendromu, Rasmussenensefaliti, ensefalokraniokutanöz lipomatozis, Silver-Russel sendromu ve lineer nevus sendromu ve hemimegalensefali düşünülmelidir (5,10). Sturge-Webersendromunda fasial nevus ayırt edici özellik olup, mental retardasyon ve hemipleji görülebilir. Radyolojik olarak serebral hemiatrofi, kalvaryal asimetri, unilateral ventrikül dilatasyonu ve subaraknoid mesafede genişleme bulunabilir (9,16). Rasmussenensefalit kronik ilerleyici bir inflamatuvar hastalıktır. Hemisferikatrofi, epilepsi ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ile karakterizedir ancak DDMS’de görülen kafatası değişikliklerine rastlanmaz(17).

Lineer nevus sendromu tipik olarak yüzde nevus, dirençli nöbetler, mental retardasyon ve serebral hemiatrofiye benzer tek taraflı ventrikül dilatasyonu ile karakterizedir(2,5,9). Hemimegalensefali; serebral hemihipertrofi ve kortikal displazi ile karakterize, nadir görülen bir durumdur. Klinikte tedaviye dirençli epilepsi, ensefalopati ve hemipleji görülebilir (13). Nadir bir nörokutanöz sendrom olan ensefalokraniokutanöz lipomatozis, tek taraflı kraniyal lipom, hemiatrofi ve kalsifikasyon ile karakterizedir(18). Silver-Russel sendromunda, tipik yüz görünümü(açık alın, üçgen-hipoplazik yüz) ile birlikte serebral hemihipertrofi görülür(19).





Sonuç olarak, Dyke-Davidoff-Masson Sendromu nadir görülen, klinik ve radyolojik bulguları birlikte değerlendirildiğinde tanı konulabilen bir hastalıktır. Bu çalışmada olduğu gibi adolesan döneme kadar tanı alamamış hastalar vardır. Ayrıca bu çalışmada uygun klinik ve beyin görüntüleme bulguları olsa dahi, hastaların DDMS olarak tanı konulma süresinin uzun olduğu görülmüştür, bu da DDMS ‘nin bilinirliğinin yeterli olmaması ile açıklanabilir. Sonuç olarak, serebral hemiatrofi, hemiparezi/hemipleji ve/veya dirençli epilepsi bulguları olan hastalarda DDMS hatırlanması gereken hastalıklar arasında olmalıdır.

1. Chand G, Goel R, Kapur R. Dyke-Davidoff-Masson Syndrome. ArchNeurol. 2010;67:1026.
2. Atalar MH, Icagasioglu D, Tas F. Cerebral hemiatrofi (Dyke-Davidoff-Masson sendromu) in childhood: clinicoradiological analysis of 19 cases. Pediatric International 2007;49:70-5.
3. Singh P, Saggar K, Ahluwalia A. Dyke-Davidoff-Masson syndrome: classical imaging findings. J Pediatr Neurosci. 2010;5:24-5.
4. Dyke CG, Davidoff LM, Masson CB. Cerebral hemiatrofi and homolateral hipertrofi of the skull sinuses. SurgGynecolObstet. 1933;57:588-600
5. Roy U, Panwar A, Mukherjee A, Biswas D. Adult presentation of dykeDavidoff-Masson syndrome: a case report. Case RepNeurol. 2016;8:20-6.
6. Dix JE, Cail WS. Cerebral hemiatrofi: classification on the basis of MR imaging findings of mesial sclerosis and childhood febrile seizures. Radiology. 1997;203:269-74.
7. Yorulmaz I, Kalaycioglu S, Orguc S, et al. CT and MR imaging of cerebral hemiatrofi (Dyke-Davidoff-Masson syndrome) cases. Turk. J. Diagn. Interv. Radiol. 1993;3:63-8.
8. Tasdemir HA, Incesu L, Yazicioglu AK, et al. DykeDavidoff-Masson syndrome. Clin. Imaging. 2002;26:13-7.
9. Gökçe E, Beyhan M, Sade R. Radiological imaging findings of Dyke-Davidoff-Masson syndrome. ActaNeuroBelg. 2017;117:885-893.
10. Arora R, Rani JY. Dyke-Davidoff-Masson syndrome: imaging features with illustration of two cases. QuantImagingMedSurg. 2015;5:469-71.
11. Aguiar PH, Liu CW, Leitao H, et al. MR and CT imaging in the Dyke-Davidoff-Masson syndrome: report of three cases and contribution to pathogenesis and differential diagnosis. ArqNeuropsiquiatr. 1998;56:803-7
12. Zeiss J, Brinker RA. MR imaging of cerebral hemiatrofi. J. Comput. Assist. Tomogr. 1988; 12:640-3.
13. Behera MR, Patnaik S, Mohanty AK. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. J Neurosci Rural Pract. 2012;3:411-3.
14. Unal O, Tombul T, Cırak B, et al. Left hemisphere and sex dominance of cerebral hemiatrofi (Dyke-Davidoff-Masson syndrome). ClinImaging. 2004;28:163-5.
15. Hsinyi, Chuang MF, Shen TW, et al. Temporospatal analysis define epileptogenic and functional zone in a case of DDMS. Seizure. 2011;20:713-6.
16. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Webers syndrome: a review. Pediatr Neurol. 2004;30:303-10
17. Sheybani L, Schaller K, Seeck M. Rasmussen encephalitis: an update. SchweizArchNeurol. Psychiatr. 2011;162:225-31
18. Kocak O, Yazar C, Carman KB. Encephalocraniocutaneous lipomatosis, a rare neurocutaneous disorder: report of additional three cases. Childs Nerv Syst. 2016;32:559-62
19. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. J MedGenet. 2010;47:760-8.



# Clinical and Laboratory Characteristics of Our Mantle Cell Lymphoma Patients: A Cross Sectional Study

Mantle Hücreli Lenfoma Hastalarımızın Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Kesitsel Bir Çalışma

<sup>1</sup>Nur Oguz Davutoglu , <sup>1</sup>Eren Gunduz , <sup>1</sup>Neshlan Andic , <sup>1</sup>Hava Uskudar Teke 

<sup>1</sup>Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Hematology, Eskisehir, Turkey

## Abstract

Mantle cell lymphoma (MCL) comprises less than 10% of non-Hodgkin's lymphomas. Major independent risk factors are identified as the MCL International Prognostic Index (MIPI) and Ki-67 proliferation index of tumor. The aim of this study is to retrospectively evaluate MCL patients treated and followed-up in our department. **Materials and Methods:** This study included 27 MCL patients' medical records of whom could be reached. The data was reviewed to figure out MIPI score, bone marrow involvement, extranodal involvement, treatment protocols, treatment response, relapse status, and transplant history. Patients were followed-up for a median duration of 64.4 (1-246) months. Subsequent to the first-line treatment, complete response was achieved in 17 (63%) and partial response was achieved in 3 (11%) patients, whereas 7 (26%) patients experienced disease progression. Median PFS following first-line treatment was 29 (3-120) months. Based on the classification by MIPI scoring, low-risk patients had significantly longer median survival than that of high-risk patients (194 months vs 126 months,  $p=0.04$ ), and the patients at moderate-risk had significantly longer PFS compared to high-risk patients (41 months vs 3 months,  $p=0.025$ ). Median age, stage III-IV, and short duration of PFS in patients with high MIPI score were our findings in parallel with available literature. R-hyper-CVAD/MTX-AraC was mostly preferred first-line treatment at our center with a shorter median PFS compared to literature. Given the expanding use of target-driven therapies for MCL, we believe our results are noteworthy in comparing such therapies with pre-existing therapies.

**Keywords:** Mantle cell lymphoma, treatment, prognosis

## Özet

Mantle hücreli lenfoma (MHL), Hodgkin dışı lenfoma vakalarının %10'dan daha azını oluşturur. Başlıca bağımsız risk faktörleri; MHL Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) ve Ki-67 tümör proliferasyonu indeksidir. Bu çalışmanın amacı; bölümümüzde takip ve tedavisi yapılan MHL hastalarının geriye dönük olarak değerlendirilmesidir. Çalışmaya tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen toplam 27 MHL hastası dahil edildi. Bu veriler incelenerek hastaların, MIPI skoru, kemik iliği tutulumu, ektranodal tutulum, tedavi protokolleri, tedaviye yanıtı, nüks durumu ve nakil öyküsü kaydedildi. Bulgular: Hastalar ortalama 64,4 (1-246) ay süreyle takip edilmişti. Hastaların 5'ine (%18) otolog, 2'sine (%8) allogeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştı. Birinci basamak tedavi sonrası 17 (%63) hastada tam yanıt, 3 (%11) hastada kısmi yanıt elde edilirken 7 (%26) hastada progresyon saptandı. Birinci basamak tedavi sonrası medyan progresyonsuz sağ kalım 29 (3-120) ay olarak hesaplandı. MIPI skorlamasına göre düşük riskli hasta grubunun medyan sağ kalımı, yüksek riskli hasta grubuna göre daha uzun (194 ay vs 126 ay,  $p=0.04$ ), orta riskli hasta grubunun progresyonsuz sağ kalımı yüksek riskli hasta grubuna göre daha uzun (41 ay vs 3 ay,  $p=0.025$ ) bulundu. Sonuç olarak, çalışmamızda hastaların medyan tanı yaşı, çoğunun evre III-IV olması, MIPI skoru yüksek hastalarda progresyonsuz sağ kalımın kısa olması literatürle uyumlu bulgular olarak saptandı. Merkezimizde en çok tercih edilen birinci basamak tedavi R-hyper-CVAD/MTX-AraC olup literatüre kıyasla medyan progresyonsuz sağ kalım süresi daha kısa bulundu. MHL'de giderek artan hedefe yönelik tedavi kullanımı dikkate alındığında, bu tür tedavilerle eskiden beri mevcut olan tedavilerin kıyaslanması açısından sonuçlarımızın önemli olduğu kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Mantle hücreli lenfoma, tedavi, prognoz

Cite this article as:

Oguz Davutoglu N, Gunduz E, Andic N, Uskudar Teke H, Clinical and Laboratory Characteristics of Our Mantle Cell Lymphoma Patients: A Cross Sectional Study, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1):56-61 Doi: 10.20515 / otd. 759341

## 1. Introduction

Mantle cell lymphoma (MCL) comprises less than 10% of non-Hodgkin's lymphoma cases and has a heterogeneous clinical manifestation along a spectrum from indolent to aggressive. It is characterized by the presence of t(11;14) translocation. Usually, MCL arises in males and presents with advanced stage. Immunophenotyping of patients reveals IgM, IgD, CD20, CD5, and cyclin D1 expression whereas negative for CD10 and Bcl-6. Pan-B-cell antigens CD19, CD20, CD5, and FMC7 are frequently expressed, with rare cases tested negative for CD5 and positive for CD23. Certain clinical and biological features are of prognostic importance for MCL. Among them, major independent risk factors were identified as the MCL International Prognostic Index (MIPI) and Ki-67 proliferation index of the tumor. MCL treatment has improved over the last 20 years attaining prolongation of survival. Today, chemoimmunotherapy with or without consolidation of autologous stem cell transplantation is regarded as the standard of care. The aim of this study is to retrospectively evaluate MCL patients treated and followed-up in our department.

## 2. Materials and Methods

This study included 27 MCL patients' medical records of whom could be reached. Patient data was retrieved by retrospective screening of patient charts and/or hospital records.

The data was reviewed to figure out age, gender, MIPI score, presence of B-symptoms, bone marrow involvement, extranodal involvement, treatment protocols, treatment response, relapse status, and transplant history for each patient.

## Statistics

All statistical analyses were performed by using SPSS v.21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical and continuous variables were expressed in percent (%) and as median (range). Primary endpoints of the study were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Survival analyses were done through Kaplan-Meier method and inter-group differences were compared using log-rank test. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## 3. Results

Of the patients, 10 (37%) were females and 17 (63%) were males. Median age at the time of diagnosis was 63 (40-91) years. Laboratory findings and clinical features of the patients at diagnosis were summarized in Tables 1 and 2, respectively.

Table 1. Laboratory findings at diagnosis

	Median (min-max)
Hemoglobin (g/dL)	11.9 (7.6-16.9)
White blood cell count (/mm <sup>3</sup> )	7400 (2000-134000)
Absolute neutrophil count (/mm <sup>3</sup> )	4500 (1200-13370)
Absolute lymphocyte count (/mm <sup>3</sup> )	1900 (320-120000)
Platelets (/mm <sup>3</sup> )	215000 (37000-402000)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	34 (4-104)
Lactate dehydrogenase (LDH) (U/L)	377 (208-1046)
Blood urea nitrogen (BUN) (mg/dL)	15.1 (5.4-38)
Creatinine (mg/dL)	0.83 (0.52-2.6)
Uric acid (mg/dL)	6.1 (3.9-13.7)
Total protein (g/dL)	7 (5.38-9)
Albumin (g/dL)	4.2 (3.25-5.2)
Aspartate aminotransferase (U/L)	22 (11-52)
Alanine aminotransferase (U/L)	14 (5-80)
Alkaline phosphatase (U/L)	146 (21-518)
Gamma-glutamyltransferase (U/L)	23.8 (10-83)
Beta-2 microglobulin (mg/dL)	0.5 (0.16-9.03)

**Table 2.** Clinical features of patients

	Number of Patients (%) n=27 (100%)
<b>B-symptoms</b>	
Yes	13 (48%)
No	14 (52%)
<b>Bone marrowinvolvement</b>	
Yes	12 (44%)
No	15 (56%)
<b>EasternCooperativeOncologyGroup (ECOG) performancescore</b>	
0	12 (45%)
1	14 (52%)
≥2	1 (3%)
<b>Lactatedehydrogenase (LDH)</b>	
≥1	16 (59%)
<1	11 (41%)
<b>Ki-67 index</b> n=10 (100%)	
<30%	5 (50%)
≥30%	5 (50%)
<b>Extranodalinvolvement</b>	
Yes	19 (70%)
No	8 (30%)
<b>Splenomegaly</b>	
Yes	7 (26%)
No	20 (74%)
<b>t (11;14)</b> n=7 (100%)	
Positive	6 (86%)
Negative	1 (14%)

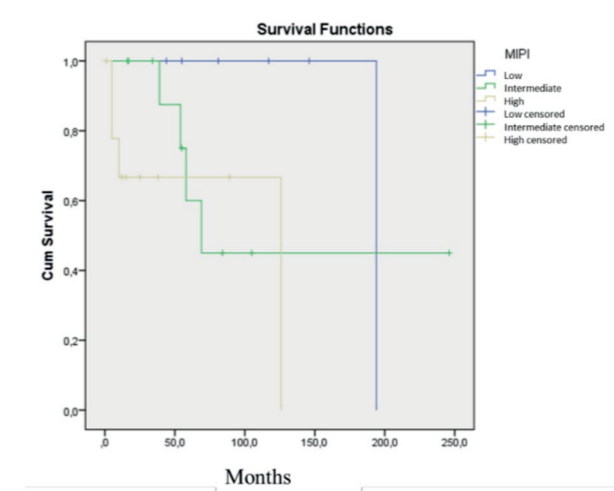
MCL was classified at diagnosis as stage II in 2 (8%), stage III in 7 (26%), and stage IV in 18 (66%) patients. From the point of MIPI score, 6 (22%) patients had low risk, 11 (41%) had moderate risk, and 10 (37%) had high risk. Patients were followed-up for a mean duration of 64.4 (1-246) months during which 9 (33%) died, 17 (63%) survived, and one patient was lost to follow-up. Breakdown of deaths by cause was as follows: infection in 4 (2 fungal pneumonia, one bacterial pneumonia, and one hepatosplenic candidiasis), disease progression in 4, and alveolar hemorrhage in one out of 9 deaths.

Of the patients, 5 (18%) underwent autologous and 2 (8%) underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Diagnostic tissues of the patients were collected from lymph node in 18 (67%), gastrointestinal tract in 4 (14%), bone marrow in 2 (7%), nasopharynx in other 2 (7%), and eyelid in the last one (3%) patient. Group of patients who died were compared to those who survived, with no significant difference in hemoglobin, leukocyte, platelet, or lactate dehydrogenase (LDH) values at the time of diagnosis.

Regimens given to our patients as first-line treatment modalities were: R-hyper-CVAD/MTX-AraC (rituximab plus hyper-fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate-cytarabine) in 10 (36%), R-CHOP (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) likewise in 10 (36%), R-CVP (rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone) in 4 (16%), sequential R-CHOP/R-DHAP (rituximab plus cisplatin, high-dose citarabine, dexamethasone) in 2 (8%) and R-Bendamustine in one (4%) patient. Subsequent to the first-line treatment, complete response (CR) was achieved in 17 (63%) and partial response was achieved in 3 (11%) patients, whereas 7 (26%) patients experienced disease progression. PFS following the first-line treatment lasted for a median term of 29 (3-120) months. Out of 17 patients, in whom CR was attained with first-line treatment, disease relapsed in 8 (47%) patients.

Of 8 relapses, 6 (75%) were administered BORID (bortezomib, rituximab, and dexamethasone) and one (13%) was administered R-hyper-CVAD/MTX-AraC regimen, the last patient was lost before salvage therapy could be administered. Subsequent to the second-line treatment, 4 (50%) patients demonstrated CR and 3(38%) patients suffered disease progression.

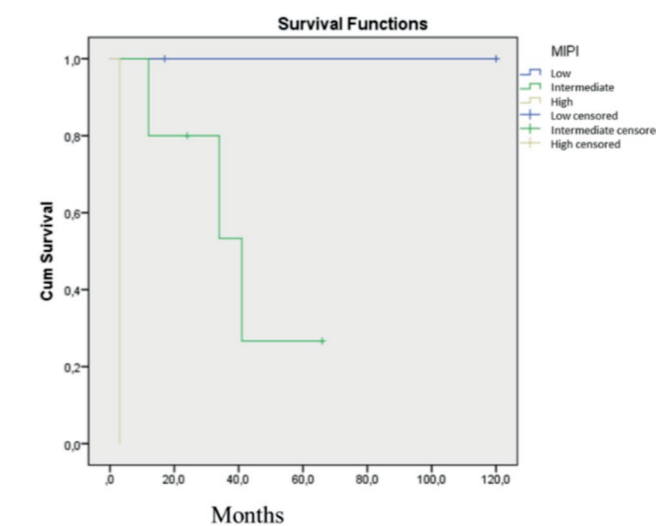
Based on the classification by MIPI scoring, low-risk patients had a significantly longer median survival than that of high-risk patients (194 months vs 126 months, p=0.04) (Figure 1), and the patients at moderate-risk had significantly longer PFS compared to high-risk patients (41 month vs 3 months, p=0.025) (Figure 1).



**Figure 1.** Curve of overall survival by MIPI score

Median survival was longer in patients whose diagnostic work-up included lymph node examination than those whose diagnostic work-up included bone marrow examination (126 months vs 10 months, p=0.031). Similarly, median survival was longer in patients with diagnostic tissue examination collected from gastrointestinal tract

than those with diagnostic bone marrow examination (58 months vs 10 months, p=0.046) (Figure 2). Median PFS was also significantly longer in patients with diagnostic lymph node examination compared to those with diagnostic bone marrow examination (41 months vs 3 months, p=0.025)



**Figure 2.** Curve of progression-free survival by MIPI score

Review of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance scores of patients turned out that there were no patient with ECOG performance score of 3 or 4. Group of patients with ECOG performance score 0 had pursued a significantly longer median survival (194 months vs 69 months,  $p=0.003$ ) and PFS ( $p=0.023$ ) compared to the patients with ECOG performance score of 1.

Most of the patients who underwent HSCT remained in complete remission, nevertheless, HSCT was not found to have a significant effect on median survival (194 months vs 126 months,  $p=0.074$ ).

#### 4. Discussion

Although used to be referred to as a low-grade and slow-progressing lymphoma previously, MCL is today considered as an aggressive, incurable lymphoma incorporating the worst characteristics of low to high stage lymphomas. Almost all MCL cases require systemic treatment.<sup>6</sup> Due to the emergence of novel targeted therapies, place of autologous HSCT in the event of first complete remission has become debatable.

MCL usually arises at advanced age, with an incidence rate increasing directly proportional to increasing age. Median age at diagnosis in our study was 63 years, in compliance with the previous literature.<sup>7,8</sup> MCL is 2- to 3-fold more common in males compared to females.<sup>9</sup> Consistently, males were affected 1.7 times as frequently as females in our study.

B-symptoms are detected in 40-50% of patients.<sup>10</sup> In line with the literature data, 14 (52%) of our patients had B-symptoms at diagnosis.

Examination for splenomegaly revealed 7 (26%) of our patients had splenomegaly which is less than the figures mentioned in literature (40-60%) (10). We suppose this might be related to the variations of methods employed in splenomegaly examination.

In most of the former studies, as much as 70%, or higher, of patients were diagnosed at an advanced disease stage.<sup>11</sup> Likewise, 92% of our patients were diagnosed at stage III or IV.

MIPI score is a well-established determinant of prognosis.<sup>12</sup> In consistency with the former results in literature, when our patients were classified according to their MIPI scores, low-risk patient group had a significantly longer median survival ( $p=0.04$ ) than that of high-risk patients and also the patients at moderate-risk had significantly longer PFS ( $p=0.025$ ) compared to high-risk patients.<sup>13</sup> Ki-67 proliferation index is identified as one of the fac-

tors with highest prognostic value<sup>14</sup>, however, only 10 patient in our cohort had documented Ki-67 proliferation index and therefore, we were not able to conduct survival analysis for Ki-67 proliferation index.

We suppose that the longer PFS in our patient group with diagnostic lymph node examination than the patient group with diagnostic bone marrow examination is attributable to the more advanced disease stage in patients who have bone marrow involvement at diagnosis.

Our patients had received 2 most used first-line treatment regimens according to the literature<sup>15</sup> (R-hyper-CVAD/MTX-AraC, 36% and R-CHOP, 36%). Among the 10 receivers of each of R-hyper-CVAD/MTX-AraC and R-CHOP, CR was attained in 7 (70%) and 5 (50%), respectively and in harmony with previous results.<sup>11,16</sup> Our shorter median PFS following first-line therapy (29 months) in comparison to the literature data is a likely result of difference in characteristics and size of patient population.<sup>17</sup>

Comparison between the groups who had been administered R-CHOP and R-hyper-CVAD/MTX-AraC as first-line treatment did not indicate any significant difference in overall survival ( $p=0.812$ ) or PFS survival ( $p=0.458$ ), as also noted in previous literature.<sup>12</sup>

In the patient subgroup in whom disease relapsed and thereupon BORID treatment was applied, CR was reached in 50%, similar to the figures in previous literature.<sup>18</sup>

Most of our patients who had undergone HSCT remained in complete remission. However, on contrary to literature data (8,17), HSCT did not act significantly on median survival ( $p=0.074$ ) which we believe is due to our small number of patients who underwent HSCT.

#### 5. Conclusion

Median age at diagnosis, predominant disease status of stage III-IV at diagnosis, and short duration of PFS in patients with high MIPI score were our findings in parallel with available literature. R-hyper-CVAD/MTX-AraC was the mostly preferred first-line treatment at our center. In light of our shorter median PFS compared to the literature data, it behooves our center to re-consider our first-line treatment preferences. Although majority of HSCT recipients in our cohort remained in complete remission, HSCT did not play a significant role on median survival. On the other hand, due to the small number of transplant recipients we rather abstain from making an overall conclusion on this matter. Given the expanding use of target-driven therapies for MCL, we believe our results are noteworthy in comparing such therapies with the pre-existing therapies.

## KAYNAKLAR

1. Swerdlow, SH, Campo E, Harris NL, et al. Swerdlow, S. H. (2008). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours, 2008, 439.
2. Jiang W, Kahn SM, Zhou P, et al. Overexpression of cyclin D1 in rat fibroblasts causes abnormalities in growth control, cell cycle progression and gene expression. *Oncogene* 1993;8:3447-57.
3. Ratty R, Franssila K, Joensuu H, et al. Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2002;69:11-20.
4. Gouill LS, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma. *N. Engl. J. Med* 2017;377:1250-60.
5. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the second nordic mantle cell lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br. J. Haematol* 2016; 175:410-8.
6. Alinari L, Christian B, Baiocchi RA. Novel targeted therapies for mantle cell lymphoma. *Oncotarget* 2012;3:203-11.
7. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:83-92.
8. Okay M, Meletli O, Kelkitli E, et al. Mantle cell lymphoma: a Turkish Multi-Center Study. *JBUON* 2019;24:2084-9.
9. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105:1684-92.
10. Pileri SA, Falini B. Mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2009;94:1488-92.
11. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82:78-101.
12. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:511-8.
13. He J, Chen X, Wei G, et al. Simplified MIPI-B prognostic stratification method can predict the out-

come well-retrospective analysis of clinical characteristics and management of newly-diagnosed mantle cell lymphoma patients from China. *Medicine* 2019;98:1.

14. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005;131:29-38.

15. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Boesen AM, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Akerman M, Ehinger M, Sundström C, Langholm R, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Brown P, Elonen E. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-93.





16. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, Stelitano C, Caracciolo F, DiRenzo N, Angrilli F, Carella AM, Capodanno I, Barbolini E, Galimberti S, Federico M. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high-dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-53.

17. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, Palomba ML, Portlock C, Straus DJ, Noy A, Horwitz SM, Moskowitz A, Hamlin P, Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Younes T. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer Journal* 2019;9:1-10.

18. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, Hoffmann M, Chott A, Zielinski C, Drach J. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96:1008-14.

# Analysis of the Patients with Autoimmune Neurological Syndromes in a Single Center in Turkey

## Otoimmün Nörolojik Sendromlu Hastaların Türkiye'deki bir Merkezdeki Analizleri

<sup>1</sup>Zeynep Ozozen Ayas , <sup>2</sup>Dilcan Kotan , <sup>3</sup>Emel Oguz Akarsu , <sup>4</sup>Bekir Enes Demiryurek 

<sup>1</sup>Eskisehir City Hospital, Department of Neurology, Eskisehir, Turkey  
<sup>2</sup>Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Sakarya, Turkey  
<sup>3</sup>Uludag School of Medicine, Uludag University, Department of Neurology, Bursa, Turkey  
<sup>4</sup>Bolu İzzet Baysal University, Department of Neurology, Bolu, Turkey

### Abstract

Autoimmune neurological syndromes (ANS) are a series of diseases that may involve the central, peripheral, and autonomic nervous system wherein the immune system is affected through varying immunological pathways. In the present study, the clinical and radiological features of the patients diagnosed with ANS were discussed. We reviewed the clinical features, laboratory and radiological findings of 15 patients, who were diagnosed with ANS among those being followed at the hospital. All patients underwent tumor screening tests for paraneoplastic syndrome investigations. Total of 15 patients were included; 11 (73.3%) men and 4 (26.7%) women. The mean age of patients was 50.46±8.49 (32–72) years. Six (40%) patients were diagnosed with paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD); three (20%) with limbic encephalitis (LE); two (13.3%) with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; one (6.67%) with sensorimotor neuropathy; one (6.67%) with motor neuron disease (MND); one (6.67%) with transverse myelitis (TM), one (6.67%) with dermatomyositis. Six (40%) patients had subacute-onset. Chronic symptoms were detected in five (33.3%) patients, acute in four (26.7%) patients. Gait and speech disorders were most common symptoms. The cancer was detected in 10 (three breast, three lung, one liver, one prostate, one thyroid, and one nasopharyngeal cancer) of 15 patients (66.7%). Autoantibody tests revealed GAD-Ab positivity in the patient with LE and anti-Ri, anti-Amphiphysin positivity in the patient with PCD. Seven patients' CSF were analysed. The CSF examination revealed normal findings in three patients with PCD. Pleocytosis was found in patient with TM, while the other three (two LE, one MND) had protein elevation unaccompanied by lymphocytosis. Three of the patients had typical bilateral mesial-temporal involvement in MRI, consistent with LE. Cerebellar atrophy was detected in five of six patients with PCD. ANS span greatly heterogeneous neurological disorders. Therefore, a variety of clinical signs and symptoms may be present. Early diagnosis brought about by increased awareness consistently affects treatment. Although the presence of autoantibodies is an important sign, the detection rates are small. Routinely performing cancer screening to facilitate early diagnosis and practicing persistent patient follow-up are the most important factors.

**Keywords:** Autoimmune neurological syndromes, paraneoplastic cerebellar degeneration, limbic encephalitis, cancer, Turkey

### Özet

Otoimmün nörolojik sendromlar (ONS), bağışıklık sisteminin değişik immünolojik yollardan etkilediği santral, periferel ve otonomik sinir sistemini içeren bir dizi hastalıktır. Bu çalışmada ONS tanısı almış hastaların klinik ve radyolojik özellikleri tartışılmıştır. ONS tanısı almış ve hastaneden takip edilmiş 15 hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri incelendi. Tüm hastalara, paraneoplastik sendromların araştırılması için tümör tarama testleri yapıldı. Onbiri (%73.3) erkek, 4'ü (%26.7) kadın, toplam 15 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 50.46±8.49 (32-72) idi. Altı (%40) hastaya paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PSD), 3 (%20) limbik ensefalit (LE), 2 (%13.3) kronik inflamatuvar demyelizan polinöropati, 1 (%6.67) sensörimotor nöropati, 1 (%6.67) motor nöron hastalığı (MNH), 1 (%6.67) transvers myelit (TM), 1 (%6.67) dermatomyozit tanısı konuldu. Altı (%40) hasta subakut başlangıçlı idi. Kronik semptomlar 5 (33.3%) hastada, akut 4 (26.7%) hastada saptandı. Yürüme ve konuşma bozuklukları en sık görülen semptomlardı. Kanser 15 hastanın 10'unda (3 meme, 3 akciğer, 1 karaciğer, 1 prostat, 1 tiroid ve 1 nazofarenks kanseri) tespit edildi. Otoantikör testlerinde GAD-Ab pozitifliği LE, anti-Ri ve anti-Amphiphysin pozitifliği PSD'li hastada saptandı. Yedi hastanın BOS'u analiz edildi. PSD'li 3 hastanın BOS'u normal bulgular saptandı. TM hastasında pleositöz bulunurken, diğer 3 hastada (2 LE, 1 MNH) lenfositöza eşlik etmeyen protein artışı saptandı. LE'li hastaların üçünde MRG'de tipik bilateral meziotemporal tutulum vardı. PSD'li altı hastanın beşinde serebellar atrofi saptandı. ONS geniş heterojen nörolojik bozukluklara sahiptir. Bu nedenle, çeşitli klinik semptom ve bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Artan farkındalığın getirdiği erken tanı, tedaviyi sürekli olarak etkiler. Otoantikörlerin varlığı önemli bir işaret olmasa rağmen, tespit oranları düşüktür. Erken tanıyı kolaylaştırmak için rutin kanser taraması ve ısrarlı hasta takibi önemli faktörlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün nörolojik hastalık, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, limbik ensefalit

### Cite this article as:

Ozozen Ayas Z, Kotan D, Oguz Akarsu E, Demiryurek BE, Analysis of the Patients with Autoimmune Neurological Syndromes in a Single Center in Turkey, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1): 62- 69 Doi: 10.20515 / otd. 740327

## 1. Introduction

Autoimmune neurological syndromes are a series of diseases that may involve the central, peripheral, and autonomic nervous system wherein the immune system is affected through varying immunological pathways. It is thought that tumor antigens initiate immune-mediated processes in paraneoplastic autoimmune neurological disorders. In autoimmune neurological disorder, which typically manifests with a subacute course, neurological symptoms are seen before the underlying tumor appear in 65% of patients (1). The intracellular antigen-target B-cell response reveals the association between the malignancy and the autoimmune neurological syndrome (2). The presence of autoantibodies in tissues also suggests autoimmunity which is in the disease etiology. However, these antibodies cannot be detected in 20 to 50% of patients (3).

In the present study, the clinical and radiological features of 15 patients diagnosed with autoimmune neurological syndromes were discussed. After the diagnosis both features allowed for the detection of different cancer types and increased treatment opportunities.

## 2. Material and Methods

We reviewed the clinical features, laboratory and radiological findings of 15 patients, who were diagnosed with autoimmune neurological syndrome among those being followed at the Neurology Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital between 2016 and 2019. Encephalitis and infectious diseases were excluded. Age, sex, premorbid disorders, admission symptoms, cerebrospinal fluid (CSF) results

(glucose/simultaneous blood glucose, protein, sodium, chloride, cultures, HSV PCR), autoantibodies (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma, anti-Amphiphysin, anti-NMDA-R, anti-AMPA-1, anti-AMPA-2, anti-CASPR-2, anti-LGI-1, anti-GABAR B1, glutamic acid decarboxylase antibody (GAD-Ab)), magnetic resonance imaging (MRI), electroneuromyography (ENMG) results, cancer screening (tumor marker tests, thoracic and abdominal computed tomography (CT), thyroid ultrasonography (USG) mammography and pap smear tests for women, prostate USG for men, fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)), treatment protocols, and survival data were assessed. The study complies with the Helsinki Declaration, and approval was obtained from the ethics committee of Sakarya University.

## 3. Results

In this study, the files of 2964 patients who hospitalized in a neurology clinic were retrospectively examined. A total of 15 patients (11 (73.3%) men and 4 (26.7%) women) who were diagnosed with autoimmune neurological syndrome were included in our study. (Table 1) The mean age of patients was 50.46±8.49 (32–72) years. Six (40%) patients were diagnosed with paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD); three (20%) with limbic encephalitis (LE); two (13.3%) with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP); one (6.67%) with sensorimotor neuropathy; one (6.67%) with motor neuron disease; one (6.67%) with transverse myelitis, one (6.67%) with dermatomyositis. (Table 1)

Table 1. Gender of patients and autoimmune neurological syndromes types.

	#	Percentage
<b>Gender</b>		
Male	11	73.3
Female	4	26.7
<b>Types</b>		
PCD	6	40
LE	3	20
CIDP	2	13.30
SMN	1	6.67
MND	1	6.67
TM	1	6.67
DM	1	6.67

PCD: Paraneoplastic cerebellar degeneration; LE: Limbic encephalitis; CIDP: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; SMN: Sensorimotor neuropathy; MND: Motor neuron disease; TM: Transverse myelitis; DM: Dermatomyositis.

Seven (46.6%) patients had gait disorder, two of them had speech disorder, one behavioral disorder, additionally. Five (33.3%) patients presented with symptoms of limb weakness. One of them had coexisting speech disturbance, two had hyperesthesia. A patient with sensorimotor neuropathy had weakness of upper extremity and pain which is a rare symptom of autoimmune neurological syndrome. Five (33.3%) patients had impaired speech, and one of five had limb weakness and two had gait disturbance as symptoms. Only one (6.6%) patient in our study cohort had seizure and impaired consciousness as an initial symptom of LE. (Table 2) Symptoms

were divided into three groups; acute, defined as less than four weeks; subacute, lasting four to twentyfour weeks; and chronic, lasting more than twentyfour weeks. Six (40%) patients had subacute symptoms. Chronic symptoms were detected in five (33.3%) patients, acute in four (26.7) patients. (Table 2) Nine (60%) patients had no history of systemic disease. Two patients had hypertension. The patient with PCD had diabetes mellitus and hypothyroidism. Another patient with PCD had breast cancer; the patient with LE had Behçet's disease, the patients with sensorimotor neuropathy had DM. (Table 2)

**Table 2.** Detailed clinical features of the patients with autoimmune neurological syndromes.

	Age	Gender	Diagnosis	Symptoms	The duration of the symptoms	Premorbid Disease
1	44	M	PCD	weakness of limb, speech disorder	Subacute	Diabetes mellitus, hypothyroidism
2	47	F	PCD	speech and gait disorder	Subacute	Breast cancer
3	56	M	PCD	gait disorder	Chronic	-
4	46	M	PCD	gait disorder	Chronic	-
5	44	M	PCD	speech disorder	Subacute	Hypertension
6	62	M	PCD	speech and gait disorder	Chronic	-
7	60	M	LE	speech disorder	Subacute	-
8	38	F	LE	seizure	Acute	-
9	36	M	LE	behavioral and gait disorder	Acute	Behçet's Disease
10	70	M	CIDP	weakness and paresthesia of extremities	Subacute	Hypertension
11	48	F	CIDP	weakness and paresthesia of lower extremities	Chronic	-
12	62	M	SMN	weakness and pain of right arm	Acute	Diabetes mellitus
13	72	M	MND	weakness of left lower extremity	Subacute	-
14	40	F	TM	gait disorder	Acute	-
15	32	M	DM	Gait disorder	Chronic	-

PCD: Paraneoplastic cerebellar degeneration; LE: Limbic encephalitis; CIDP: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; SMN: Sensorimotor neuropathy; MND: Motor neuron disease; TM: Transverse myelitis; DM: Dermatomyositis

All patients underwent tumor screening tests for paraneoplastic syndrome investigations. The cancer was associated with autoimmune neurological syndromes in 10 (three breast, three lung, one liver, one prostate, one thyroid, and one nasopharyngeal cancer) of 15 patients (66.7%). Four of six patients with PCD were diagnosed

with different types of cancers. (breast, lung, thyroid and nasopharyngeal cancer) Tumor was not detected in three patients with LE. The symptoms of autoimmune neurological syndromes appeared before the diagnosis of cancer, except one patient. The patient with PCD had diagnosis of breast cancer before symptoms of PCD. (Table 3)

**Table 3.** The findings of CSF, neuroimaging, tumor screening test and therapy of the patients with autoimmune neurological syndromes.

	Diagnosis	CSF Sings	Antibody	Neuroimaging/test	Neoplasia	Therapy
1	PCD	Normal	Negative	MRI	Negative	IVIG
2	PCD	NA	NA	MRI	Breast cancer	-
3	PCD	Normal	Anti-Ri, Anti-Amphiphysin	MRI	Lung cancer	IVIG
4	PCD	Normal	Negative	MRI	Thyroid cancer	IVIG
5	PCD	NA	NA	MRI	Nasopharyngeal cancer	IVIG
6	PCD	NA	NA	MRI	Negative	IVIG
7	LE	Elevated protein	Negative	MRI	Negative	IVIG
8	LE	Elevated protein	Anti-GAD	MRI	Negative	IVIG
9	LE	NA	Negative	MRI	Negative	IVIG + MP
10	CIDP	NA	NA	MRI-ENMG	Prostat cancer	IVIG + MP
11	CIDP	NA	NA	MRI-ENMG	Breast cancer	IVIG
12	SMN	NA	NA	MRI-ENMG	Lung cancer	IVIG
13	MND	Elevated protein	Negative	MRI-ENMG	Lung cancer	IVIG
14	TM	Pleocytosis	Negative	MRI	Breast cancer	IVIG + MP
15	DM	NA	NA	MRI-ENMG	Liver cancer	IVIG + MP

PCD: Paraneoplastic cerebellar degeneration; LE: Limbic encephalitis; CIDP: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; SMN: Sensorimotor neuropathy; MND: Motor neuron disease; TM: Transverse myelitis; DM: Dermatomyositis; NA: Not available; CSF: Cerebrospinal fluid; MRI: Magnetic resonance imaging; ENMG: Electroneuromyography (ENMG); IVIG: Intravenous immunoglobulin; MP: Methylprednisolone

The patient with CIDP had elevated carcinoembryonic antigen (CEA) in tumor screening tests and he was diagnosed with prostate adeno carcinoma by FDG-PET. The patient with sensorimotor neuropathy was diagnosed with small cell lung cancer that developed five and a half years later. The patient with PCD was diagnosed with bronchoalveolar cancer; another patient with PCD was diagnosed with thyroid papillary carcinoma, the patient with transverse myelitis was diagnosed with invasive ductal breast cancer; the patient with dermatomyositis had hepatocellular carcinoma. No malignancy was detected in 5 (33.3%) patients during the follow-up period. Autoantibody tests revealed GAD-Ab positivity in the patient with LE and anti-Ri, anti-Amphiphysin positivity in the patient with PCD. (Table 3)

Seven patients' CSF were performed. The CSF examination revealed normal findings in three patients with PCD. Pleocytosis was found in patient with transverse myelitis, while the other three (two LE, one motor neuron disease) had protein elevation unaccompanied by lymphocytosis. All patients had a negative CSF culture and HSV PCR. (Table 3)

All 15 patients underwent brain/spinal MRI studies. Three of the patients had typical bilateral mesial-temporal involvement in FLAIR and T2 sequences, consistent with LE. Cerebellar atrophy was detected in five of six patients with PCD. The patients diagnosed with CIDP, sensorimotor neuropathy, dermatomyositis and motor neuron disorders were diagnosed with ENMG. CIDP was characterized by conduction blocks, reduced com-

posite muscular action potential (CMAP) responses, and neurogenic motor unit potential changes. The ENMG examination of the patient with motor neuron disease showed reduced motor CMAP responses in all extremities, diffuse denervation and fasciculation at rest, and motor unit potential loss at maximal contraction. (Table 3)

Fourteen patients were treated with 0.4 mg/kg intravenous immunoglobulin (IVIG) for five days followed by IVIG maintenance therapy. Four of twelve patients who had no or limited benefit from IVIG, had methylprednisolone therapy for seven days. The patient with breast cancer who was diagnosed PCD had not allow any treatment. The patients diagnosed with lung cancer, invasive ductal breast, liver, prostate cancer, thyroid papillary and nasopharyngeal carcinoma, underwent surgical excision and oncological treatment. (Table 3)

#### 4. Discussion

Immune system response is multifactorial, complex, and individualized (4). Different autoreactive processes have been defined. However, no clear etiological factor could be found in 50% of autoimmune disorders. It is important to assess different pathophysiological processes, predict different clinical spectrum, and develop early therapeutic approaches to such disorders. The certain incidence of the disease is unknown, it was determined as 0.51% in our study. We suggest that assessing patients presenting with a variety of clinical spectrums will contribute to the existing literature. PCD is a rare, severe neuro-immunological disorder that may accompany tumors. Gender factor is not certain in PCD. Fu et al. reported seven patients with PCD who were female (5). Among 28 patients with PCD 22 were male in another study.

6 Male dominance is remarkable in our study. (5/6) PCD's clinical features can be variable. Common symptoms are moderate to severe truncal ataxia, nystagmus, vertigo, dysarthria, and diplopia. Gait and speech disorders were most common symptoms in our six patients with PCD. Acute or subacute onset can be seen. But in our study, subacute and chronic onsets were detected. PCD is frequently associated with gynecological tumors, lung cancer, and Hodgkin's lymphoma (7,8,9). Breast, thyroid, lung and nasopharyngeal cancers were detected in four of six patients with PCD in our study. Autopsy findings include reduced cerebellar size and the diffuse loss of Purkinje cells, granules, and basket cells in the cerebellar cortex. A difficulty with PCD diagnosis is that most reported PCD cases have a normal radiography and that many cases appear well before cancer is diagnosed (10). Indeed, radiological changes in cerebellar size usually appear only in the late stage of the disease (11). On the other hand, Scheid et al. reported cerebellar atrophy occurring within 1 month of symptom onset (12). In our study, three patients had subacute, three had chronic symptoms. And five of six patients with PCD had cerebellar atrophy in MRI. PCD patients mostly have anti-Yo or anti-Ri associated onconeural antibodies. In rare antibody negative PCD cases, the neurological disease rapidly progresses and appears to be non-treatable (13). Three CSF antibody studies could not be done as no permission could be obtained from that patients, in our study. Anti-Ri associated PCD mainly presents opsoclonus-myoclonus-ataxia. Bronchoalveolar cancer was detected in a 56-year-old man patient who was presented with ataxia and cerebellar signs. The patient had anti-Ri and anti-Amphiphysin antibodies. Anti-Ri and anti-Amphiphysin are well-characterized onconeural antibodies. Anti-Ri is commonly associated with breast, gynecological and small cell lung cancer; anti-Amphiphysin is associated breast, ovarian, and lung cancer. A 46-year-old man, who had progressive gait disorder and cerebellar atrophy on MRI, was diagnosed with PCD. Thyroid papillary carcinoma was detected with malignancy screening. The association of PCD and thyroid cancer is extremely rare and has been reported in only two patients in the literature (14,15). A 44-year-old man who had PCD, diagnosed with nasopharyngeal carcinoma with tumor screening tests.

PCD has a poor prognosis and treatment options are limited. IVIG, corticosteroids, plasmapheresis, and cyclophosphamide have been tried alone or in combination

and have yielded partial response rates. It has been reported that the resection of the primary tumor decreases PCD's neurological symptoms (16,17). The median survival time of patients treated with anti-tumor therapy has been reported to be longer than that of untreated patients (18). In our study, the patient with breast cancer refused any therapy. Three patients benefited partially from the IVIG therapy. Two patients had no response to IVIG. LE forms a group of autoimmune disorders that is increasingly diagnosed with heightened awareness. An external factor like a tumor or infection triggers lymphocyte production. This is followed by a disturbed blood brain barrier, allowing immune cells to enter the central nervous system. B lymphocytes cause the disease with lymphocytes proliferating in the central nervous system, transforming into plasma cells, and producing intrathecal antibodies. Seizures, memory loss, depression, and cognitive impairment are its characteristics (19). The symptoms occur as acute or subacute. Similarly, two patients had acute, one patient had subacute onset, in our study. In addition to the clinical signs and symptoms, hyperintensity in the temporal regions in FLAIR MRI and an autoantibody presence in the CSF have increased the diagnosis rates. Three of the 15 patients were diagnosed with LE clinically and radiologically, in our study.

One patient presented with seizure and confusion, another with altered behavior and gait disorder, and another with speech disturbance. Typical MRI findings were seen in acute period of all patients. In the literature, a patient was reported with MRI findings appearing 26 days after the onset of symptoms, despite the normal initial MRI examination (20). A 36-year-old man who was diagnosed with Behçet's disease for 9 years had altered behavior. Neurological involvement occurs at a mean of five years after the onset of this disease. It commonly manifests as parenchymal central nervous system involvement and dural sinus thrombosis (21). This case is worth noting because it is a rare example of Behçet's disease with neurological involvement occurring with LE. A 38-year-old woman with LE that presented with seizure and confusion had pleocytosis and elevated protein in the CSF examination. The patient with negative CSF autoantibodies had serum GAD-Ab positivity. A study reported the presence of GAD-Ab at a rate of 17.5% (22). A co-existing malignancy was detected in a limited number of LE patients with GAD-Ab positivity (22,23). Our patient with GAD-Ab positivity was not found to have any malignancy in the two years follow-up tumor screening. Data in the literature suggest that GAD-Ab positive patients respond favorably to immunotherapy (22,24,25).

Similarly, this case responded dramatically to IVIG. The autoantibody tests of the other two LE patients were negative and the patient with Behçet's disease responded to IVIG and MP, while the other patient responded to IVIG. The most common malignancies associated with paraneoplastic LE are small cell lung cancer, testis tumors, breast cancer, teratoma, and Hodgkin's lymphoma (26). In two-thirds of cases, a malignancy can be diagnosed three to five months after the emergence of neurological signs. However, screening should be done for five years at follow-up. No malignancy could be diagnosed during the three-year follow-up of the three patients with LE, in our study.

CIDP is a proximal and distal demyelinating peripheral neuropathy with a slow course or exacerbations, which causes symmetrical motor involvement rather than sensory involvement (27). Its co-occurrence with diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, and lymphoproliferative disorders is known. A similar association was also reported with non-Hodgkin's lymphoma, hepatocellular carcinoma, and osteosclerotic myeloma (28,29,30). Studies have reported the co-occurrence of CIDP with breast and prostate cancers, which were rarer in our cases. In one of our cases, an elevated CEA level and prostate cancer on the PET were diagnosed in the cancer screening. However, that patient refused surgery, so IVIG and MP treatment were started, which yielded a partial response.

Paraneoplastic neuropathy is a form of autoimmune neurological syndromes. The most common initial signs of paraneoplastic neuropathy are sensory loss (67.4%), pain (41.3%), weakness (22.8%), and sensory ataxia (20.7%). In a study where 92 patients were enrolled, pain was the initial symptom in 13% of the patients (31). Multiple symptoms were present in 39.1% of the study population. Our case also had pain and weakness. It was shown in the literature that 57.6% of patients presented with pain secondary to neuropathy in the course of painful peripheral neuropathies. The most common disorder was sensorineural ganglionopathy (25%), followed by symmetrical sensorimotor (22.8%), symmetrical sensory (22.8%), mononeuritis multiplex (6.5%), pure motor (7.6%), and demyelinating (12%) injury. Hematologic (16.3%) and gastrointestinal system (12%) malignancies are seen (31). Our case was diagnosed with small cell lung cancer five and a half years later. Clinicians should be aware that there may be an underlying malignancy in painful peripheral neuropathies.

Paraneoplastic motor neuron disease is so rare. Diagnosis is very important because it is treatable. Although the disease's clear diagnostic criteria are still uncertain, its

main features have been determined in the latest studies (32). Subacute, lower motor neuron syndrome, asymmetrical upper extremity involvement, the presence of signs of inflammation in the CSF, and treatment with immunotherapy or anti-tumor therapy are the main features. Our case presented with motor neuron disease characterized by subacute lower extremity involvement, suggesting a paraneoplastic syndrome.

Dermatomyositis is an inflammatory myopathy characterized by progressive symmetrical proximal muscle weakness and skin signs. Its etiology is unclear. Patients with dermatomyositis face a high risk of developing an accompanying malignancy (6–60%) (33). The most common malignancies are ovarian, lung, breast, stomach, and colorectal cancer. Age, diffuse and severe skin involvement, severe muscle weakness, and serum creatine kinase elevation increase the risk of cancer. In our study, a young male patient presented with proximal motor weakness with subacute onset.

## 5. Conclusion

Although many antibodies have been defined in recent years, less than 50% of patients have positive results, thus the absence of these antibodies does not exclude the possibility of neurological syndromes (34). As some patients did not consent to an antibody screen of the CSF, it could not be performed; only a patient with LE had GAD-Ab positivity and a patient with PCD had anti-Ri and anti-Amphiphysin antibodies. The presence of two antibodies is a rare combination.

Autoimmune neurological syndromes span greatly heterogeneous neurological disorders. Therefore, a variety of clinical signs and symptoms may be present. Early diagnosis brought about by increased awareness consistently affects treatment. Although the presence of autoantibodies is an important sign, the detection rates are small. Routinely performing cancer screening to facilitate early diagnosis and practicing persistent patient follow-up are the most important factors.

Authors' contributions ZÖA, DK, ED and EOA contributed to the study design and concept. ZÖA, DK, ED and EOA contributed to analysis and interpretation of data. ZÖA and DK were responsible for primary data analysis. AT, AKT, BDG and EA contributed to the writing and review. All authors read and approved the final manuscript.

1. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Euronetwork PNS Paraneoplastic neurologic syndromes in the PNS Euronetwork database: a European study from 20-center. *Arch Neurol* 2010;67:330-5.
2. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 1985;35:538-43.
3. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-90.
4. Coronel-Restrepo N, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Tobon GJ. Autoimmune disease and their relation with immunological, neurological and endocrinological axes. *Autoimmun Rev*. 2017;16:684-92.
5. Fu JB, Raj VS, Asher A, Lee J, Guo Y, Konzen BS, et al. Inpatient rehabilitation performance of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:2496-9.
6. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, Valle RS, Saiz A, Dalmau J, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hogkin's disease. *Neurology* 2003;60:230-4.
7. Zaborowski MP, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Michalak S. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141:99-108.
8. Sabater L, Höftberger R, Boronat A, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Antibody Repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer. *PLoS one* 2013;8: e60438.
9. Greene M, Lai Y, Baella N, Dalmau J, Lancaster E. Antibodies to Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with Anti-Tr, paraneoplastic cerebellar degeneration and Hogkin lymphoma *JAMA Neurol*. 2014;71:1003-8.
10. Yan L, Dong X, Xu H, Huang J, Wang W, Huang L, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with breast cancer: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2018;9:163-7.
11. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42:1931-7.
12. Scheid R, Voltz R, Briest S, Kluge R, von Cramon DY. Clinical insights into paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:529-30.
13. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:4529-36.
14. Kroiss A, Uprimny C, Virgolini IJ. Thyroid carcinoma detected by incidental (18)F-FDG uptake in a patient with progressive cerebellar syndrome. *Endocrine* 2016;51:199-200.
15. Gratwicke JP, Alli A, Rollin M, Vaz F, Rees J, Vincent A, et al. Paraneoplastic cerebellar syndrome and sensory ganglionopathy with papillary thyroid carcinoma. *J Neurol Sci*. 2014;15341:183-4.
16. Rupasinghe J, Butler E. Progressive ataxic gait disorder. *J Clin Neurosci*. 2007;14:153-7.
17. Dorn C, Knobloch C, Kupka M, Morakkabati-Spitz N, Schmolling J. Paraneoplastic neurological syndrome: patient with anti-Yo antibody and breast cancer: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;269:62-5.
18. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-18.
19. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis - a review. *J Clin Neurosci* 2008;15:61-71.
20. Tsunoda Y, Kiwamoto T, Homma S, Yabuuchi Y, Kitazawa H, Shiozawa T, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis with late-onset magnetic resonance imaging findings: A case report *Mol Clin Oncol*. 2017;7:259-62.
21. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122:1271-81.
22. Ulusoy AU, Turan S, Tüzün E. Prevalance of glutamic acid decarboxylase antibody in autoimmune encephalitis and its clinical spectrum. *Experimed* 2012;2:23-7.
23. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, Gonzalez F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;13:2553-63.
24. Cikrikçili U, Ulusoy C, Turan S, Yildiz S, Bilgiç B, Hanagasi H, et al. Non-convulsive status epilepticus associated with glutamic acid decarboxylase antibody. *Clin EEG Neurosci*. 2013;44:232-6
25. Kırış LB, Altındağ E. Common EEG patterns in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes. *Epilepsi* 2016;22:30-6.
26. Anderson NE, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: clinical-immunological correlations. *Ann Neurol*. 1988;24:559-67.
27. Hahn AF, Hartung H, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2000; 2221-55.
28. Ju W, Qi B, Wang X, Yang Y. Anti-Ma2-associated limbic encephalitis with coexisting chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient with non-Hogkin lymphoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96e8228.
29. Nickel J, Neuen-Jacob E, Saleh A, Gattermann N, Hartung HP, Köller H. CIDP and isolated osteosclerotic myeloma. *Neurology* 2004;28:2439.
30. Arguesdas MR, McGuire BM. Hepatocellular carcinoma presenting with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Dig Dis Sci*. 2000;45:2369-73.
31. Zis P, Paladini A, Piroli A, McHugh PC, Varrassi G, Hadjivassiliou M. Pain as a first manifestation of paraneoplastic neuropathies: A systematic review and meta-analysis *Pain Ther* 2017;6:143-51.
32. Mele N, Berzero G, Maisonobe T, Salachas F, Nicolas G, Weiss N, et al. Motor neuron disease of paraneoplastic origin: a rare but treatable condition. *J Neurol* 2018;265:1590-9.
33. So MW, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patient with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2011;38:2432-5.
34. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:1-8.

# Clinical Significance of Inlet Patch in Children

## Çocuklarda Inlet Patch'in Klinik Önemi

<sup>1</sup>Yusuf Aydemir , <sup>2</sup>Hayriye Hızarcıoğlu Gulsen , <sup>3</sup>Evrım Yılmaz , <sup>4</sup>Zeren Baris ,

<sup>5</sup>Zuhal Akcoren , <sup>5</sup>Diclehan Orhan , <sup>2</sup>Hulya Demir 

<sup>1</sup>Eskisehir Osmangazi University  
Faculty of Medicine Department of  
Pediatrics Division of Gastroenterology  
and Hepatology, Eskisehir, Turkey

<sup>2</sup>Hacettepe University Faculty of  
Medicine Department of Pediatrics  
Division of  
Gastroenterology and Hepatology,  
Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Eskisehir Osmangazi University Facul-  
ty of Medicine Department of Pathology,  
Eskisehir, Turkey

<sup>4</sup>Hacettepe University Faculty of Med-  
icine Department of Pediatrics, Ankara,  
Turkey

<sup>5</sup>Hacettepe University Faculty of Med-  
icine Department of Pathology, Ankara,  
Turkey

### Abstract

Inlet patch (IP) is an area of heterotopic gastric mucosa located in proximal esophagus. Although the majority of IP are asymptomatic, they may be associated with digestive and respiratory symptoms. We aimed to assess prevalence, endoscopic and histopathological findings, clinical significance and outcome of inlet patch in children. The patients with histopathologically proven IP and aged between 0-18 years old were enrolled. Demographic data, clinical symptoms, endoscopic and histopathological findings, treatment modality, and outcomes were collected from medical records. Retrospective review of 2674 esophagogastroduodenoscopy records revealed 11 (0.41%) children. Eight of our patients had a solitary patch whereas others had two (n=1) or three (n=2). Histopathological evaluation revealed that 9 patients had fundic and 2 patients had antral type gastric mucosa. One patient with hematemesis and other with dysphagia had hyperemic patchy areas of which were colonized by *H. pylori*. Inlet patch was the only pathological endoscopic finding in 4 patients with a single symptom each: heartburn, dysphagia, hematemesis and hoarseness. Symptoms were completely resolved with PPI treatment in 8 children. *Helicobacter pylori* eradication was achieved in all infected patients. No respiratory symptom was recorded except hoarseness in one patient. No complications like perforation, stenosis or dysplasia that might be related to IP were recorded at follow-up. We suggest that an IP may accompany or may be responsible for digestive symptoms in children and PPI treatment is effective. Endoscopist should be aware of this condition, especially if the patient has dyspeptic symptoms and normal endoscopic findings.

**Keywords:** Esophagus, esophagogastroduodenoscopy, *Helicobacter pylori*, heterotopic gastric mucosa, inlet patch

### Özet

Inlet patch (IP) heterotopik olarak proksimal özofagusta yerleşen gastrik mukozal alanıdır. Her ne kadar çoğunluğu belirtisiz olsa da, sindirim ve solunum belirtileriyle ilişkili olabilir. Bu çalışmayla çocuklarda IP'nin prevalansı, endoskopik ve histopatolojik bulguları, klinik önemi ve izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Histopatolojik olarak kanıtlanmış IP'li olan 0-18 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya alınmıştır. Demografik veriler, klinik belirtiler, endoskopik ve histopatolojik bulgular, uygulanan tedaviler ve izlem sonuçları arşivden kaydedildi. Geriye dönük incelenen özofagogastroduodenoskopi kayıtlarından 11/2674 (0.41%) IP'li hasta saptandı. Hastaların 8'inde tek iken, bir hastada 2, iki hastada ise 3 adet IP vardı. Histopatolojik değerlendirme sonucu 9 hastada fundik ve 2 hastada ise antral tip gastrik mukozal olduğu görüldü. Hematemizi olan bir hasta ve disfajisi olan bir hastada IP mukozasının hiperemik ve *H. pylori* ile kolonize olduğu belirlendi. Yanma, disfaji, hematemiz ve ses kısıklığı olan 4 farklı hastada IP, saptanan tek patolojik endoskopik bulguydu. Hastalardan 8'inde proton pompa inhibitörü tedavisi ile belirtiler tamamen kaybolmuştu. *Helicobacter pylori* eradikasyonu enfekte olan tüm hastalarda sağlandı. Ses kısıklığı olan bir hasta dışında başka solunum belirtisi olan yoktu. İzlemlerde perforasyon, darlık veya displazi gelişimi gibi bir komplikasyon izlenmedi. Inlet patch çocuklarda sindirim belirtilerine eşlik edebilir veya sorumlu olabilir. Tedavisinde PPI etkilidir. Endoskopist, hastanın dispeptik semptomlarına rağmen normal özofagogastroduodenoskopi bulguları varsa IP açısından özellikle dikkatli olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Özofagus, özofagogastroduodenoskopi, *Helicobacter pylori*, heterotopik gastrik mukozal alan, inlet patch

### Cite this article as:

Aydemir Y, Hızarcıoğlu Gulsen H, Yılmaz E, Baris Z, Akcoren Z, Orhan D, Demir H. Clinical Significance of Inlet Patch in Children, Osmangazi Journal of Medicine, 2021; 43(1):70-75 Doi: 10.20515 / otd.784376

## 1. Introduction

Esophageal inlet patch (IP) is an area of heterotopic gastric mucosa located in proximal esophagus. It appears as a salmon-colored, flat or slightly raised patch. It is detected during endoscopic examination and the diagnosis is confirmed histopathologically (1). The true prevalence of IP in children is unknown moreover it varies from 0.29% to 13.8% in previous studies (2,3). Although the majority of inlet patches are asymptomatic and incidentally discovered, they may be associated with symptoms such as regurgitation, dysphagia, food impaction, globus, cough, laryngospasm and bleeding (4-7).

We aimed to assess prevalence, endoscopic and histopathological findings, clinical significance and outcome of inlet patch in children.

## 1. Material and Methods

This retrospective study was conducted at Eskisehir Osmangazi and Hacettepe Universities, Departments of Pediatrics, Divisions of Pediatric Gastroenterology. The study was approved by the Ethics Committee of Eskisehir Osmangazi University. Endoscopic records were screened. The patients with histopathologically proven inlet patch and aged between 0-18 years old were enrolled. Demographic data (age, sex), clinical symptoms (regurgitation, vomiting, dysphagia, food impaction, globus, cough, dyspnea, laryngospasm, hoarseness, halitosis and bleeding), endoscopic findings (color, number, size and location of IP), histopathological findings [(mucosal type, inflammation status, and the presence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)), treatment modality, and outcomes were collected from medical records. Patients without histopathological confirmation were excluded from the study.

### Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data were expressed as numbers (n), frequencies (%), means with standard deviations.

## 2. Results

Retrospective review of 2674 esophagogastroduodenoscopy records between January 2017 and December 2019 showed 20 cases with endoscopic finding suggesting IP. The diagnosis was confirmed histopathologically in 11 (0.41%) children. The male/female ratio was 1.2 (6/5) and the mean age at diagnosis was 14.8±1.9 (11.5-17) years. Nine children had underlying or concomitant disorders. Four of these nine children had gastroesophageal reflux disease (GERD), 2 had esophageal atresia, 1 had asthma, 1 had esophageal stricture secondary to caustic ingestion, and 1 had Familial Mediterranean Fever. Epigastric pain was the most common complaint and noted in 5 children. Other symptoms were heartburn (n=5), nausea and vomiting (n=2), dysphagia (n=2), diarrhea (n=2), hematemesis (n=1), hoarseness (n=1) and recurrent abdominal pain (n=1).

The indications for endoscopic evaluation were dysphagia (n=2), upper gastrointestinal bleeding (n=1), recurrent abdominal pain (n=1), and suspected peptic ulcer disease (n=5) and inflammatory bowel disease (n=2). Eight out of 11 patients had a solitary patch (Figure 1a) whereas others had two (n=1) or three (n=2) lesions. One patient with hematemesis and other with dysphagia had hyperemic patchy areas of which were colonized by *H. pylori* (Figure 1b-1c). Of the remaining 9 had a salmon-colored, flat or slightly raised patch range between 4 mm to 2 cm in diameter. Histopathological evaluation of the biopsies that were obtained from IP lesions revealed that 9 patients had fundic and 2 patients had antral type gastric mucosa (Figure 2a). Mild to severe chronic inflammation was found in all IP samples (Figure 2b). *Helicobacter pylori* infection was detected in 5 patients and 3 of them were demonstrated only in gastric mucosa, 1 in both gastric and IP mucosa and the last one only in IP mucosa (Table 1 and Figure 2c).

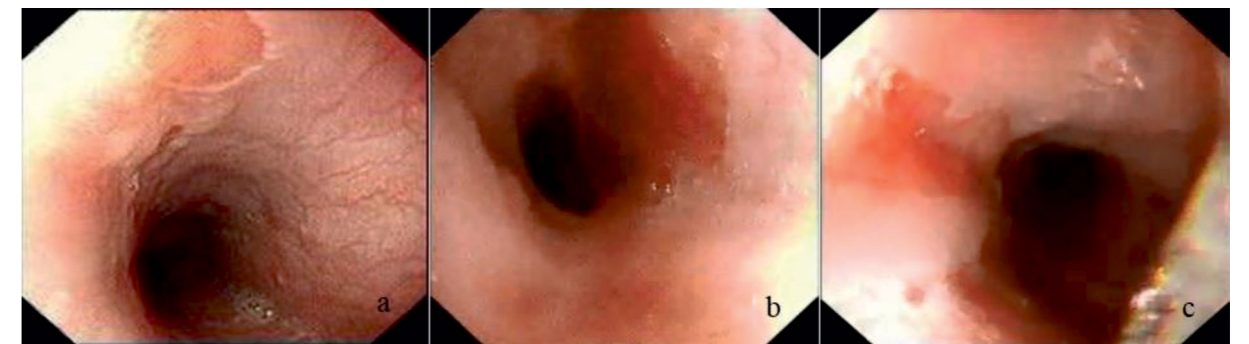
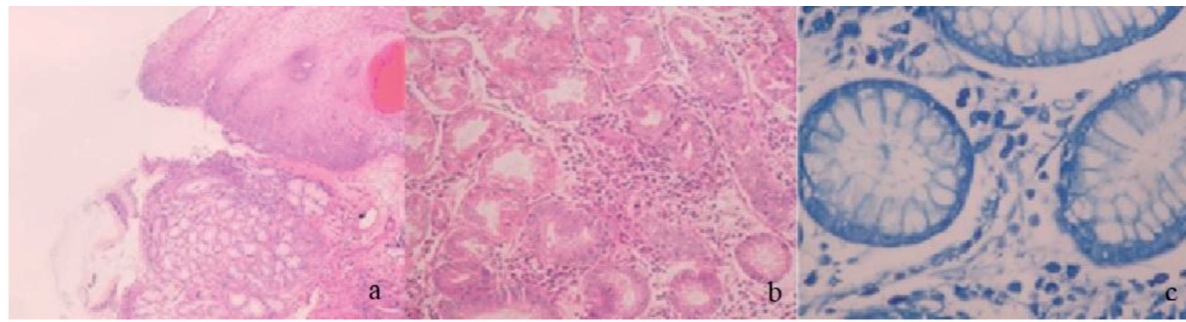


Figure 1. Endoscopic view of inlet patches; a: salmon-colored, b: hyperemic and, c: multiple and hyperemic





**Figure 2.** Histopathological view of inlet patches;

a: squamous and columnar epithelium, b: inflammation at lamina propria, and c: H. pylori at the gland lumen

In our series, 4 of 5 patients with heartburn diagnosed with GERD, one of 2 patients with dysphagia diagnosed with eosinophilic esophagitis, one of 2 patients present with hematemesis diagnosed with erosive gastritis, and one patient presents with hoarseness with normal results of pH monitorization and laryngeal examination. Inlet patch was the only pathological endoscopic finding in 4 patients with a single symptom each: heartburn, dysphagia, hematemesis and hoarseness. All the patients except patient 2 received proton pump inhibitor (PPI) treatment. Five patients with H. pylori infection were treated with amoxicillin, clarithromycin and PPI regimen (Table 1). The mean follow-up duration was 13.4±4.8 months. Symptoms were completely resolved with PPI treatment in 5 children with epigastric pain. Helicobacter pylori eradication was achieved in all infected patients. Of the remaining 5 patients, two children with dysphagia, one child with hematemesis and two children with vomiting were effectively treated with PPI treatment. No respiratory symptom was recorded except hoarseness in patient 8. No other symptoms or complications like perforation, stenosis or dysplasia that might be related to IP were recorded at follow-up.

**Table 1.** Demographic, Clinical, Endoscopic and Histopathological Findings, and Outcomes of the Patients

Patient number	Age (years)/sex	Symptoms	Endoscopic findings	Histopathological findings	Treatment	Outcome
1	17/F	Epigastric pain, heartburn	Solitary lesion, 7 mm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa, H. pylori	H. pylori eradication, PPI	Symptoms disappeared
2	16/M	Recurrent abdominal pain	Solitary lesion, 4 mm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa	No treatment	Recurrent abdominal pain persisted
3	15/F	Nausea, vomiting, hematemesis	Three lesions; 0.5, 1 and 1 cm in diameter, two of them salmon-colored and flat, and other was hyperemic	Antral type gastric mucosa	PPI	Symptoms disappeared
4	15/M	Epigastric pain	Solitary lesion, 2 cm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa	H. pylori eradication, PPI	Symptom disappeared
5	13/M	Epigastric pain, bloating	Two lesions, 0.5 and 1 cm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa	H. pylori eradication, PPI	Symptoms disappeared
6	15/F	Epigastric pain, heartburn	Solitary lesion, 0.7 cm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa	H. pylori eradication, PPI	Symptoms disappeared
7	17/M	Bloody diarrhea, heartburn	Solitary lesion, 2 cm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa	PPI	Symptoms disappeared
8	16/M	Dysphagia, heartburn, hoarseness	Three lesions; 0.5, 1.2, 2 cm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa	PPI	Dysphagia improved, other symptoms resolved
9	11.5/M	Recurrent aphthous stomatitis, diarrhea	Solitary lesion, 2 cm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa	PPI	Symptoms disappeared
10	12/F	Nausea, vomiting, heartburn	Solitary lesion, 0.5 cm in diameter, salmon-colored, flat	Fundic type gastric mucosa	PPI	Symptoms disappeared
11	15.5/F	Dysphagia, epigastric pain, heartburn	Solitary lesion, 1.5 cm in diameter, hyperemic, flat	Antral type gastric mucosa	H. pylori eradication, PPI	Dysphagia improved, other symptoms resolved

### 3. Discussion

Heterotopic gastric mucosa has been reported throughout the gastrointestinal tract, including mouth, esophagus, small intestine, pancreas, gall bladder, and Meckel

diverticulum (8-13). Esophageal IP is mostly located in the post cricoid part of the esophagus nearly at the level of upper esophageal sphincter (14). The most common accepted mechanism of IP formation is that it is congenital disorder as a result of deficient transformation of columnar mucosa to squamous mucosa (14,15). Other theories suggest metaplastic transformation of the squamous cells to columnar cells from chronic acid injury as seen in

Barrett's esophagus as well as rupture of retention cystic glands of the proximal esophagus (14,16,17). It can also be associated with other congenital malformations such as esophageal atresia. Inlet patch frequency has been reported as 34% children with a history of esophageal atresia (18). In our cohort there were two (18%) children with history of esophageal atresia.

The true prevalence of IP in children is unknown. Prospective studies regarding adults showed a IP prevalence between 0.3-10% (4). A recent pediatric multicenter retrospective study has reported its estimated prevalence of 0.03 to 0.05% (4). However, two pediatric postmortem studies reported the frequency of IP as 21% and 34% (18-19). In necropsy studies, incidence is very high as the histological examination includes the entire esophagus and can detect small lesions. Other factors might be associated with endoscopist's awareness and adequate sedation. It has been reported that detection of IP is influenced by the endoscopist's awareness of this entity (20). Retrospective review of the last 3 years' endoscopy records in our centers revealed 20 cases with IP, 11 of which confirmed histopathologically. Inlet patch prevalence was 0.41% in our study. The low prevalence may indicate the under recognition of this pathology. Pediatric endoscopist must be aware of the IP during endoscopy in children and move the scope slowly with moderate inflation while passing the upper portion of the esophagus, and use adequate sedation.

Inlet patch appears as a salmon-colored, flat or slightly raised, well-defined patch during endoscopy. It is commonly detected as solitary lesion but it can be multiple (1). In a pediatric multicenter retrospective study, 12 of 15 patients had solitary IP (4). Eight of our patients had a solitary patch while one had double and 2 had triple. The most common histological type is fundic type mucosa followed by antral mucosa (4,14). Histopathological evaluation of the endoscopic biopsy samples of our patients revealed that 9 patients had fundic and 2 patients had antral type mucosa, which is compatible with the literature. Depending on the mucosa type, IP can produce acid as the gastric mucosa (21) and acid overproduction results in chronic inflammation of the esophagus (14). Inflammatory infiltration of IP is commonly encountered. However, atrophy, metaplasia, dysplasia or adenocarcinoma of the heterotrophic mucosa are rare (14). One patient who presented with hematemesis showed hyperemia on IP and histopathological evaluation revealed antral type mucosa. Prevalence of H. pylori on IP mucosa have been reported

as high as 82% in large adult series (22,23). The higher gastric HP load, the higher prevalence of HP colonization in the IP (14). One pediatric multicenter study demonstrated H. pylori on inlet patch mucosa of 2/15 patients (4). Similarly, we detected H. pylori on inlet patch mucosa of two out of 11 patients.

Although the majority of inlet patches are asymptomatic and incidentally discovered, they have been associated with symptoms such as regurgitation, dysphagia, food impaction, globus, cough, throat clearing, laryngospasm and complications such as stricture formation, ulceration, bleeding, perforation, fistula formation, polyp and malignant transformation as a result of acid or mucus production of the IP (3-6,14,22,24-28). Laryngopharyngeal reflux is the main reason underlying the symptoms. Compared to adults, respiratory symptoms, dysphagia and food impaction were reported to be higher with IP in childhood before eosinophilic esophagitis were well defined (14).

On the other hand, in one study, the incidence of upper esophageal or laryngopharyngeal symptoms did not differ between case and control groups (29). In four of our patients IP was the only pathologic endoscopic finding that can explain the symptoms. No respiratory symptom other than hoarseness was recorded.

There is no standardized treatment for IP. While asymptomatic patients with IP do not need a medication, proton pump inhibitor is the main treatment especially for the ones with acid related symptoms (30). In our cohort, all symptomatic patients recovered after PPI treatment. Argon plasma coagulation treatment has also been reported in adults and children for symptomatic IP with resolution of symptoms in all patients and no significant adverse event (31,32). Such interventional treatment may be considered in case of unresponsiveness to PPI. Endoscopic submucosal resection or dissection (for dysplasia or adenocarcinoma of IP) and radiofrequency ablation (with symptoms of globus/sore throat) are rarely reported interventions (14).

### 4. Conclusions

In conclusion, we suggest that an IP may accompany or may be responsible for digestive symptoms in children and PPI treatment is effective. Endoscopist should be aware of this condition and carefully assess the proximal esophagus during endoscopy, especially if the patient has dyspeptic symptoms and normal esophagogastroduodenoscopic findings.

1. Chong VH. Clinical significance of heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. *World J Gastroenterol.* 2013;19:331-8.
2. Maconi G, Pace F, Vago L, et al. Prevalence and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus (inlet patch). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:745-9.
3. Ohara M. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus in first time narrow banding image endoscopy of consecutive 900 patients. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:316-7.
4. Georges A, Coopman S, Rebeuh J, et al. Inlet patch: clinical presentation and outcome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:419-23.
5. Karnak I, Senocak ME, Akçören Z, et al. Ectopic gastric mucosa causing dysphagia due to strictures in a boy. *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9:413-5.
6. Macha S, Reddy S, Rabah R, et al. Inlet patch: heterotopic gastric mucosa another contributor to supraesophageal symptoms? *J Pediatr.* 2005;147:379-82.
7. di Palma E, Cazzato S, Tursini S, et al. A rare association of inlet patch with laryngospasm: a report of two children and literature review. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:934-8.
8. Devereaux CE, Devereaux RG. Heterotopic gastric mucosa of the rectum with a review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:41-5.
9. Kalman PG, Stone RM, Phillips MJ. Heterotopic gastric tissue of the bile duct. *Surgery.* 1981;89:384-6.
10. Lamont N, Winthrop AL, Cole FM, et al. Heterotopic gastric mucosa in the gallbladder: a cause of chronic abdominal pain in a child. *J Pediatr Surg.* 1991;26:1293-5.
11. Shim YT, Kim SY. Heterotopic gastric mucosa and pancreatic tissue in the skin of the abdominal wall. *J Pediatr Surg.* 1992;27:1539-40.
12. Wolff M, Rankow RM. Heterotopic gastric epithelium in the head and neck region. *Ann Plast Surg.* 1980;4:53-64.
13. Xeropotamos N, Skopelitou AS, Batsis C, et al. Heterotopic gastric mucosa together with intestinal metaplasia and moderate dysplasia in the gall bladder: report of two clinically unusual cases with literature review. *Gut.* 2001;48:719-23.
14. Rusu R, Ishaq S, Wong T, et al. Cervical inlet patch: new insights into diagnosis and endoscopic therapy. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9:214-20.
15. von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:543-51.
16. Avidan B, Sonnenberg A, Chejfec G, et al. Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc.* 2001; 53:717-21.
17. Meining A, Bajbouj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. *Gastrointest Endosc.* 2010;72: 603-5.
18. Emery JL, Haddadin AJ. Gastric-type epithelium in the upper esophageal pouch in children with tracheo-esophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 1971;6:449-53.
19. Variend S, Howat AJ. Upper oesophageal gastric heterotopia: a prospective necropsy study in children. *J Clin Pathol.* 1988;41:742-5.
20. Azar C, Jamali F, Tamim H, et al. Prevalence of Endoscopically Identified Heterotopic Gastric Mucosa in the Proximal Esophagus Endoscopist Dependent? *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:468-71.
21. Galan AR, Katzka DA, Castell DO. Acid secretion from an esophageal inlet patch demonstrated by ambulatory pH monitoring. *Gastroenterology.* 1998;115:1574-6.
22. Weickert U, Wolf A, Schröder C, et al. Frequency, histopathological findings, and clinical significance of cervical heterotopic gastric mucosa (gastric inlet patch): a prospective study in 300 patients. *Dis Esophagus.* 2011;24:63-8.
23. Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H, et al. Helicobacter pylori and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:1266-70.
24. Von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:543-51.
25. Bataller R, Bordas JM, Ordi J, et al. Upper gastrointestinal bleeding: a complication of "inlet patch mucosa" in the upper esophagus. *Endoscopy.* 1995; 27:282.
26. Righini CA, Faure C, Karkas A, et al. Spontaneous perforation in the upper oesophagus resulting from ulcer in heterotopic gastric mucosa. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2007;128:197-200.
27. Daher P, Francis E, Raffoul L, et al. Ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus presenting as a recurrent neck abscess: a case report. *J Pediatr Surg.* 2010; 45: e15-e17.
28. Rana SS, Panda N, Sinha SK, et al. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus manifesting as a polypoidal mass causing dysphagia. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:185-7.
29. Akbayir N, Alkim C, Erdem L, et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:891-6.
30. Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Dagli AF, et al. Heterotopic gastric mucosa (inlet patch): endoscopic prevalence, histopathological, demographical and clinical characteristics. *Int J Clin Pract.* 2009;63:287-91.
31. Bajbouj M, Becker V, Eckel F, et al. Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. *Gastroenterology.* 2009;137:440-4.
32. Alberty JB, Chanis R, Khoshoo V. Symptomatic gastric inlet patches in children treated with argon plasma coagulation: a case series. *J Interv Gastroenterol.* 2012;2:91-3.

# Çocukluk Çağı Alerjik Hastalıklarında Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının Araştırılması

Investigation of the Use of Complementary and Alternative Medicine in Childhood Allergic Diseases

<sup>1</sup>Şükrü Çekiç <sup>1</sup>Yakup Canitez <sup>1</sup>Fatih Çiçek <sup>1</sup>Yasin Karalı <sup>1</sup>Zuhal Karalı <sup>1</sup>Nihat Sapan

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

## Özet

Alerjik hastalıklar, çocukluk çağında yaygın görülen kronik hastalıklardır. Tedavi başarısızlığı, uzun tedavi süreleri, ilaçların yan etkilerinden korkmak ve TAT yöntemlerinin daha zararsız olduğunu düşünmek insanları alternatif tedavi yöntemlerine yöneltilmektedir. Bu çalışmada amacımız polikliniğimize başvuran ve çeşitli alerjik hastalıklar nedeniyle takip edilen hastalarımızda tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) yöntemlerinin kullanımını ve nedenlerini araştırmaktır. Çalışma Ağustos 2019 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında yapıldı. Herhangi bir alerjik hastalığı olan hastalar çalışmaya alındı. Katılımcılara primer hastalıkları ve TAT ile ilgili toplam 24 sorudan oluşan anket uygulandı. Çalışmaya 102 olgu alındı. Olguların kız erkek oranı 0,7 ve ortalama yaşları 10,4 ± 5,6 yıl idi. Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanma oranı %34,6 (n=36) olarak saptandı. Çalışma grubunda en sık görülen hastalık alerjik rinit iken (n=64, %62,7), TAT yöntemlerinin en sık kullanıldığı hastalık gıda alerjileriydi (n=11, %40,7). En çok uygulanan TAT yöntemi bitkisel tedavilerdi (n=19, %31,1). Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanan hastalarda kullanmayanlara göre ortalama anne ve baba yaşı daha düşük saptandı. Ayrıca özel muayenehane veya kliniğe başvuran hastalarda, hastalığıyla ilgili başka hastaların ailelerinden ve çevresindeki insanlardan bilgi alanlarda TAT kullanım oranı daha yüksekti. Kronik hastalıkların tedavisinde hastaların beklentilerinin karşılanmaması nedeniyle hastalar alternatif yöntemler arama eğiliminde olabilir. Gelişen modern tedavi yöntemlerine karşı alerjik hastalığı olan bireylerde TAT kullanımının önemli oranda olduğu ve ebeveynlerin yaşı küçüldükçe TAT kullanma eğilimlerinin arttığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Tamamlayıcı ve alternatif tıp, astım, alerjik rinit, bitkisel tedavi, apiterapi

## Abstract

Allergic diseases are common chronic diseases in childhood. Treatment failure, long treatment periods, fear from the side effects of drugs and thinking CAM methods more harmless lead people to alternative treatment methods. In this study, our aim is to investigate the use and reasons of complementary and alternative medicine (CAM) methods in our patients who applied to our outpatient clinic and were followed up for various allergic diseases. The study was conducted between August 2019 and August 2020. Patients with any allergic diseases were included in the study. A questionnaire consisting of a total of 24 questions about their primary diseases and CAM was applied to the participants. One hundred two cases were included in the study. The female:male ratio of the cases was 0.7 and the mean age was 10.4 ± 5.6 years. The rate of using complementary and alternative medicine was found to be 34.6% (n = 36). While the most frequent disease in the study group was allergic rhinitis (n = 64, 62.7%), the most common disease in which CAM methods were used was food allergies (n = 11, 40.7%). Herbal treatments were commonly used in CAM method (n = 19, 31.1%). The mean age of the mother and father was found to be lower in patients using CAM compared to those who did not. In addition, the rate of using CAM was higher in patients who applied to private practice or clinic and received information from the families of other patients and the people around them. Patients may tend to seek alternative methods because of the fact that patients' expectations are not fulfilled in the treatment of chronic diseases. Despite advances in modern treatment methods, it has been observed that the use of CAM in individuals with allergic diseases is significant, and the tendency of the parents to use CAM increases as the age of the parents gets younger.

**Keywords:** Complementary and alternative medicine, asthma, allergic rhinitis, herbal therapy, apitherapy

## Cite this article as:

Cekiç S, Canitez Y, Çiçek F, Karalı K, Karalı Z, Sapan N, Investigation of the use of Complementary and Alternative Medicine in Childhood Allergic Diseases, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1): 76-81 Doi: 10.20515 / otd. 816414

## 1. Giriş

Alerjik hastalıklar hafif yakınmalardan hayatı tehdit eden reaksiyonlara kadar geniş spektrumda belirtilere neden olabilen ve genel olarak sık görülen kronik hastalıklardır (1). Astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker, anafilaksi, besin alerjileri, ilaç alerjileri ve venom alerjileri yaygın görülen alerjik hastalıklara örnek olarak verilebilir. Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi alerjik hastalıklarda da mutlak kür sağlayıcı tedavi bulunmamaktadır. Uzun süreli tedavi gereksinimleri, tedavide aksamalara, tedavi uyumunun azalmasına ve alternatif yöntem arayışına neden olabilmektedir (2).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) terimi iki ana başlıktan oluşmaktadır. Alternatif tıp, günümüz modern tıbbi tarafından kabul görmeyen ve modern tıbbi tedavilerin yerine kullanılan uygulamaları, tamamlayıcı tıp ise modern tıbbi tedavilere ek olarak uygulanan tedavi yöntemlerini temsil eder (3). Kronik hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda; tedavi başarısızlığı, uzun süreli tedaviler, ilaçlara bağlı yan etkilerin yarattığı endişe ve TAT yöntemlerinin daha zararsız olduğunun düşünülmesi, hastaları TAT kullanımına yönelten nedenler olarak görülmektedir (4-11). Bununla birlikte TAT kronik hastalığı olmayan çocuklarda da yaygın olarak kullanılmaktadır (12). Astımlı çocuklarda TAT kullanımını %90'lara varan sıklıkta bildirilmektedir (13).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri coğrafik bölgelere ve kültürlere göre çeşitlilik arz etmektedir. Alerjik hastalıklarda TAT kullanımının yaygın olarak kullanıldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (14-16). Ancak hastaların TAT kullanımını etkileyen faktörlerle ilgili veriler yetersizdir. Bu çalışmada hastalarımızda TAT kullanma sıklığının, kullanılan yöntemlerin ve TAT kullanımını etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniğinde Ağustos 2019 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında yapıldı. Rutin kontrolleri için başvuran ve doktor tanımlı herhangi bir alerjik hastalığı olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalara tarafımızca hazırlanan 24 sorudan oluşan anket soruları yöneltildi. Anket soruları; hastanın yaşadığı yerin, fiziksel koşullarının, gelir düzeyinin ve eğitim seviyesinin, hastalıklarına ve tedavilerine genel bakışlarının ve TAT kullanımları ile ilgili soruların olduğu toplam 24 sorudan oluşturuldu. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 2019-14/33 numaralı etik onay alındı.

## İstatistik

Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca (en az, en çok) değerleriyle verilmiştir. Nicel verilerin homojen dağılıp dağılmamasına göre karşılaştırılmalarında bağımsız örneklem T testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak ifade edilmiş bağımsız değişkenler için Pearson Ki-kare testi veya Fisher exact test kullanılmıştır. Analizler SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi  $\alpha=0.05$  kabul edilmiştir.

## Sonuçlar

Çalışmaya 102 olgu alındı. Olguların kız erkek oranı 42/60 ve ortalama yaşları 10,4 ± 5,6 yıl idi. Çalışmaya katılan hastalardaki en sık alerjik hastalık alerjik rinitti (n=64, %62,7). Olguların tanıların sıklıklarına göre dağılımı ve genel özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Çalışmamızda 36 hastanın (%34,6) bir veya daha fazla TAT yöntemini kullandığı belirlenmiştir. Kullanılan yöntemlerin sıklıklarına göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Alerjik hastalıkların genel popülasyonda ve TAT (yöntemi )kullananlar içinde dağılımı

Tanımlar	Genel dağılım (n=102) (%)	TAT kullananlar içinde? dağılım (n=36)* (%)
Alerjik rinit	64 (62,7)	26 (40,6)
Astım	45 (44,1)	17 (37,8)
Besin alerjisi	27 (26,5)	11 (40,7)
Atopik dermatit	15 (14,7)	5 (33,3)
Akut ürtiker	13 (12,7)	2 (15,4)
Anafilaksi	5 (4,9)	1 (20)

\*Bazı hastaların birden fazla tanısı vardır.  
TAT: Tamamlayıcı ve alternatif tıp

**Tabl 2.** Uygulanan TAT yöntemleri ve sıklıkları

Kullanılan yöntemler	n (%)*
Bitkisel tedavi	19 (31,1)
Apiterapi	15 (24,6)
Dua etmek	13 (21,3)
Vitamin/ mineral desteği	4 (6,6)
Hacamat uygulaması	3 (4,9)
Kupa uygulaması	1 (1,6)
Biyorezonans	1 (1,6)
Yöntem belirtmeyenler	5 (8,2)
<b>Toplam</b>	<b>61 (100,0)</b>

\*Bazı hastalar birden fazla TAT yöntemi kullanmıştır.  
TAT: Tamamlayıcı ve alternatif tıp

Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanan hastaların ortanca yaşları (7,5 yıl (1,2 – 18,7)) ve izlem süreleri (48 ay (3-180) ile kullanmayanların ortanca yaş (12,2 yıl (0,7 – 19,5) ve izlem süreleri (36 ay (1 -132)) arasında anlamlı fark yoktu (p=0,065 ve p=0,348).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında; TAT kullanan hastaların anne ve baba yaşları (34,9±5,1 ve 38±6 yıl) kullanmayanlara göre (38±6,2 ve 42,6±6,9 yıl) anlamlı olarak düşüktü (p=0,013 ve p=0,002). Erkek çocuklarda (n=27, %45) kız çocuklara göre (n=9,%21,4) TAT kullanımını daha yaygındı (p=0,02). Ayrıca hastalığı ile ilgili başka hastaların ailelerinden (n=10, %55,6), çevresindeki diğer insanlardan bilgi aldığını ifade eden (n=14, %66,7) ve özel muayenehane veya kliniğe başvuran

hastalarda TAT kullanımı (n= 17, %54,8), diğerlerine göre (sırasıyla n=8, %44,4; n=7, %33,3; n=14, %45,2) anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,047, p=0,001ve p=0,006). Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırmaları tablo 3’de gösterilmiştir.

Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanan hastalar bu yöntemlere en sık ilk tanı sırasında (n=14, %38,9) ve en sık zararsız olduklarını düşündükleri için başvurmuşlardı (n=11, %30,6). Hastaların TAT yöntemlerine başlangıç zamanları ve nedenleri Tablo 4’de gösterilmiştir. Tamamlayıcı ve alternatif tıp yönteminden fayda görüp görmediklerinin sorulduğu soruya 33 hasta yanıt vermiştir. Bu hastaların %70’i (n=23) kısmen veya belirgin fayda gördüklerini ifade ederken %30’u fayda görmediğini ifade etmiştir. Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanan hastalardan hiçbiri yan etki tarif etmemiştir.

**Tablo 3.** Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulayan ve uygulamayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	TAT kullananlar n (%)	TAT kullanmayanlar n (%)	p
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın/Erkek (42/60)	9/27	33/33	0,020 <sup>†</sup>
<b>Anne eğitim düzeyi</b>			
İlkokul	12 (37,5)	20 (62,5)	0,830 <sup>†</sup>
Ortaokul	2 (22,2)	7 (77,8)	0,367 <sup>†</sup>
Lise	11 (34,4)	21 (65,6)	0,816 <sup>†</sup>
Üniversite	11(40,7)	16 (59,3)	0,548 <sup>†</sup>
Çalışan anneler	12 (33,3)	24 (66,7)	0,836 <sup>†</sup>
<b>Baba eğitim düzeyi</b>			
İlkokul	8 (36,4)	14 (63,6)	0,827 <sup>†</sup>
Ortaokul	4 (36,4)	7 (63,6)	0,886 <sup>†</sup>
Lise	7 (24,1)	22 (75,9)	0,156 <sup>†</sup>
Üniversite	12 (42,9)	16 (57,1)	0,259 <sup>†</sup>
<b>Aylık gelir düzeyi</b>			
2000 TL altı	4 (28,6)	10 (71,4)	0,768 <sup>†</sup>
2001 – 6000 TL arası	21 (35,6)	38 (64,4)	0,484 <sup>†</sup>
6000 TL üstü	6 (30)	14 (70)	0,749 <sup>†</sup>
<b>Birinci derece akrabasında alerji öyküsü olanlar</b>	9 (33,3)	18 (66,7)	0,565 <sup>†</sup>
<b>Alerjik hastalık</b>			
Astım	17 (37,8)	28 (62,2)	0,641 <sup>†</sup>
Alerjik rinit	26 (40,6)	38 (59,4)	0,144 <sup>†</sup>
Atopik dermatit	5 (33,3)	10 (66,7)	0,863 <sup>†</sup>
Besin alerjisi	11 (40,7)	16 (59,3)	0,490 <sup>†</sup>
Anafilaksi	1 (20)	4 (80)	0,654 <sup>†</sup>
Akut ürtiker	2 (15,4)	11 (84,6)	0,131 <sup>†</sup>
<b>Alerjik hastalığınız hakkında kimlerden bilgi aldınız?</b>			
Doktorlardan	36 (36)	64 (64)	0,291 <sup>†</sup>
İnternetten	21 (44,7)	26 (55,3)	0,067 <sup>†</sup>
Gazete / kitaplardan	5 (55,6)	4 (44,4)	0,273 <sup>†</sup>
Televizyondan	7 (53,8)	6 (46,2)	0,212 <sup>†</sup>
Başka hasta aileleri	10 (55,6)	8 (44,4)	0,047 <sup>†</sup>
Çevremdeki insanlardan	14 (66,7)	7 (33,3)	0,001 <sup>†</sup>
<b>Tarafımıza başvurmadan önce başvurulan merkezler</b>			
1.basamak (aile sağlığı merkezi, dispanser)	12 (52,2)	11 (47,8)	0,054 <sup>†</sup>
2.basamak (devlet hastanesi, çocuk hastanesi)	27 (42,2)	37 (57,8)	0,059 <sup>†</sup>
3.basamak (üniversite hastanesi, eğitim ve araştırma hastanesi)	15 (41,7)	21 (58,3)	0,320 <sup>†</sup>
Özel doktor veya klinik	17 (54,8)	14 (45,2)	0,006 <sup>†</sup>
<b>Tıbbi tedaviye güveniyor musunuz?</b>			
Evet	30 (36,6)	52 (63,4)	0,789 <sup>†</sup>
Hayır	1 (50)	1 (50)	
Kararsızım	5 (29,4)	12 (70,6)	
Fikrim yok	0	1 (100)	

<sup>†</sup> Ki-kare testi  
<sup>†</sup> Fisher-exact test  
TAT: Tamamlayıcı ve alternatif tıp

### 3. Tartışma

Çeşitli çocukluk çağı akut ve kronik hastalıklarında TAT kullanımı araştırılmıştır (11,12,17-19). Astım başta olmak üzere birçok alerjik hastalık da bu araştırmalara dâhildir (14-16,19-22). Ülkemizde astımda TAT kullanımının sıklığı %43-49, alerjik rinitte %14-25, atopik dermatitte %29,4-46 olarak bildirilmiştir (14-16,19-22). Çalışmamızda genel olarak TAT kullanım sıklığı %34,6 olarak saptanmıştır. Alerjik hastalıkların alt gruplarına bakıldığında en yüksek TAT kullanma sıklığının besin alerjisi ve alerjik rinit tanılı hastalarda olduğu (%40,7 ve %40,6) saptanmıştır.

Tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri içinde olan birtakım bitkisel tedavilerin etkinlikleri gösterilmiş olsa da, bunların dozları ve güvenlilikleri ile ilgili belirsizlikler devam etmektedir (7,23-25). Yapılan çalışmaların hemen hepsinde kullanılan TAT yöntemlerinin çeşitliliği ve sıklığı bölgelere ve hastalıklara göre değişmektedir (6-10,12,14,15,20). Orhan ve ark. nın çalışmasında

astımlı çocuklarda en sık kullanılan TAT yöntemleri; bildircin yumurtası (% 79), bitkisel ilaç (% 31), Türk yabani balı (% 26), speleoterapi (% 5) ve arı sütü (% 5) idi (14). Yine ülkemizden astımlı hastalarda yapılan bir başka çalışmada en sık kullanılan 3 yöntem; bitkisel ilaç (% 29,7), bildircin yumurtası (% 16,1) ve Türk balı (% 14,4) idi (15). Astımlı çocuklarda TAT kullanımını ile ilgili daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise en sık kullanılan yöntemler; pekmez içmek (% 72,5), bitki ve baharat kullanımı (%70) ve bal kullanımıydı (%37) (22). Soyer ve ark. tarafından yapılan atopikdermatitli çocuklarda yaptıkları çalışmada ise en sık kullanılan TAT yöntem dua etmektir (16). Alerjik rinitli çocuklarda yapılan bir çalışmada ise kullanılan en sık TAT yönteminin bitkisel tedaviler olduğu saptanmıştır (21).

**Tablo 4.** Tamamlayıcı ve alternatif tıp (yöntemlerine ) başlama zamanları ve nedenleri

TAT yöntemine başlama zamanı	n (%)
İlk tanı sırasında	14 (38,9)
Hastalık kontrol altında iken	9 (25)
Tıbbi tedaviye yanıt alınmadığında	11 (30,6)
Tıbbi tedavi bittikten sonra	2 (5,6)
TAT yöntemi kullanma nedenleri*	
Tıbbi tedaviden fayda görmeme	10 (27,8)
TAT yöntemlerinin daha iyi olduğuna inanma	1 (2,8)
TAT yöntemlerinin daha zararsız olduğunu düşünme	11 (30,6)
Yakın çevredeki insanların baskısı	5 (13,9)
Vicdanen rahat hissetme	5 (13,9)
Diğer	7 (19,4)

TAT: Tamamlayıcı ve alternatif tıp  
\*Bazı hastalar birden fazla seçenek işaretlemiştir.

Slader ve ark. tarafından yapılan derlemede TAT kullanımıyla ilgili farklı ülkelerden birçok erişkin ve çocuk çalışması incelenmiş ve sıklıkla kullanılan yöntemlerin bitkisel tedavi, nefes alma teknikleri, homeopati ve akupunktur olduğu bildirilmiştir (26). Çalışmamızda ise en sık kullanılan TAT yönteminin bitkisel tedaviler olduğu (%31,1) ve bunu apiterapinin (%24,6) takip ettiği saptanmıştır.

Astımda TAT kullanımının araştırıldığı bir çalışmada; düşük astım kontrolünün (yüksek astım nöbetleri, acil vizitleri, hastaneye yatış oranları) TAT kullanımının en önemli belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (15). Atopik dermatitli hastalarda ise en önemli etken tedavi başarısızlığı olmuştur (16). Orhan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ilaç skorları ve acil başvuru oranları daha yüksek hastalarda TAT kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (14). Aynı çalışmada anne eğitim düzeyleri benzerken, baba eğitim düzeyi TAT kullananlarda daha düşük saptanmıştır (14). Birçok çalışmada ise TAT kullanımını etkileyen anlamlı faktör saptanmamıştır (21,22,27,28). Çalışmamızda TAT kullanımını etkileyen faktörler araştırıldığında, sosyoekonomik özelliklerin TAT kullanan ve kullanmayan hastalar arasında benzer olduğu, anne ve babanın eğitim düzeyinin ve ailenin gelir düzeyi düşüklüğüne TAT kullanım sıklığını artırmadığı saptandı. Ancak daha genç ebeveynlere sahip çocuklarda, hastalığı hakkında çevresindeki insanlardan bilgi alanlarda ve özel muayenehane veya kliniğe başvuran hastalarda TAT kullanımının daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun son yıllarda TAT kullanımının tekrar popüler olması ve genç anne babaların internet ve sosyal medya aracılığıyla TAT kullanımına özendirici bilgilere daha fazla maruz kalmaları ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Özel muayenehane veya kliniklere başvuran hastalarda TAT'ın sık kullanılmasının nedeninin; ebeveynlerin TAT

kullanma eğiliminin yüksek olması veya özel muayenehanelerde veya kliniklerde TAT kullanımının daha çok önerilmesiyle ilgili olup olmadığı net değildir.

Medikal tedaviden fayda görmeme, ilaç yan etkilerinden korkma ve TAT yöntemlerinin daha zararsız olduğunu düşünme hastaları TAT kullanımına yönelten yaygın nedenler olarak bildirilmektedir (5). Çalışmamızda TAT kullanımının nedeni sorulduğunda en çok işaretlenen yanıt; TAT yöntemlerinin daha zararsız olduğunu düşünmeleri olmuştur.

Çalışmamızda TAT kullanan hastaların %70'i belli düzeylerde fayda gördüğünü ifade etmiştir. Tamamlayıcı ve alternatif tıp tedavisi uygulayan hastaların tedaviden fayda görme oranları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bir çalışmada astımlı çocuklarda TAT tedavisi kullanan ebeveynlerin %75,5'i çeşitli düzeyde fayda gördüğünü ifade ederken başka bir çalışmada bu oran %14,5 olarak bildirilmiştir (15,22).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinin daha az yan etkisi olduğu düşünülse de birçok çalışmada çeşitli yan etkilerin oluştuğu bildirilmiştir (12,19,29). Çalışmamızda ise TAT kullanan hastalar herhangi bir yan etki bildirmemiştir.

Çalışmamızda TAT yöntemleri kullanan ve kullanmayan hastalar arasında tıbbi tedaviye güven noktasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum hastaların TAT yöntemlerini daha çok tamamlayıcı tedavi amacıyla kullandıklarını düşündürmüştür. Ancak katılımcıların hastaneye başvuran hastalardan oluşması nedeniyle bu sonucun toplumdaki gerçek durumu yansıtamayabileceğini düşünüyoruz.

#### 4. Sonuç






Çalışmamızda çocuk alerji polikliniğimize başvuran ve çeşitli alerjik hastalıklara sahip olan hastalarda TAT yöntemleri kullanımı önemli olmakla birlikte önceki yıllarda yapılan çalışmalara benzer sıklıktadır. Genç ebeveyn yaşı, sağlık konularında çevresindeki insanlardan fikir alma ve özel muayenehane veya kliniklere başvuru, TAT kullanımını artıran faktörler olarak öne çıkmaktadır.

1. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al; EuropeanPediatricAsthmaGroup: Diagnosisand treatment of asthma in childhood: A Practallconsensusreport. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
2. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al .Factorsaffectingtherapeuticcompliance: A reviewfromthepatient'sperspective. *TherClin Risk Manag.* 2008;4:269-86.
3. Definingand describing comple mentaryand alternative medicine. Panel on definitionand description, CAM Research Methodology Conference, April 1995. *AlternTherand Health Med* 1997; 3: 49-57.
4. Kemper KJ. Complementaryand alternativemedicineforchildren: Does it work? *ArchDis Child* 2001; 84: 6-9.
5. Karayağız Muslu G, Öztürk C. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ve çocuklarda kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 62-7.
6. Aguiar Júnior Ndos R, Costa IM. Theuse of alternative or comple mentary medicine for children with atopickermatitis. *An BrasDermatol* 2011;86:167-8.
7. Boneberger S, Rupec RA, Ruzicka T. Complementarytherapyforatopickermatitisandotherallergic skin diseases: factsandcontroversies. *ClinDermatol* 2010;28:57-61.
8. Hughes R, Ward D, Tobin AM, et al. Theuse of alternativemedicine in pediatricpatientswithatopickermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007;24:118-20.
9. Johnston GA, Bilbao RM, Graham-Brown RA. Theuse of complementarymedicine in childrenwithatopickermatitis in secondarycare in Leicester. *Br J Dermatol* 2003;149:566-71.
10. Simpson EL, Basco M, Hanifin J. A cross-sectionalsurvey of complementaryand alternativemedicineuse in patientswithatopickermatitis. *J ContactDermat* 2003;14:144-7.
11. Jean D, Cyr C. Use of complementaryand alternativemedicine in a general pediatricclinic. *Pediatrics* 2007;120:e138-41.
12. Tuncel T, Şen V, Keleşçi S, et al. Kronik hastalığı olmayan çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımını. *Türk PedArş* 2014; 49: 148-53.
13. Braganza S, Ozuah PO, Sharif I. Theuse of complementarytherapies in inner-cityasthmaticchildren. *J Asthma* 2003; 40: 823-7.
14. Orhan F, Sekerel BE, Kocabas CN, et al. Complementaryand alternative medicine in children withasthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 611-5.
15. Babayigit A, Olmez D, Karaman O, et al. Complementaryand alternativemedicineusein Turkishchildrenwithbronchialasthma. *J AlternComplementMed* 2008;14: 797-9.

16. Soyer OU, Aksoy I, Dallar Y. Theuse of alternative-medicine in childrenwithatopickermatitis. *AllergolImmunopathol (Madr)* 2013;41:275-6.
17. Friedman T, Slayton W, Allen S, et al. Use of alternativetherapiesforchildrenwithcancer. *Pediatrics* 1997; 100 : E1.
18. Hagen LE, Schneider R, Stephens D, et al. Use of complementaryand alternative medicine by pediatricrheumatology patients. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 3-6.
19. Tuncel T, Karabel M, Cetemen A, et al. Atopickermatitli çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımını. *Asthma Allergy Immunol* 2013;11:178-84.
20. Tuncel T, Cetemen A, Karabel M, et al. Astım ve/veya allerjikrinitli çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Asthma Allergy Immunol* 2014;12:146-51.
21. Sancaklı Ö, Tuncel T, Özdoğru E. Allerjik Rinitli Çocuklarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının Araştırılması. *Asthma Allergy Immunol* 2018;16:11-6.
22. Işık S, Gül İ, Çetin M. Van İlinde Astım ve/veya AllerjikRinitli Çocuklarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları. *Türkiye Çocuk HastDerg/Turkish J Pediatr Dis* 2018; 2: 131-5.
23. Demirbas D, Aksoy E, Polat S, et al. Endonasalphototherapy in the treatment of allergichinitis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2011;21:198-203.
24. Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, et al. ARIA update: I--Systematicreview of comple mentaryand alternative medicine forrhinitisandasthma. *J AllergyClinImmunol* 2006;117: 1054-62.
25. Kern j, Bielory L. Complementaryand alternativetherapy (CAM) in the treatment of allergichinitis. *Curr Allergy AsthmaRep* 2014;14:479.
26. Slader CA, Reddel HK, Jenkins CR, et al. Complementaryand alternative medicineuse in asthma: who is usingwhat? *Respirology.* 2006;11:373-87.
27. Surette S, Vanderjagt L, Vohra S. Surveys of complementaryand alternative medicine usage: A scopingstudy of thepaediatricliterature. *ComplementTherMed* 2013;21 (Suppl 1):48-53.
28. Torres-Llenza V, Bhogal S, Davis M, Ducharme F. Use of complementaryand alternative medicine in children withasthma. *Can Respir J* 2010; 17: 183-7.
29. Niggemann B, Grüber C. Side-effects of complementaryand alternative medicine. *Allergy.* 2003;58:707-16.

# Serotonin Syndrome Due to Linezolid in a Patient Receiving Escitalopram Treatment

Patient Receiving Escitalopram Treatment Esitalopram Tedavisi Alan Hastada Gelişen Linezolid Bağlı Serotonin Sendromu

<sup>1</sup>Sevil Alkan Ceviker , <sup>1</sup>Mustafa Yılmaz , <sup>2</sup>Emel Yıldız , <sup>3</sup>Işıl Deniz Alırcı ,  
<sup>4</sup>Emine Kubra Dındar Demıray 

<sup>1</sup>Kütahya Health Sciences University, Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kütahya, Turkey  
<sup>2</sup>Kütahya Health Sciences University, Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Kütahya, Turkey  
<sup>3</sup>Manavgat State Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya, Turkey  
<sup>4</sup>Bitlis State Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bitlis, Turkey

## Abstract

Serotonin syndrome is a potentially fatal condition caused by overstimulation of serotonin receptors in the central and peripheral nervous system. Serotonin syndrome develops due to the increased amount of serotonin due to increased serotonin synthesis or release, decreased metabolism, inhibition of reuptake and / or direct agonistic to serotonin receptors. In the literature, rare cases of serotonin syndrome due to linezolid have been reported. In this report, we present a case of serotonin syndrome developed in a patient receiving linezolid therapy for diabetic foot infection and receiving escitalopram treatment for major depression.

**Keywords:** Linezolid, escitalopram, serotonin syndrome

## Özet

Serotonin sendromu merkezi ve periferik sinir sisteminde serotonin reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu gelişen ölümcül olabilen bir durumdur. Serotonin sendromu, serotonin sentezinin veya salınımının artması, metabolizmasının azalması, geri alımının inhibisyonu ve/veya serotonin reseptörlerine direkt agonistik gibi nedenlere bağlı olarak artmış serotonin miktarına bağlı olarak gelişir. Bu sendrom en sıklıkla sorumlu ilacın aşırı dozu ve/veya ilaç etkileşimine bağlı olarak gelişebilir. Literatürde nadir de olsa linezolid bağlı serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir. Bu sunumunda diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle linezolid tedavisi alan, major depresyon nedeniyle esitalopram tedavisi de kullanan hastada gelişen Serotonin sendromu vakası sunulmak istendi.

**Anahtar Kelimeler:** Linezolid, esitalopram, serotonin sendromu

**Correspondence:** Sevil ALKAN ÇEVİKER, Kutahya Health Sciences University, Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kutahya, Turkey  
e-mail: s-ewil@hotmail.com  
Received: 16.12.2019  
Accepted: 14.02.2020  
Online published: 23.06.2020

Cite this article as:

Ceviker Alkan S, Yılmaz M, Yıldız E, Alırcı DI, Dındar Demıray EK, Serotonin Syndrome Due to Linezolid in a Patient Receiving Escitalopram Treatment, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1): 82-85 Doi: 10.20515 / otd. 660309

## 1. Introduction

Serotonin is an endogenously produced chemical that allows brain cells and other nervous system cells to communicate with each other. Serotonin syndrome develops due to the increased amount of serotonin due to increased serotonin synthesis or release, decreased metabolism, inhibition of reuptake and / or direct agonistic to serotonin receptors and may lead to the collection of potentially fatal symptoms. Serotonin syndrome has traditionally been described as a combination of autonomic hyperactivity, neuromuscular disorders, hemodynamic changes and consciousness changes (1,2).

Serotonin syndrome can cause symptoms ranging from mild clinical syndrome to death. Approximately 7300 cases of serotonin syndrome have been reported each year and approximately 100 of these patients have mortality (1,2,3).

Serotonin syndrome may occur due to different mechanisms, overdose or combined use of drugs that increase serotonergic activity. Serotonergic drugs that inhibit serotonin reuptake among agents (serotonin reuptake inhibitors SSRIs, tricyclic antidepressants, trazodone, meperidine, dextromethorphan, tramadol), drugs that increase the release of serotonin (amphetamines, opioid analgesics, levodopa), agents that inhibit serotonin metabolism (e.g. monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), linezolid, selegiline), post-synaptic serotonin receptor agonists (e.g. buspirone, triptans, carbamazepine) are available. Especially in combination with MAOIs and drugs from the group that inhibits serotonin reuptake use is the most risky group for serotonin syndrome forms (1-4).

## 2. Case Report

A 65-year-old female patient whom previously diagnosed as major depression and diabetes was applied to our infectious diseases polyclinic with complaints of discharge, swelling, redness and pain in her left foot. On physical examination, her general condition was good, her consciousness was cooperative and her vital signs were stable. In laboratory tests; white blood cell was 8.200 / mm<sup>3</sup> (4,50-11,00), C-reactive protein (CRP) was 158 mg/L (5-10), and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 96 mm/h (0 – 20). There were no pathological findings in other biochemical tests. Wound culture was obtained from the patient and empirically cefazolin 3x1 g iv treatment was started. When methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) was grown in the wound culture, cefazolin treatment was stopped and linezolid 2x600 mg IV treatment was started. The drug treatment (metformin and escitalopram) which was used continuously before the patient was continued during hospitalization.

Foot Magnetic resonance imaging (MRI) was performed to investigate the presence of osteomyelitis. While the patient's vital signs were stable, she developed sudden sweating, fever, sinus tachycardia, hypotension, tremor, tachypnea, delirium and confusion on the fourth day of hospitalization. The patient was admitted to the intensive care unit for close follow-up. Cranial CT and MRI were requested. No pathology was detected. The patient underwent lumbar puncture to exclude central nervous system infection. Cerebrospinal fluid (CSF) cell count; glucose, protein and cell counts were normal. No cell was detected in CSF cell count. Hydration started. On the first day of admission to intensive care unit, the patient was intubated due to severe respiratory distress. Blood, urine and CSF cultures were obtained from the patient for differential diagnosis. Meropenem 3x2 gr iv was added empirically until culture results were obtained. Procalcitonin test was requested early detection of possible bacteremia. It was negative.

Neurology and psychiatry consultations were requested as no pathology was detected to explain the change in the patient's state of consciousness. Since no pathological findings were detected by consultations, imaging and laboratory findings, the intensive care physician suspected that the patient might have serotonin syndrome developed as a result of combined use of linezolid and escitalopram as an exclusion diagnosis.

After the patient's Naranjo score (5) was found 6, it was evaluated as a possible adverse event. Linezolid and escitalopram treatments stopped and ciproheptadine (4 mg daily) was started with nasogastric tube. Teicoplanin 400 mg i.v once a day treatment was started for the diagnosis of diabetic foot infection. Eighteen hours later, the patient showed signs of initial recovery. The patient's vital signs stabilized and the separation process from sedation and ventilation took place 48 hours later. The patient regained consciousness. As there was no growth in CSF, urine and blood cultures, meropenem was stopped. There was no signs of osteomyelitis in the foot MRI. After 2 weeks of hospitalization, the patient was discharged from hospital, with the recommendation of outpatient control with oral fusidic acid tablets, as the improvement of clinical and laboratory findings.

## 3. Discussion

In the available literature, cases of serotonin syndrome developing in patients using linezolid together with antidepressant drug have been reported. Similarly from our

country, Şahiner et al. (6) had reported a serotonin syndrome case, whom undergoing antidepressant therapy with the serotonin reuptake inhibitor (SSRI) group and after using of linezolid. Samartzis et al. (7) had reported a case of an adverse interaction between linezolid, amitriptyline and analgesic fentanyl in a 68-year-old woman with advanced ischemic peripheral arterial disease and sepsis. Woytowish et al. (8) reviewed the literature and identified 32 documented serotonin toxicity cases, including 3 fatalities due to linezolid plus other serotonergic agents. There are also case reports of developing serotonin syndrome without the need to combine escitalopram with another drug (9,10). There is even a reported case of advanced serotonin syndrome due to the use of quinolone group antibiotics and antidepressant therapy (11).

Serotonin regulates a wide range of physiologic and pathophysiologic processes in human body. So we can say it is much more than a neurotransmitter essential for the modulation of mood. Serotonergic drugs modulate many function of the body (3). On the fourth day of hospitalization, our patient developed sudden sweating, fever, sinus tachycardia, hypotension, tremor, tachypnea, delirium and confusion. Symptoms in our patient's history started after taking linezolid, absence of any neurological disease other than diabetes mellitus tip 2, no other drugs were used, no history of substance use, absence of reproduction in blood, urine and bos cultures, and normal neurological and systemic physical examination were found significant in serotonin syndrome. The present findings in the intensive care unit follow-up suggested serotonin syndrome caused by the interaction of SSRI and linezolid. Like our case report Volpi-Abadie et al. (2) reported similar features of serotonergic syndrome cases. Serotonin syndrome is a diagnosis of exclusion (2). Several diagnostic criteria have been proposed for serotonin syndrome. The recent one is the Hunter Serotonin Toxicity Criteria (HSTC) and the other one is Sternbach Criteria (2). Boyer et al. reported that many clinical conditions may be confused with serotonin syndrome. These patients had a history of serotonergic drug use, the onset of symptoms was less than 12 hours, hypertension, tachypnea, tachycardia and fever above 40 ° C. Pupillary mydriatic, bowel sounds hyperactive, lower extremity muscle tone increase, hyperreflexia, clonus, agitation or coma are detected (1). In our case according to at least 1 symptom of Hunter criteria -a patient with fever and agitation and according to the sternbach at least 3 criterias- mental state changes, tremor and fever are

meaningful for serotonin syndrome caused by linezolid interaction. The common features in all of them are the addition of a serotonergic agent, increasing the dose or adding an agent that increases the blood level of the serotonergic agent, the exclusion of other etiologies, the initiation of neuroleptic drugs or the dose not increased (12,13). This was consistent with the clinical history of our patient. Some nonspecific laboratory abnormalities may be seen in serotonin syndrome: leukocytosis, low bicarbonate level, elevated creatinine level and transaminases (2). But the presented case had no pathological findings in biochemical tests.

Serotonin syndrome may also occur during the use of a low dose or serotonergic drug alone. Mild cases can be overlooked (14). When the studies were examined, it was determined that there were cases of serotonin syndrome that occurred during the use of antidepressants alone and in low doses. Gelener et al. (10) reported a case of serotonin syndrome in a patient who was recommended duloxetine 30 mg / g for migraine. Confusion and hyper-vigilance occur two hours after the first dose of the drug, vital values of the patient, biochemical parameters and brain imaging methods were obtained normal. Another antimicrobial agent other than linezolid that have interaction with SSRI in the literature is ciprofloxacin. Sarısoy et al. (13) reported 2 cases of serotonin syndrome in which 1A2 enzyme inhibition and increased blood level of duloxetine (hence increased serotonin activity) resulted from the addition of ciprofloxacin to their treatment. In a retrospective study of Taylor et al. (15) 79 patients who had used SSRI and linezolid in the same period in their clinic were included in the study and 4 (6%) emphasized the possibility of serotonergic syndrome. Overall, the suspicion of serotonin syndrome and diagnosis must occur rapidly so treatment can prevent the morbidity and mortality associated with this condition (2).

#### 4. Conclusion

Linezolid is now widely used in our clinical practice with treatment response and a number of advantages. The widespread use of serotonergic drugs, clinicians must maintain a high clinical suspicion for serotonin syndrome; early recognition and treatment of serotonin syndrome can prevent significant morbidity and mortality associated with this condition. Physicians must be astute and aware of the possibility of this life-threatening syndrome. If the diagnosis is unclear, physicians should discontinue any serotonergic agents and start supportive care.

\* 2019 BUHASDER Uluslararası Kongresi/8. Tepecik Enfeksiyon Günleri. 16-20 Ekim 2019 Selçuk/ İzmir'de poster olarak sunulmuştur.

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-20.
2. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J.* 2013; 13:533-40.
3. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 355-66.
4. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth.* 2005; 95: 434-41.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981;30:239-45.
6. Şahiner V, Erden SO. Serotonin syndrome associated with linezolid use: a case report. *Turk Psikiyatri Derg.* 2009; 20(4): 398-402.
7. Samartzis L, Savvari P, Kontogiannis S, Dimopoulos S. Linezolid is associated with serotonin syndrome in a patient receiving amitriptyline, and fentanyl: a case report and review of the literature. *Case Rep Psychiatry.* 2013; 2013:617251.
8. Woytowish MR, Maynor LM. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother.* 2013;47:388-97.
9. Sanyal D, Chakraborty S, Bhattacharyya R. An interesting case of serotonin syndrome precipitated by escitalopram. *Indian J Pharmacol.* 2010;42:418-9.
10. Gelener P, Gorgulu U, Kutlu G, Ucler S, Inan LE. Serotonin syndrome due to duloxetine. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34:127-8.
11. Lee J, Franz L, Goforth HW. Serotonin syndrome in a chronic-pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine. *Psychosomatics.* 2009;50:638-9.
12. Altınayaz V. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Current Approaches in Psychiatry. 2010;2: 53271.
13. Sarısoy G, Kaçar ÖF, Pazvantoğlu O. Duloksetin-siprofloksasin birlikte kullanımıyla ilişkili serotonin sendromu: Olgu bildirim. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2012; 22:79-82.
14. Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin Sendromuna Güncel Bir Yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2007;17:217-25.
15. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43:180-7.

# Güncel Veriler Işığında COVID-19 ve Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi İlişkisi

## The Relation Between COVID-19 and Renin Angiotensin Aldosterone System in the Light of Current Literature

<sup>1</sup>İmdat Eroğlu <sup>1</sup>Oğuz Abdullah Uyaroğlu <sup>1</sup>Gülay Sain Güven

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Ankara,  
Türkiye

### Özet

Aralık 2019'da Çin'de etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiş olup daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir coronavirusun hastalığa neden olduğu tespit edilmiştir. 2002 yılında salgın yapan SARS-CoV virusuna olan benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, virusun yol açtığı klinik hastalığa da "coronavirus hastalığı-2019 (coronavirus disease - 2019, COVID-19)" adı verilmiştir. Hastalığın patofizyolojisi üzerine yapılan ilk çalışmalarda SARS-CoV-2'nin hücreye giriş reseptörü olarak Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim2 (ACE2)'yi kullandığı saptanmıştır. Hastalığın Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) blokerlerinin sıklıkla kullanıldığı hasta gruplarında (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar) daha sık saptandığı ve daha ağır seyrettiğinin görülmesi RAAS blokleri olarak kullanılan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri(ACEI) ve Anjiyotensin Reseptör Blokörlerinin (ARB) kullanımı ile ilgili endişelere yol açmıştır. COVID-19 pandemisinin başından itibaren bilim dünyasında bu konu ile ilgili birçok farklı görüş bildirilmiş, çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Bu yazıda, COVID-19 ve RAAS arasındaki ilişki ve COVID-19 hastalarında ACEI/ARB kullanımının potansiyel etkileri güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, ACE, Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi, RAAS

### Abstract

In December 2019, pneumonia cases of unknown etiology reported in China. A new coronavirus not previously detected in humans has been found to cause disease. The virus was named SARS-CoV-2 because of the similarity to the epidemic SARS-CoV virus in 2002. The clinical disease caused by the virus was called coronavirus disease-2019 (coronavirus disease - 2019, COVID-19). In the first studies on the pathophysiology of the disease, it was found that SARS-CoV-2 used Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as the cell entry receptor. The disease has been observed to be more frequent and severe in patient groups (hypertension, cardiovascular diseases) whom Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) blockers are frequently used. This situation has led to concerns about the use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) and Angiotensin Receptor Blockers (ARB). Since the beginning of the COVID-19 pandemic, many different opinions about this issue have been reported. Studies have been done and continue to be carried out. In this article, the relationship between COVID-19 and RAAS and the potential effects of ACEI / ARB use in COVID-19 patients are reviewed in the light of current literature.

**Keywords:** COVID-19; Angiotensin-Converting Enzyme; ACE; Renin Angiotensin Aldosterone System; RAAS

**Correspondence:** İmdat EROĞLU- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Ankara, Türkiye  
e-mail: i.eroglu.1903@gmail.com  
**Received:** 23.06.2020  
**Accepted:** 04.08.2020  
**Online published:** 04.08.2020

### Cite this article as:

Eroglu I, Uyaroglu OA, Sain Guven G, The Relation Between COVID-19 and Renin Angiotensin Aldosterone System In The Light of Current Literature, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1): 86-93 Doi: 10.20515 / otd. 756606

## 1. Giriş

Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiş, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir coronavirus'un hastalığa neden olduğu tespit edilmiştir. Başlangıçta 2019-nCoV olarak isimlendirilen yeni coronavirus, salgının ilerleyen dönemlerinde 2002 yılında salgın yapan SARS (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) virusuna (SARS-CoV) olan benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, virusun yol açtığı klinik hastalığa da "coronavirus hastalığı-2019 "(coronavirus disease - 2019, COVID-19) adı verilmiştir (1). COVID-19 hastalığının ileri yaş ve / veya hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı ve obezite gibi komorbiditesi olan kişilerde daha sık görüldüğü ve daha ciddi seyrettiği bildirilmiştir (2).

Hastalığın patofizyolojisi üzerine yapılan ilk çalışmalarda SARS-CoV-2'nin hücreye giriş reseptörü olarak Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim2 (ACE2)'yi kullandığı saptanmıştır (3). Hastalığın Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) blokerlerinin sıklıkla kullanıldığı hasta gruplarında (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar) daha sık ve ağır seyrettiğinin görülmesi RAAS blokleri olarak kullanılan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri(ACEI) ve Anjiyotensin Reseptör Blokörlerinin (ARB) kullanımı ile ilgili endişelere yol açmıştır. COVID-19 pandemisinin başından itibaren bilim dünyasında bu konu ile ilgili birçok farklı görüşler bildirilmiş, çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

Bu yazıda, COVID-19 ve RAAS arasındaki ilişki ve COVID-19 hastalarında ACEI/ARB kullanımının potansiyel etkileri güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

## 1. Coronavirus Ailesi ve SARS-CoV2

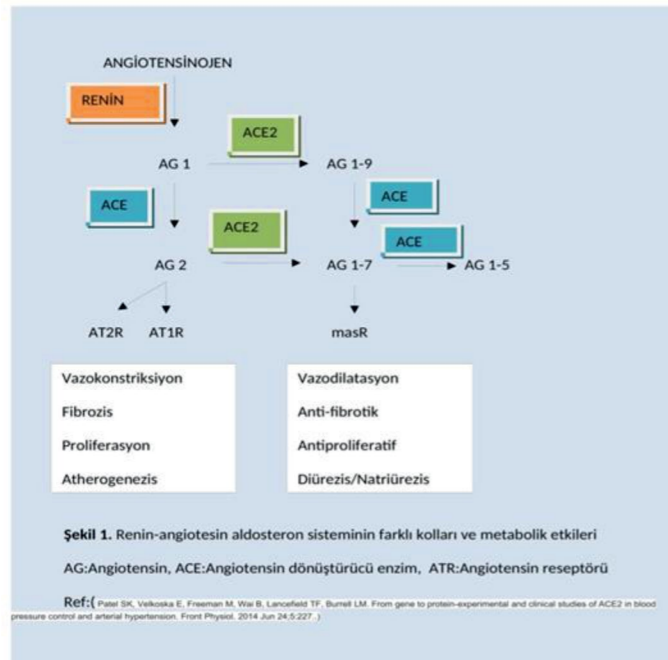
Coronaviruslar tek zincirli, pozitif polariteli, üzerinde dikensi uzantıları olan RNA viruslarıdır. Bu uzantılardan dolayı Latince'de "taç" anlamına gelen "corona" ismini almışlardır. Coronavirusların insanlarda bulunan, insan-

dan insana bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) bulunmaktadır. İnsanlar arasında dolaşan bu alt türler çoğunlukla soğuk algınlığına sebep olan viruslardır. Bununla birlikte hayvanlarda saptanan birçok coronavirus alt türü mevcuttur ve bu virusların hayvanlardan insanlara geçerek insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olabileceği bilinmektedir (4). Coronaviruslar daha önce Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi pandemilere neden olmuştur. Aralık 2019'da Çin'de görülen ilk vakanın ardından hızla tüm dünyaya yayılan SARS-CoV-2 ise 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından "uluslararası acil halk sağlığı sorunu" ilan edilmiş ve coronavirus ilişkili üçüncü pandemi olmuştur (5).

## II. Angiotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2)

Bilinen ilk insan ACE homologu olan ACE2, Donoghue ve arkadaşları tarafından keşfedilen metalloproteaz aktiviteli bir transmembran proteindir. ACE ve ACE2 aminoasit dizilimi %42 oranında benzer olup, her ikisi de angiotensin 1 (Ang1) üzerinde etkisini gösterir. Bir dipeptidaz olan ACE, Ang1'i angiotensin 2 (Ang2)'ye dönüştürürken, bir karboksipeptidaz olan ACE2, Ang1'i angiotensin (1-9) Ang(1-9)'a, Ang2'yi ise angiotensin (1-7) Ang(1-7)'ye dönüştürmektedir (6, 7). Sonuç olarak ACE'nin ürettiği Ang2, ACE2 tarafından katalize edilerek angiotensin metabolizması düzenlenmektedir (Şekil-1).





**Şekil 1.** Renin-angiotensin aldosteron sisteminin farklı kolları ve metabolik etkileri AG:Angiotensin, ACE:Angiotensin dönüştürücü enzim, ATR: Angiotensin reseptörü

Ref:

Farelerde yapılan ilk çalışmalarda, ACE2'nin ekspresyonu olduğu ana dokular testis, böbrek ve kalp olarak saptanmıştır (8). İnsan çalışmalarında karaciğer, akciğer, gastrointestinal sistem ve daha birçok yapıda ACE2 ekspresyonu tespit edilmiştir (9). ACE2'nin temel fizyolojik görevi vazokonstriktör bir ajan olan Ang(1-7)'ye dönüştürmektir ve bu durum proteinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini merak konusu kılmıştır. Zisman ve arkadaşları kalp yetmezliği tanısı alan hastaların ventriküllerinde ACE2 ekspresyonunun arttığını bulmuştur (10). ACE2 geninin baskılandığı fare çalışmalarında, kardiyak kontraktilitede bozukluklar saptanmıştır (11). Miyokard infarktüsü sonrası insan ve fare kalbinde ACE2 ekspresyonunun arttığı ve artmış kardiyak ACE2 ekspresyonunun, miyokard infarktüsü sırasında kardiyak fonksiyonu, sol ventrikül duvar hareketini ve kontraksiyonunu koruyup, sol ventrikül duvar incelmelerini azaltarak kardiyoprotektif etkiye yol açtığı gösterilmiştir (12, 13).

### 1) Reseptör Olarak ACE2

SARS-CoV pandemisi sırasında hastalığın patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda virusun ACE2'yi kullanarak hücre içine girdiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda ACE2 ekspresyonunun azaltıldığı farelerde virus ile infeksiyon riski azalmaktadır (14). Bu sonuç SARS için ACE2 varlığının hayati olduğunu ortaya koymaktadır. Virus bağlandıktan sonra hücre yüzeyinde ACE2 ekspresyonu azalmaktadır. Bu azalma hücrede Ang2'nin Ang(1-7)'ye dönüşümünü azaltarak, Ang2'nin miktarını arttırmaktadır (15). Bu durum ACE2'nin klinik ve bilimsel önemini daha da arttırmıştır.

Xudong ve arkadaşlarının SARS pandemisi sonrası farelerle yaptığı bir çalışmada, fareler 3 yaş grubuna ayrılarak yaşa ve cinsiyete göre akciğerlerindeki ACE2 ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Fareler genç (3 ay), orta yaşlı (12 ay) ve yaşlı (24 ay) olarak üç gruba ayrılmış, immunhistokimya ve western blot yöntemiyle akciğer ACE2 ekspresyonları değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme ile akciğerde ACE2 ekspresyonunun her iki cinsiyette de yaşla beraber azaldığı, genç ve orta yaş grubunda cinsiyetlere göre ACE2 ekspresyonunda belirgin fark saptanmazken yaşlı erkek farelerde kadın farelere göre ACE2 ekspresyonunda azalmanın daha belirgin olduğu bulunmuştur (16).

### 2) ACE2 ve COVID-19

ACE2'nin coronavirus alt tiplerinden NL63 ve SARS-CoV için reseptör görevi gördüğü bilinmekteydi (17). COVID-19 pandemisiyle beraber SARS-CoV2'nin de hücreye girişte aynı reseptörü kullanması ACE2 molekülüne metabolik etkilerinin yanı sıra COVID-19 patogeneziindeki rolü nedeniyle de önem kazandırmıştır. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 yüzeylerinde bulunan S(spike) protein %80 oranında benzerlik göstermekte ve her iki virus da S protein aracılığıyla ACE2 reseptörüne bağlanarak virüs endositozunu sağlamaktadır (18).

Xudong ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (16) her ne kadar fare deneyi olsa da hem SARS hem de COVID-19'un klinik özellikleri göz önüne alındığında, hastalığın patofizyolojisini anlamak açısından önemli bir çalışmadır. COVID-19 ilişkili yaygın populasyon bazlı taramaların yapıldığı ülkelerden gelen verilerde, vakaların çoğunluğunun ACE2 düzeyinin yüksek olması beklenen genç popülasyonda görüldüğü fakat hastalığın ACE2 ekspresyonunun daha az olduğu yaşlılarda daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (19). Bu durum göstermektedir ki ACE2 düzeyinin yüksekliği hastalığa yakalanma riskini artırmakta ve bu yüzden genç populasyon hastalığa daha fazla yakalanmaktadır. ACE2 düzeyinin az olduğu grupta hastalığın ağır seyretmesini açıklayabilecek en uygun mekanizma ise azalmış ACE2 düzeyinin yol açtığı artmış Ang2 düzeyi olabilir. Hücre yüzeyine bağlanan SARS-CoV-2, ACE2 ekspresyonunu daha da fazla baskılamakta ve lokal azalmış ACE2 düzeyi Ang2'nin Ang(1-7)'ye dönüşümünü azaltarak, karşılanmamış bir Ang2 baskınlığı yaratmaktadır (20).

Artmış Ang2 düzeyinin sistemik etkileri değerlendirildiğinde ağır seyreden COVID-19 vakalarıyla paralel bir klinik gözlemlenmektedir. SARS-CoV-2'nin en sık hedef aldığı organ akciğerdir ve akciğerde azalan ACE2'ye sekonder gelişen artmış Ang2'nin etkileri dikkat çekmektedir. RAAS'ın kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri yaygın olarak bilirse de, akciğer de bu sistemin en etkin çalıştığı organlardan biridir. Öyle ki diğer organlarda kapiller endotelin %20'sinde ACE ekspresyonu varken, bu oran akciğerde %100'e yakındır ve akciğerde bulunan yaygın ACE ekspresyonu bu organda Ang1'den Ang2'ye dönüşümü arttırmaktadır (21). COVID-19 seyrinde ve özellikle ARDS gibi durumlarda bozulmuş epitelyal ACE2 sekresyonuna sekonder Ang2 artışına karşı defans mekanizması bozulmakta ve akciğerde Ang2 baskınlığı oluşmaktadır. Ang2, AT1 ve AT2 reseptörleri aracılığıyla akciğerde pulmoner damarlarda vazokonstriksiyona yol açmakta ve artmış vasküler geçirgenlik hipoksik koşullarda pulmoner ödeme yol açmaktadır. Aynı zamanda akciğerde inflamatuvar sitokin salınımı ve apoptosis artmakta, ekstrasellüler matriks üretimi ise akciğer fibroproliferasyonuna yol açmaktadır (22). Buna karşın ARDS modellerinde yapılan çalışmalarda ACE2 ve Ang(1-7) oluşumunun ARDS kliniğinde koruyucu rol üstlendiği de bildirilmiştir (14).

SARS-CoV-2'nin hedef organlarından birinin de endotel olduğu ve COVID-19 hastalarında endotelit görüldüğü bildirilmiştir (23). Ang2 endotel hücresinde inflamatuvar süreci ve vasküler remodelingi arttırmakta, hasarlı epitelyumda NO salınımını azaltarak endotelial inflamasyon ve vazokonstriksiyonu şiddetlendirmektedir. Ayrıca pro-inflamatuvar bir sitokin olan Interlökin-6 (IL-6) düzeyi de Ang2 etkisi ile artmaktadır ki bu durum COVID-19 için kötü prognostik faktörlerden biri olarak gösterilmiştir (24).

Özellikle ciddi seyirli COVID-19 hastalarında görülen bir diğer problem ise artmış prokoagülan aktivite olup bu hastalarda pulmoner emboli ile birlikte ekstrapulmoner mikrotrombozların da görüldüğü bildirilmiştir (25). COVID-19 hastalarında artmış Ang2 düzeyi, bu hastalardaki protrombotik sürecin de açıklayıcısı olabilir. Artmış Ang2 düzeyleri doku faktörü (TF) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) düzeyini arttırmakta, büyük arterler ve arteriollerde trombus formasyonuna yol açmaktadır (26). Bir çalışmada, koagülasyon sürecini başlatmada temel faktör olan doku faktörü pozitif megakaryositler (TF-pozitif megakaryosit)'in hipertansif popülasyonda normotansiflere göre sayıca daha fazla olduğu ve bu durumun daha hızlı ve daha büyük miktarda trombin oluşumuna yol açtığı saptanmıştır. Dahası bu hiperkoagülan sürecin endotel disfonksiyonuyla agreeve olduğu fakat bir ACEI olan kaptopril ile azaldığı gözlenmiştir (27).

### III. RAAS Blokerleri ve COVID-19

SARS-CoV-2'nin hücreye giriş reseptörü olarak ACE2'yi kullanması ve hastalığın kardiyovasküler komorbiditeleri olan yaşlı popülasyonda ağır seyretmesi COVID-19 ve RAAS blokerleri arasında ilişkiyi merak konusu kılmıştır. RAAS blokeri kullanımının ACE2 ekspresyonuna etkisi üzerine çelişkili veriler mevcuttur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmaların bir kısmında RAAS blokerlerinin dokularda ACE2 ekspresyonunu arttırdığı bulunurken, bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanamamıştır (28). RAAS blokeri kullanımına sekonder artmış ACE2 ekspresyonunun görüldüğü çalışmalar ise genellikle ACEI kullanımından ziyade ARB kullanımı üzerindedir (29, 30). Bu etkinin ARB grubunda daha belirgin olması ise patofizyolojik olarak şu şekilde açıklanabilir; ACE2, çoğunluğu membran yüzeyinde bulunan bir enzimdir ve kanda çözünür halde bulunan(solubl) ACE2 düzeyi oldukça düşüktür (31). SARS-CoV-2 hücreye girişte reseptör olarak membrana bağlı ACE2 molekülünü kullanmaktadır (32). Membran yüzeyindeki ACE2'nin parçalanıp solubl ACE2 formuna dönüşmesinde ADAM17 isimli metalloproteaz görev almaktadır. Anjiyotensin 2, AT1 reseptörü aracılığıyla ADAM17 düzeyini ve neticesinde solubl ACE2 düzeyini artırarak, membran yüzeyindeki ACE2' de azalmaya yol açacaktır (33). Dolayısıyla özellikle ARB kullanan hastalarda

AT1 reseptörü baskılanacağı için membran yüzeyinde bulunan ACE2 ekspresyonunda görece bir artış meydana gelmesi beklenebilir (32, 34).

RAAS blokerleri ve ACE2 arasındaki ilişkiye dair çelişkili veriler olsa da bu ilaçları kullanan hastalarda ACE2 düzeyinde artma potansiyelinin, virusun hücreye girişini kolaylaştırabileceği ve hastalığın daha ağır geçirilmesine yol açabileceği hipotezi öne sürülmüştür (35). Dünya genelinde birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılan bu ilaç grubunun üzerine düşen gölge, kafa karışıklıklarına sebep olmuş olsa da, yapılan çalışmalar bu endişeyi belli bir ölçüde gidermiştir. Farklı ülkelerde yapılan 11 gözlemsel çalışmanın hiç birinde ACEI ve ARB kullanımının COVID-19 geçirilme sıklığını ve şiddetini arttırdığına dair bir kanıt ulaşılamamıştır (36). Diğer solunum virüsleri ile yapılan hayvan çalışmaları ve klinik araştırmalarda ise ACEI ve ARB kullanımının potansiyel yararları gösterilmiştir (37). İlk bakışta bu ilaç gruplarının kullanılmasıyla artan ACE2 düzeyine sekonder virüsle enfekte olma riski artıyor gibi görülsede Ang2'nin rol aldığı patofizyolojik süreçler düşünüldüğünde ACEI ve ARB kullanımının bu hastalarda zarardan çok fayda sağlaması beklenebilir.

Bu konuda yapılan birkaç farklı çalışma, bu ilaç gruplarının potansiyel faydalarını kanıtlar niteliktedir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir kohort çalışmasında, Çin'de bulunan 8 farklı hastaneden alınan örneklerde, 1.128 hipertansiyon hastasının 188'i ACEI/ARB kullanırken, 940'ı diğer antihipertansif ilaç gruplarını kullanmaktaydı.

Hem primer sonlanım noktası olan 28 günlük mortalite, hem de sekonder sonlanım noktası olan septik şok ve Dissemine Intravasküler Koagülasyon (DİK) tablosu ACEI/ARB kullanan grupta daha düşük saptanmıştır (38). Bu çalışma her ne kadar bazı yönetsel kısıtlılıklara sahip olsa da ACEI/ARB'lerin COVID-19 hastalarında potansiyel yararını göstermekte önemlidir. ACEI/ARB kullanan 17 hasta ile diğer antihipertansifleri (kalsiyum kanal blokeri, beta bloker ve diüretikler) kullanan 25 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise semptom başlangıcı ve hospitalizasyon arası geçen süre ACEI/ARB grubunda ortalama 4 gün iken, diğer grupta 2 gün olarak saptanmıştır. Her iki grupta ortalama hastane yatış süresi arasında anlamlı fark görülmemiştir. ACEI/ARB kullanan hastalarda ağır hastalık ve ölüm oranları diğer gruba göre daha düşük saptanmıştır. ACEI/ARB kullananların %23'ü (4 hasta) ağır hastalık grubunda iken bu hastalarda hiç ölüm görülmemiştir. Diğer antihipertansifleri kullanan hastaların ise %48'inin (12 hasta) ağır hastalık grubunda olduğu saptanmış, sadece bir ölüm görülmüştür. Ancak bu fark, vaka sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir. Ayrıca ACEI/ARB grubunda, IL-6 düzeyi daha düşük, CD3+ ve CD8+ T lenfosit düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Saptanan ilginç bir sonuç ise başlangıçta her iki grupta viral yük aynı olmasına karşın, hastane yatışı sırasında pik viral yük, ACEI/ARB kullanan grupta daha düşük saptanmıştır. Bu durum RAAS blokerlerinin immünomodülatör etkisi aracılığıyla viral yükü azaltmada dolaylı yoldan katkısının olabileceği ile ilişkilendirilmiştir (39).

Madrid'de 1139 vaka ve 11390 kontrol ile yapılan çok merkezli bir çalışmada; kısa dönem(<1 yıl) veya uzun dönem(>1 yıl) RAAS blokerleri kullanımının hastaneye yatışı arttırmadığı saptanmıştır. Çalışmada bulunan dikkate değer sonuç ise diyabetik hasta grubu özelinde RAAS blokeri kullanımının hastaneye yatışı azalttığıdır. Deneysel modellerde diyabetik farelerde akciğerde artmış ACE aktivasyonu gözlemlenmiştir. Bu durum insanlara uyarlandığında, COVID-19 tanılı diyabetik hastalarda ACE:ACE2 oranının(diyabete sekonder artmış ACE ve SARS-CoV'ye sekonder azalmış ACE2 ekspresyonu) artmış olabileceği ve RAAS blokerlerinin bu grupta koruyuculuğunun buna bağlı olabileceği düşünülmüştür (40).

## 2. Sonuç

COVID-19 ve RAAS ilişkisi halen gizemini korumaktadır. Bugüne kadar yapılan hiçbir çalışmada ACEI/ARB kullanımının hastalık seyrini kötüleştirmediğine dair bir kanıt saptanamamış olması, bu ilaçların üzerindeki endişeyi büyük ölçüde kaldırmıştır. Ang2'nin metabolik ve fizyolojik etkileri ile SARS'taki tecrübeler göz önüne alındığında ve hastalığın klinik seyri düşünüldüğünde COVID-19 patogenezinde RAAS'ın düşünülenden daha etkin olabileceği görülmektedir. ACEI/ARB kullanımının hastalık seyrinde potansiyel faydaları birkaç küçük çalışmada gösterilse bile bu konu ile ilgili daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Erişim tarihi: 14 Nisan 2020. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/covid19>
2. Leung, Char. "Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China." *Reviews in Medical Virology* 2020: e2103.
3. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94:e00127-20.
4. Hasöksüz, Mustafa, Selçuk Kiliç, and Fahriye Saraç. Coronaviruses and SARS-CoV-2. *Turkish Journal of Medical Sciences* 50.SI-1 2020:549-56.
5. World Health Organization. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report – 10. Data as reported by 30 January 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2).
6. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87:E1-E9.
7. Patel, Sheila K., et al. From gene to protein—experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Frontiers in physiology*, 2014,5: 227.
8. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000;275:33238-43.
9. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631-7.
10. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002;417:822-8.
11. Zisman LS, Keller RS, Weaver B, et al. Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation.* 2003 Oct;108:1707-12
12. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J.* 2005;26:369-324.
13. Der Sarkissian S, Grobe JL, Yuan L, et al. Cardiac overexpression of angiotensin converting enzyme 2 protects the heart from ischemia-induced pathophysiology. *Hypertension.* 2008;51:712-8.
14. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875-9.
15. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112-6.
16. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung [published correction appears in *Life Sci.* 2006 Nov 25;79:2499].
17. Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005;79:14614-21.
18. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43:648-54.
19. Backhaus A. Coronavirus: why it's so deadly in Italy. Demographics and why they are a warning to other countries. *Medium*, 13 March 2020. Available from: <https://medium.com/@andreasbackhausab/coronavirus-why-its-so-deadly-in-italy-c4200a15a7bf>
20. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease: Insights From Cardiovascular Aging Science [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *JAMA Cardiol.* 2020;10.1001/jamacardio.2020.1329.
21. Metzger R, Franke FE, Bohle RM, Alhenc-Gelas F, Danilov SM. Heterogeneous distribution of angiotensin I-converting enzyme (CD143) in the human and rat vascular systems: vessel, organ and species specificity. *Microvasc Res.* 2011;81:206–15
22. Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care.* 2017;21:305
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417-8.
24. Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertension.* 2005;45:163-9.
25. Zhang T, Sun LX, Feng RE. [Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019]. *Zhonghua jie he hu xi za zhi = Zhonghua Jiehe he Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2020;43:496-502
26. Senchenkova EY, Russell J, Almeida-Paula LD, Harding JW, Granger DN. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertension.* 2010; 56:1089-95.
27. Brambilla M, Gelosa P, Rossetti L, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibition on platelet tissue factor expression in stroke-prone rats. *J Hypertens.* 2018;36:1360-71.
28. Vaduganathan, Muthiah, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382.17: 1653-9.
29. Ferrario, Carlos M., et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 2005, 111.20: 2605-10.
30. Wang, Xingxu, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang (1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2016, 97:180-90.
31. Serfozo, Peter, et al. Ang II (angiotensin II) conversion to angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (prolyl oligopeptidase)-dependent and ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)-independent. *Hypertension*, 2020, 75.1: 173-82.
32. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 2020;75:1382-5.
33. Xu, Jiaxi, et al. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circulation research*, 2017, 121.1: 43-55.
34. Esler, Murray; Esler, Danielle. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic?. *Journal of hypertension*, 2020, 38.5: 781-2
35. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e54]. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21
36. WHO, COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers, *Scientific Brief*, 07 MAY 2020, Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>
37. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?. *Eur Heart J.* 2020;41:1801-3.
38. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020;126:1671-81.
39. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:757-60.
40. De Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020;395:1705-14.