

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 43 Sayı/Issue 2 Mart/March 2021

Eskişehir Osmangazi University Publications

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof.Dr. İ.Özkan ALATAŞ

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof.Dr. İ.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.

Yazarları Bilgilendirme

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 değerlendirmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 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 firmalarınınca 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 onayı raporu gereklidir. Bakınız: (http://uvf.ulakbim.gov.tr/tip/icmje_08.pdf).

(Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

Özgül 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.

Özgül 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 bildirim*i, 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 büyütülme 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 sayfası 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.

Sayfa

94-105

“Lipopolisakkarit ile İndüklenen Sıçan Sepsis Modelinde S-Allil Sisteinin İnflamatuvar Kaskat Üzerine Etkileri”

Neslihan TEKİN, Umut KOLAÇ, Cihan TANRIKUT, Mehmet Cengiz ÜSTÜNER, Emre ENTOK, Fahrettin AKYÜZ, İ. Özkan ALATAŞ

106-114

“De-Quervain’s Tenosinovitli Hastalarda Düşük Düzeyli Laser Tedavisinin Etkisi”

Onur ARMAGAN, Burcu ORTANCA, Merih OZGEN, Funda BERKAN, Setenay ONER

115-121

“Hemorajik Ve İskemik Serebrovasküler Hastalık Tanısı Alan Hastalarda Kan Laktat Düzeyinin Prognoz Üzerine Etkisi”

Turgay ÇAĞLAYAN, Engin ÖZAKIN, Atilla Özcan ÖZDEMİR, Nurdan ACAR, Mustafa Emin ÇANAKÇI, Ebubekir ARSLAN, Hakan DOLGUN, Filiz KAYA

122-130

“Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği’nin Türkçe Versiyonunun Geçerliliği ve Güvenilirliği”

Zekiye ÇELİKBAŞ, Sedat BATMAZ, Esmâ AKPINAR ASLAN

131-137

“Multipl Sklerozda Primer Baş Ağrısı Sıklığı”

Musa ÖZTÜRK, Mesude TUTUNCU, Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK, Selma TOPALOĞLU TUNÇ, Fulya BAŞOĞLU KOSEAHMET, Aysun SOYSAL

138-148

“Primer Hiperparatiroidide Tc-99m MİBİ ile Yapılan Sintigrafik Görüntüleme Sonuçlarının İncelenmesi ve Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi”

Seda TURGUT, Ezgi Başak ERDOĞAN

149-156

“Rektal Adenokarsinomlarda Neoadjuvan Kemoradyoterapi Cevabı ile Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Araştırılması”

İsmail SAYGIN, Emel ÇAKIR

157-163

“Derin Beyin Stimulatörü Uygulanan Hastalarda Skalp Bloğu ve İnfiltrasyon Anestezisinde Methe-moglobinemi Riski”

Meryem ONAY, Mehmet Ali HARBELİOĞLU, Murat VURAL, Serdar EKEMEN

164-170

“Üniversite Hastanesinde Radyografik Diz Osteoartritinin Yaş ve Cinsiyete Göre Özellikleri”

Fulya BAKILAN, Merih ÖZGEN

171-181

“Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tıbbi Malpraktis Bilgi Düzeyi”

Sevil AYDOĞAN GEDİK, Alaettin ÜNSAL, Didem ARSLANTAS, Ayşegül MUTLU

OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS

182-186

“Aripirazol Nieman Pick Psikozunda en uygun tedavi seçeneği midir ?”

Yüksel Sümeyra KARAGÖZ, Pınar URAN ŞENOL, Birim KILIÇ

DERLEMELER/ REVIEWS

187-196

“Avrupa Konseyi Biyoetik Komitesi’nin Psikiyatriye İlişkin Ek Protokol Çalışması Neler Söylüyor?”

Abdullah YILDIZ, Ayşe KURTOĞLU, Berna ARDA

The Effects of S-Allyl Cysteine on Inflammatory Cascade in Lipopolysaccharide Induced Rat Sepsis Model

Lipopolisakkarit ile İndüklenen Sıçan Sepsis Modelinde S-Allil Sisteinin İnflamatuvar Kaskat Üzerine Etkileri

¹Neslihan Tekin Karacaer, ²Umut Kerem Kolac, ³Cihan Tanrikut, ³Mehmet Cengiz Ustuner, ⁴Emre Entok, ⁵Fahrettin Akyuz, ⁵I. Ozkan Alatas

¹Department of Biotechnology and Molecular Biology, Aksaray University, Faculty of Science and Letters, Aksaray, Turkey,

²Department of Medical Biology, Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Aydın, Turkey,

³Department of Medical Biology, Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey,

⁴Department of Nuclear Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey,

⁵Department of Medical Biochemistry, Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey

Abstract

Lipopolysaccharide (LPS) is a main constituent of Gram-negative bacterial cell walls and is considered a leading cause of sepsis. S-allyl cysteine (SAC) is a water-soluble organosulfur component present in garlic which has a potent antioxidant and free radical scavenger activity. The purpose of this study is to examine the antioxidant and anti-inflammatory potential of SAC on endotoxin LPS-induced sepsis. Female Wistar albino rats were divided into 6 groups. LPS (5 mg/kg) was applied to rats in sepsis and treatment groups intraperitoneally. After 24 hours from LPS injection 50 mg/kg and 100 mg/kg SAC was orally administered to treatment groups. Lung and liver 18F-fluoro-deoxy-D-glucose (18F-FDG) uptake was measured by 18FDG-PET scan. Serum levels of nuclear factor-kappa B (NF- κ B), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), plasma levels of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and tissue levels of oxidative stress markers catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) were determined. As a result of the study, MDA and NO levels of sepsis group were significantly higher than treatment groups in lung tissue. SOD activities of sepsis group was determined to significantly lower in the liver and lung tissues than the groups which were treated with SAC. Likewise, it was concluded that serum MMP-9, TNF- α and NF- κ B levels of sepsis group was significantly higher compared to levels of treatment groups. It was determined that SAC administration reduced 18F-FDG uptake in septic rats. In conclusion, SAC was observed to diminish effects of the acute toxicity and oxidative stress formed with LPS.

Keywords: Sepsis; lipopolysaccharide; S-allyl cysteine; rat; antioxidant; anti-inflammatory

Özet

Lipopolisakkarit (LPS), Gram-negatif bakteriyel hücre duvarlarının ana bileşenidir ve sepsisin önde gelen bir nedeni olarak kabul edilir. S-alil sistein (SAC), sarımsakta bulunan güçlü bir antioksidan ve serbest radikal temizleyici aktiviteye sahip suda çözünür bir organosülfür bileşendir. Bu çalışmanın amacı, SAC'nin endotoksin LPS kaynaklı sepsis üzerindeki antioksidan ve antiinflamatuvar potansiyelini incelemektir. Dişi Wistar albino sıçanları 6 gruba ayrıldı. LPS (5 mg/kg), sepsis ve tedavi gruplarındaki sıçanlara intraperitoenal olarak uygulandı. LPS enjeksiyonundan 24 saat sonra 50 mg/kg ve 100 mg/kg SAC oral olarak tedavi gruplarına uygulandı. Akciğer ve karaciğer 18F-floro-deoksi-D-glukoz (18F-FDG) alımı, 18FDG-PET taraması ile ölçüldü. Serum nükleer faktör-kappa B (NF- κ B), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), interlökin-1 β (IL-1 β) seviyeleri, plazmada IL-6 seviyesi ve dokuda oksidatif stres markerleri katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehid (MDA) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri belirlendi. Çalışma sonucunda, akciğer dokusunda MDA ve NO düzeyleri sepsis grubunda tedavi gruplarından anlamlı olarak yüksekti. Karaciğer ve akciğer dokularında SOD aktivitelerinin sepsis grubunda SAC ile tedavi edilen gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi. Benzer şekilde sepsis grubu serum MMP-9, TNF- α ve NF- κ B düzeylerinin tedavi gruplarının düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varıldı. Septik sıçanlarda SAC uygulamasının 18F-FDG alımını azalttığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, SAC'nin LPS ile oluşan akut toksite ve oksidatif stresin etkilerini azalttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis; lipopolisakkarit; S-alil sistein; sıçan; antioksidan; antiinflamatuvar

Correspondence:

Neslihan TEKİN
Department of Biotechnology and Molecular Biology,
Aksaray University, Faculty of Science and Letters, Aksaray, Turkey
e-mail:
neslihan_tekin@hotmail.com

Received 08.06.2020 Accepted 07.09.2020 Online published 08.09.2020

Cite this article as:

Karacaer Tekin N, Kolac UK, Tanrikut C, Ustuner MC, Entok E, Akyuz F, Alatas İO, The Effects of S-Allyl Cysteine on Inflammatory Cascade in Lipopolysaccharide Induced Rat Sepsis Model, Osmangazi Journal of Medicine, 2021, Doi: 10.20515/otd.749410

1. Introduction

Sepsis is the invasion of microorganisms or toxins into sterile tissues and blood, so that organism responds by activating the inflammatory pathways (1). Inflammatory response is given in order to initiate a healing process but chronic or high doses of exposure to an endotoxin causes imbalances on inflammatory cytokines, reactive oxygen species and even on homeostasis which lead to organ dysfunction and cell death (2).

Lipopolysaccharide (LPS) is an endotoxin present in cell wall of Gram-negative bacteria which is used to induce sepsis model on rats (3). Exposure to LPS causes activation of inflammatory cascade by inducing receptors on monocytes and macrophages cell membrane, which triggers activation of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway that in turn activates release of inflammatory mediators such as cytokines and reactive oxygen species from plasma, leukocytes and vascular cells (4). Sepsis is an overproduction of both proinflammatory and anti-inflammatory cytokines that work together on physiological conditions and control the effects of each other. Interleukin-1 (IL-1), IL-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) are major cytokines that are important regulators both in inflammatory response and also in sepsis. Both IL-1 and IL-6 induces release of interferon- γ (IFN- γ), IL-2, IL-4 from T cells by activating them. IL-1 has also role in nitric oxide (NO) synthesis by activating cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) (5-7). TNF- α triggers activation of adhesion molecules on neutrophils so that they can accumulate on endothelial cells but this accumulation causes damage on endothelial cells due to both peptidase activities of degranulated neutrophils and free oxygen radical release (2). Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is a kind of that protease, whose activities are triggered by cytokines, plays a significant role in inflammatory response by regulating extracellular matrix composition which lets lymphocytes to penetrate required area (8).

Except for cytokines, the other component of body to deal with an inflammation is to produce free radicals in order to kill the invading organisms. The drawback of producing free radicals are generation of aldehyde formation like malondialdehyde (MDA) and also DNA and

protein damage which in turn lets development of many diseases such as cancer, atherosclerosis, diabetes, arthritis, and osteoporosis (4,9). These free radicals are scavenged by antioxidant defense system such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) (10).

S-allyl cysteine (SAC), which is a natural product present in garlic (*Allium sativum* L.), has shown to have anticancer activity by inducing apoptosis and anti-inflammatory activities by suppressing cytokine release in various studies, SAC also prevents lipid and protein oxidation and blocks NF- κ B activation (11,12). SAC contains the thiol group and this nucleophile responsible for the antioxidant properties is rapidly attacking the electrophilic sites and neutralizing them to become less reactive. In vitro and in vivo studies have shown that SAC inhibits the oxidation and nitration of proteins and lipids and has an antioxidant effect (13).

In this study, our aim was to determine anti-inflammatory and antioxidant effects of SAC on experimental sepsis rat model induced by LPS. Treatment of sepsis, which is leading cause of deaths due to infectious diseases in the world, with natural agents is crucial for development of new drugs and complementary therapies.

2. Material and Methods

Animals and study design

Four to five months old, 250-300 g weighing, 42 Wistar albino rats were divided into 6 groups. The rats were acclimated in a room, which had a 12-hour dark 12-hour light, temperature of 22 ± 2 °C and humidity of 45-50% and fed on standard pellet laboratory diet. All experimental procedures were approved by the Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Animal Use and Care Committee (Date: 09.04.2015, No: 82/452).

In the study, sepsis model induced by administration of single dose of LPS (*E. coli*, serotype 055-B5, 5 mg/kg) intraperitoneally to sepsis, Sepsis+SAC 50 and Sepsis+SAC 100 groups. SAC was given to treatment groups orally (50 mg/kg and 100 mg/kg) every 12 h for 7 days after 24-h of intraperitoneal LPS injection. At the 12th hour following the last SAC

application, animals were screened for ^{18}F -fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (^{18}F FDG-PET). Table 1 describes the substances and amounts applied to the groups.

Table 1. Groups and administered substances

Groups (n=7)	Treatments
Control	Saline, intraperitoneal (i.p.)
Sepsis	5 mg/kg LPS [(<i>E. coli</i> , serotype 055-B5), intraperitoneal (i.p.)]
SAC control 50	50 mg/kg S-allyl cysteine intragastric (i.g.)
SAC control 100	100 mg/kg S-allyl cysteine (i.g.)
Sepsis+SAC 50	5 mg/kg LPS (i.p.) + 50 mg/kg S-allyl cysteine intragastric (i.g.)
Sepsis+SAC 100	5 mg/kg LPS (i.p.) + 100 mg/kg S-allyl cysteine intragastric (i.g.)

^{18}F FDG-PET scanning

Similar to glucose, ^{18}F -fluoro-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) is also converted into glucose-6-phosphate by hexokinase, and take up into cells by cell membrane proteins (especially GLUT-1). Contrary to normal glucose metabolism, this glucose-6-phosphate can not get through to the other steps of glycolysis and can not breakdown because present in a small amount in tumor cells. Rapid metabolism of glucose in cancer cells with high metabolic rate causes more ^{18}F -FDG uptake. Thus, as the location of the tumor tissue is determined, high ^{18}F -FDG uptake is also observed in infected and inflamed areas (14,15). For the determination of the ^{18}F -FDG uptake, rats were anesthetized with ketasol (1 ml/kg) and ^{18}F -FDG (0.8 ml/kg) applied intracardially. Half hour after ^{18}F -FDG injection, ^{18}F -FDG uptake in lung and liver was measured using ^{18}F FDG-PET scanner (Biograph 6 Hires PET / CT Siemens, Knoxville, Tennessee, USA).

In PET evaluations, activity concentration of ^{18}F -FDG in tissue (mCi/g) was calculated [injected dose (mCi) and body weight (g)]. Visual (qualitative) evaluation was performed by determining areas that were initially increased uptake according to surrounding tissues and background. Semiquantitative evaluation was then carried out and "Standard Uptake Value" (SUV) was determined (17).

$\text{SUV} = \frac{\text{mean selected region activity (mCi/ml)}}{\text{injected dose (mCi)} / \text{body wt (g)}}$

Preparation of Samples

Following scanning, animals were sacrificed under anesthesia to receive blood and tissue samples. Blood samples were centrifuged at 3500 g for 15 min. to separate serum. For MDA level detection, liver and lung tissues were divided into equal parts and homogenized with ultrasonic homogenizer in 0.01 M, pH = 7.4 phosphate buffer solution. Tissue samples were homogenized in an ultrasonic homogenizer in potassium chloride (1 %) buffer to determine SOD activities. Homogenates for CAT activities were prepared as described in LZ Biotech ELISA Kit (Cat. No: YHB0207Ra). Tissues were homogenized in 1 mM phosphate buffer (pH: 7.4), centrifuged at 12000 g for 15 min. and supernatant removed to evaluate NO levels. Protein quantities in tissues were determined according to Sigma to Total Protein Kit (Product code: TP0100).

Oxidative stress markers determination

SOD activity was evaluated with Sigma SOD Determination Kit (Cat. No. 19160) established on the WST (water-soluble tetrazolium salt) reaction that provides reduction with superoxide anion. The reaction inhibited by SOD so calculated SOD activities were expressed as % inhibition. CAT activity was determined by "LZ Biotech ELISA Assay Kit (YHB0207Ra)" and MDA levels were measured by the "Elabscience Assay Kit (E-EL-0060)". All steps were carried out in accordance with explanations in the catalogs. All measurements were analyzed with BioLab Elisa reader at a wavelength of 532 nm for MDA and 450 nm for SOD and CAT.

Nitric oxide levels determination

In many studies endogenously produced NO concentration in the body has calculated as total nitrite and nitrate. Because the produced NO quickly turn into nitrate and nitrite. Proteins were removed from the media by deproteinization and then nitrite and nitrate evaluations were made. Measurements were performed as previously described (16). First, the samples were deproteinated in the Somogyi reagent. Nitrate was then converted to nitrite in glycine buffer (pH 9.7) with Cu coated cadmium granules (2.5-3 g granule for 4 ml reaction mix.). Sulfanilamide solution (1 ml) and N-naphthylethylenediamine solution (1 ml) were added and after an hour incubation, absorbance was established at 545 nm. spectrophotometrically. Nitrite concentration was calculated for each sample using sodium nitrite as standard and was determined as $\mu\text{mol}/\text{mg}$ relative to the protein amounts of the samples.

Serum NF- $\kappa\beta$, TNF- α , MMP-9 and plasma IL-1 β , and IL-6 levels determination

NF- $\kappa\beta$, TNF- α , MMP-9, IL-1 β , and IL-6 levels were determined according to the protocol "LZ Biotech ELISA Kit Cat. No. YHB0794Ra, Cat.

No. YHB1098Ra, Cat. No. YHB0724Ra YHB0616Ra, and Cat. No: YHB1747Hu", respectively. All measurements were analyzed with BioLab Elisa reader at a wavelength of 450 nm.

Statistical analysis

Data was analyzed by package program IBM SPSS 21. Shapiro Wilk test was used to test normality of quantitative variables and variables were given as mean \pm standard deviation. Overall and pairwise group differences were compared by using one-way Anova and Tukey test, respectively. Statistically significant differences were confirmed by p values lower than 0.05.

3. Results

¹⁸F-FDG uptake values

Results presented in Table 2 and Table 3 showed that there were significant differences between ¹⁸F-FDG uptake of sepsis groups compared with control groups both in liver and lung tissues (p<0.001). ¹⁸F-FDG uptake of sepsis group was significantly higher than of treatment groups (Sepsis+SAC 50 and Sepsis+SAC 100) in liver (p<0.001). Similarly, a significant difference was found in lung (p<0.01).

Table 2. Liver ¹⁸F-FDG uptake

	Groups	SUV max.	Multiple comparison					
			1	2	3	4	5	6
1	Control	0.37 \pm 0.05		***	ns	ns	***	***
2	Sepsis	1.19 \pm 0.04	***		***	***	***	***
3	SAC control 50	0.38 \pm 0.03	ns	***		ns	***	***
4	SAC control 100	0.38 \pm 0.04	ns	***	ns		***	***
5	Sepsis+SAC 50	0.97 \pm 0.06	***	**	***	***		ns
6	Sepsis+SAC 100	0.81 \pm 0.09	***	**	***	***	ns	

Data are presented as mean \pm SD (n = 7).

Significant differences were found: **P < 0.01, ***P < 0.001

ns, non significant; SUV, standart uptake value; ¹⁸F-FDG: ¹⁸F-fluoro-deoxy-D-Glucose

Table 3. Lung ¹⁸F-FDG uptake

	Groups	SUV max.	Multiple comparison					
			1	2	3	4	5	6
1	Control	0.30 \pm 0.04		***	ns	ns	***	***
2	Sepsis	1.50 \pm 0.17	***		***	***	**	**
3	SAC control 50	0.28 \pm 0.04	ns	***		ns	***	***

4	SAC control 100	0.27±0.06	ns	***	ns		***	***
5	Sepsis+SAC 50	0.90±0.09	***	**	***	***		ns
6	Sepsis+SAC 100	0.84±0.08	***	**	***	***	ns	

Data are presented as mean ± SD (n = 7).

Significant differences were found: **P < 0.01, ***P < 0.001

ns, non significant; SUV, standart uptake value; ¹⁸F-FDG: ¹⁸F-fluoro-deoxy-D-Glucose.

Effects of SAC on MDA levels

MDA levels in liver and lung were shown at Table 4. MDA levels of control and sepsis group did not differ significantly (p>0.05) whereas SAC control 50 (p<0.01), SAC control 100 (p<0.001), Sepsis+SAC 50 (p<0.01), and Sepsis+SAC 100 (p<0.01) groups were found to

be significantly lower compared to sepsis group in liver tissue. In lung tissue, MDA levels in control group were found to be significantly lower than sepsis group (p<0.01), and MDA levels of SAC control 50 (p<0.01), and SAC control 100 (p<0.01) groups were found to be significantly lower compared to sepsis group.

Table 4. Liver and lung MDA levels

Groups	Liver MDA levels (nmol / mg protein)	Lung MDA levels (nmol / mg protein)
Control	131.25±4.48	114.20±9.41
Sepsis	141.38±6.33	141.91±9.91**
SAC control 50	122.85±8.02 ⁺⁺	108.77±13.30 ⁺⁺
SAC control 100	121.56±7.31 ⁺⁺⁺	112.53±11.03 ⁺⁺
Sepsis+SAC 50	129.06±4.19 ⁺⁺	138.94±12.95 ^{**}
Sepsis+SAC 100	128.46±2.92 ⁺⁺	133.61±7.07

Data are presented as mean ± SD (n = 7).

Significant differences were found: **P < 0.01 compared with control group; ⁺⁺P < 0.01, ⁺⁺⁺P < 0.001 compared with sepsis group. MDA: malondialdehyde.

SAC treatment elevated SOD and CAT activities

Results for SOD activities at liver and lung were shown at Table 5 respectively. SOD activities were found to be lower in sepsis group compared to control (p<0.001) and also SAC control 50 (p<0.001), SAC control 100 (p<0.01), Sepsis+SAC 50 (p<0.001) and Sepsis+SAC 100 (p<0.001) groups have shown higher SOD activities compared to sepsis group in liver tissue.

Similarly, decreased SOD activity was detected in sepsis group compared with control group in lung (p<0.001). In addition, SAC treatment (Sepsis+SAC 50, and Sepsis+SAC 100) significantly increased SOD activities in lung homogenates (p<0.001). The decrease in SOD activities seen in the sepsis group was increased by SA

Table 5. Liver and lung SOD activities

Groups	Liver SOD (% inhibition)	Lung SOD (% inhibition)
Control	84.86±2.96	77.77±1.58
Sepsis	72.43±2.53 ^{***}	68.62±1.69 ^{***}
SAC control 50	80.65±2.21 ^{**+++}	79.15±2.02 ⁺⁺⁺
SAC control 100	77.85±2.27 ^{***++}	79.36±1.89 ⁺⁺⁺
Sepsis+SAC 50	82.37±1.31 ⁺⁺⁺	74.38±2.12 ^{**+++}
Sepsis+SAC 100	83.56±2.06 ⁺⁺⁺	75.31±2.21 ⁺⁺⁺

Data are presented as mean ± SD (n = 7).

Significant differences were found: **P < 0.01, ***P < 0.001 compared with control group; ⁺⁺P < 0.01, ⁺⁺⁺P < 0.001 compared with sepsis group. SOD: superoxide dismutase. C treatment.

CAT activities between control and sepsis group were found to be not different for both liver and lung ($p>0.05$). Liver tissue CAT level in SAC control 100 group were found to be higher compared to sepsis group ($p<0.01$), whereas

increased CAT levels in SAC control 50 ($p<0.05$), SAC control 100 ($p<0.05$), and Sepsis+SAC 50 ($p<0.01$) groups was evaluated compared with sepsis group for lung tissue (Table 6).

Table 6. Liver and lung CAT activities

Groups	Liver CAT (pg / mg protein)	Lung CAT (pg / mg protein)
Control	3.67±0.71	11.27±1.87
Sepsis	2.36±0.88	10.16±2.16
SAC control 50	3.83±0.39	15.08±2.55 ⁺
SAC control 100	4.74±1.17 ⁺⁺	15.01±2.82 ⁺
Sepsis+SAC 50	3.77±1.02	15.86±4.16 ^{*++}
Sepsis+SAC 100	3.64±1.25	14.31±2.34

Data are presented as mean ± SD (n = 7).

Significant differences were found: * $P<0.05$ compared with control group; ⁺ $P<0.05$, ⁺⁺ $P<0.01$ compared with sepsis group. CAT: catalase.

SAC treatment reduced NO levels in lung

NO levels in liver and lung was given in Table 7. No significant difference was found for liver tissue ($p>0.05$). For lung tissue, there was no difference between sepsis and control group

($p>0.05$), while NO levels in SAC control 50 ($p<0.01$), SAC control 100 ($p<0.01$), Sepsis+SAC 50 ($p<0.01$) and Sepsis+SAC 100 ($p<0.01$) groups were significantly lower than sepsis group.

Table 7. Liver and lung NO levels

Groups	Liver NO (µmol / mg protein)	Lung NO (µmol / mg protein)
Control	0.77±0.09	0.32±0.06
Sepsis	0.78±0.14	0.39±0.11
SAC control 50	0.73±0.12	0.27±0.06 ⁺⁺
SAC control 100	0.65±0.19	0.25±0.09 ⁺⁺
Sepsis+SAC 50	0.76±0.15	0.27±0.05 ⁺⁺
Sepsis+SAC 100	0.75±0.09	0.27±0.03 ⁺⁺

Data are presented as mean ± SD (n = 7).

Significant differences were found: ⁺⁺ $P<0.01$, compared with sepsis group. NO: nitric oxide.

Serum NF-κβ and TNF-α levels were decreased with SAC treatment

NF-κβ levels in sepsis group were significantly higher than all groups ($p<0.001$) and Sepsis+SAC 50, and Sepsis+SAC 100 were found to be significantly lower compared to sepsis group ($p<0.001$) (Figure 1).

TNF-α levels in sepsis group elevated significantly compared to all groups ($p<0.001$)

and decreased TNF-α levels of treatment groups (Sepsis+SAC 50 and Sepsis+SAC 100) were determined in comparison with sepsis group ($p<0.001$) (Figure 1).

SAC reduced serum MMP-9 levels

MMP-9 levels in sepsis group were found to be not different compared to control ($p>0.05$) and Sepsis+ SAC 50 and Sepsis+ SAC 100 were found to be significantly lower compared to sepsis group ($p<0.05$, $p<0.001$ respectively) (Figure 1).

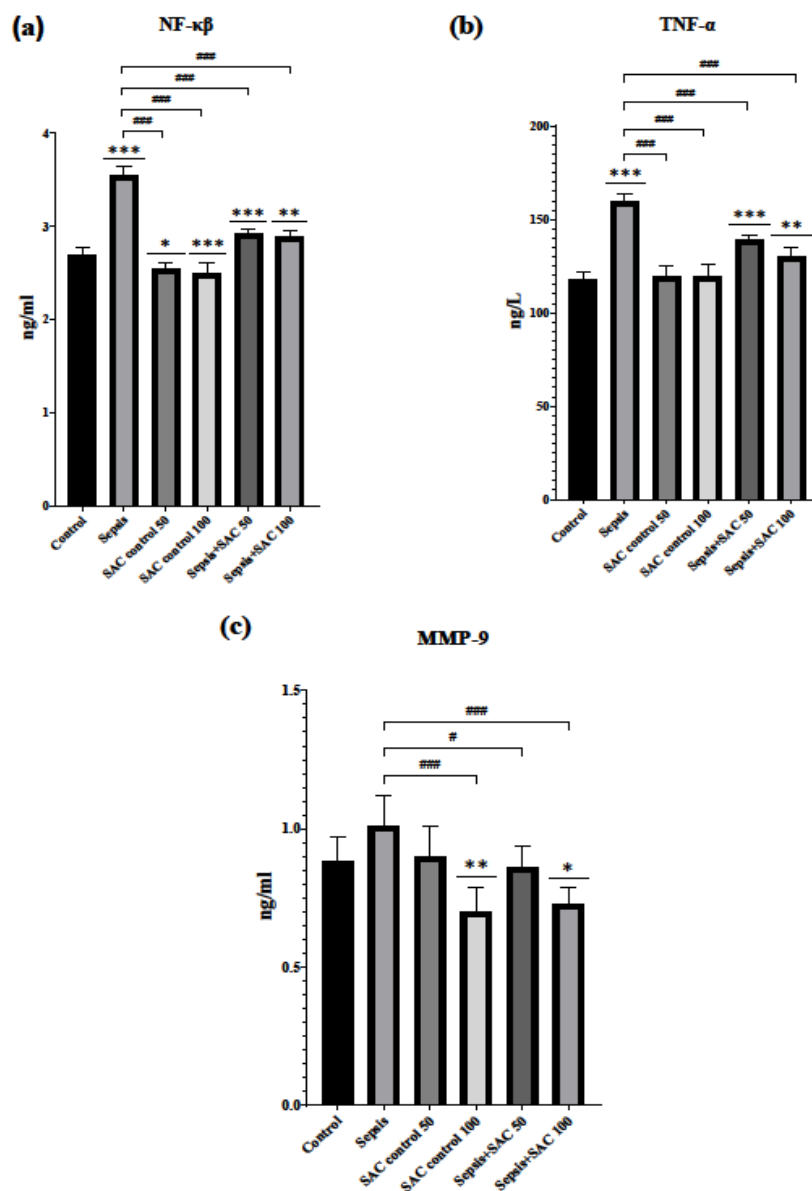


Figure 1. Serum levels of **a)** NF- κ B, **b)** TNF- α and **c)** MMP-9. Data are presented as mean \pm SD (n = 7). Significant differences were found: * P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001 compared with control group; #### P < 0.001 compared with sepsis group. NF- κ B: nuclear factor-kappa B, TNF- α : tumor necrosis factor-alpha, MMP-9: matrix metalloproteinase-9.

Effects of SAC on plasma IL-1 β and IL-6 levels

Although there was a decrease in IL-1 β and IL-6 levels of the treatment groups compared to sepsis

group there were no significant differences, elevated IL-1 β and IL-6 levels were found in sepsis group compared with controls significantly (Figure 2).

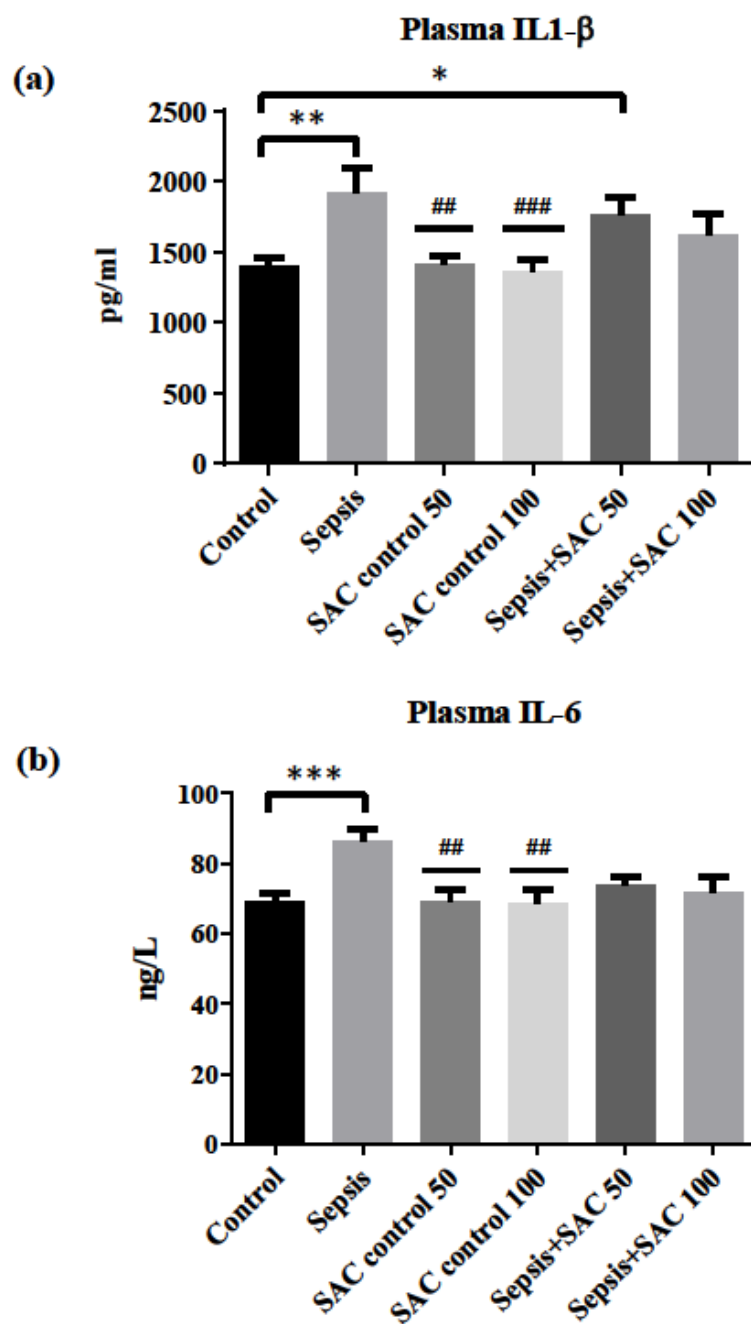


Figure 2. Plasma levels of **a)** IL-1 β and **b)** IL-6. Data are presented as mean \pm SD ($n = 7$). Significant differences were found: $*$ $P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ compared with control group; $##P < 0.01$, $###P < 0.001$ compared with sepsis group. IL-1 β : interleukin-1 β , IL-6: interleukin-6.

4. Discussion and Conclusion

Sepsis which is characterized by unbalanced immune response, oxidative stress and mitochondrial dysfunction is a major death

causing disease (13). The leading factor for sepsis is being unbalanced inflammatory responses immune system modulators are

major key candidates for treatment of sepsis. Since immune response in sepsis process is extremely complicated only anti-microbial therapy seems to be insufficient to increase survival. It is thought that anti-oxidant agents may play a protective role in sepsis and inflammation with increasing understanding of role of oxidant agents day by day especially while studies about mechanisms of action of mediators and cytokines that are taking place in the physiopathology of sepsis (18).

Garlic is a natural product and has been used widely as traditional drug for treatment of inflammation for years. SAC which is the active compound of garlic is an organosulfur chemical and has anti-oxidant, anticancer and antihepatotoxic activities (19). SAC's antioxidant activities have shown both in vivo and in vitro. In vitro studies shown that SAC could scavenge hydrogen peroxide, superoxide anion, and hydroxyl radicals and also decrease endothelial cell damage and lipid peroxidation (20,21).

TNF- α is a pleiotropic pro-inflammatory cytokine with a wide range of biological functions secreted by monocytes, macrophages, natural killer cells, neutrophils and T-cells following bacterial lipopolysaccharide stimulation (22). Plasma and serum levels of TNF- α which were elevated within 60-90 minutes after endotoxin injection in healthy patients were determined and it was detected that there was an inverse relationship between TNF- α level and survival rate (23). In our study, it was indicated that levels of TNF- α were significantly reduced in 50 and 100 mg SAC treatment groups compared to sepsis group. TNF- α was reduced from the level of sepsis to healthy and sham group levels.

NF- κ B is redox-sensitive transcription factor required in expression of inflammatory mediators and regulation of immune response (24). NF- κ B activity stimulators are reactive oxygen species (ROS), TNF- α (25), IL-1 β , bacterial lipopolysaccharides (26), hypoxia (27) and ionizing radiation (28). Geng et al. (29) showed that SAC inhibited both TNF- α and H₂O₂-induced NF- κ B activation in human T lymphocytes before. A previous

study reported that SAC reduces TNF- α , IL-6 and NF- κ B levels in diabetic nephropathy. It was described that SAC increased inflammatory effects by lowering ROS levels and decreasing NF- κ B levels (30). Furthermore, NF- κ B increases expression of various extracellular matrix degradation proteins with inflammatory cytokines (31). MMP-9 is found predominantly in inflamed cells and epithelial cells and is capable of degrading many extracellular matrix components, in particular type IV collagen and plays an important role in formation and development of tissue fibrosis (32). Another important function of MMP-9 is to modulate cell-cell interactions by modifying cell adhesion molecules, cell surface receptors, cytokines, growth factors and other proteases (33). According to the findings obtained in our study, NF- κ B levels in sepsis group were found to be significantly higher than all groups and SAC therapy caused a substantial decrease in NF- κ B levels. Despite elevation of serum MMP-9 levels in sepsis group compared to control group there were no statistically significant difference. We think that increase in NF- κ B and TNF- α levels in septic rats induced an elevation of MMP-9. However, there was a decrease in MMP-9 levels in SAC-administered groups. This reduction suggested that SAC reduced MMP-9 synthesis in macrophages and neutrophils thereby prevented tissue damage while minimizing the effects of LPS.

IL-6 and TNF- α give rise to an acute phase response and then to sepsis-like symptoms. Various studies showed that IL-6 and IL-1 β levels increase in sepsis (34,35). Despite higher levels of IL-6 and IL-1 β were detected in sepsis group induced by LPS than in all groups, statistically significant differences were found between sepsis with control group and also sepsis with SAC administered groups alone.

Several methods are used as indicators of cellular oxidative stress. Among these, measuring the amount of MDA, one of the end products of lipid peroxidation, is most used method in current clinical and experimental studies (2,36). Crimi et al. reported that MDA levels were increased in

sepsis patients and that their antioxidant system was weakened in reverse (37). Studies had shown evidence that lipid peroxidation was prevented by causing a reduction in MDA levels of SAC therapy (38,39). Our results suggested that lipid peroxides which cause endothelium and organ damage in sepsis could be significantly reduced by SAC and that the effects of SAC should be studied at different doses.

Antioxidant enzymes such as SOD and CAT are thought to be the primary defense system that protects macromolecules from oxidative damage. LPS-induced toxicity can cause a significant reduction in efficacy of enzymatic antioxidants. An irreversible inhibition of their activity may occur due to their increased use in LPS-induced free radical scavenging processes. Baluchnejadmojarad et al. reported that SAC enhanced the SOD and CAT antioxidant defense system in their studies on diabetic rats (39). In our study, there was no statistically significant difference between CAT levels of control group and septic rats but a significant decrease in SOD levels was determined. Our results showed that SAC administration caused an increase in the activity of antioxidant enzymes. It was thought that SAC ameliorated oxidative stress by increasing ROS scavenging due to its effective antioxidant activity which in turn increased the activities of antioxidant enzymes.

The first step in the development of oxidative stress in sepsis is mitochondrial deterioration
749910

and increase in nitric oxide (40). NO synthesized by macrophages is one of the most important part of host defense and causes non-specific cytotoxicity against protozoa and tumor cells (41). Yoshimura et al. reported that liver NO levels were increased in sepsis group compared to control group in LPS-induced sepsis mice model (42). In present study, there were no significant differences between NO levels of sepsis and treatment groups in liver, elevated NO levels were found in sepsis group compared to control and treatment groups in lung. Suppression of NO production stimulated by SAC may be associated with the ability to lower NF- κ B signal. thus leading to cell protection (13).

In conclusion, our study suggest that SAC prevents the sepsis induced by LPS probably by regulating cytokines in inflammatory cascade such as by blocking NF- κ B and also by increasing antioxidant enzyme activities.

Acknowledgement

We are grateful to Eskisehir Osmangazi University for the use of the Medical Biology Laboratory and Medical Biochemistry Laboratory. This study was funded by Eskisehir Osmangazi University Scientific Research Commission. Contract grant number: 201611D29.

4th International Congress on Applied Biological Sciences, 3-5 May 2018, Eskisehir, Turkey

REFERENCES

1. Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T, Reddy SP, Yamamoto M, Kensler TW, Biswal S. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis. *J Clin Invest.* 2016;116:984-995.
2. Kolac UK, Ustuner MC, Tekin N, Ustuner D, Colak E, Entok E. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of *Salvia officinalis* on Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Rats. *J Med Food.* 2017;20:1193-1200.
3. Caroff M, Karibian D. Structure of bacterial lipopolysaccharides. *Carbohydrate Res.* 2003;338:2431-47.
4. Entok E, Ustuner MC, Ozbayer C, Tekin N, Akyuz F, Yangi B, Kurt H, Degirmenci I, Gunes HV. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of *Nigella sativa* L.: (18)FDG-PET imaging of inflammation. *Mol Biol Rep.* 2014;41:2827-2834.
5. Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor alpha

- (TNF-alpha) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Thorax*. 1996;51:143-9.
6. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. 2007;65:S140-6.
 7. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:S1-13.
 8. de Souza P, Schulz R, da Silva-Santos JE. Matrix metalloproteinase inhibitors prevent sepsis-induced refractoriness to vasoconstrictors in the cecal ligation and puncture model in rats. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:164-170.
 9. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*. 1984;219:1-14.
 10. Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:794-804.
 11. Arreola R, Quintero-Fabián S, López-Roa RI, Flores-Gutiérrez EO, Reyes-Grajeda JP, Carrera-Quintanar L, Ortuño-Sahagún D. Ortuño-Sahagún, Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *J Immunol Res*. 2015;2015:401630.
 12. You S, Nakanishi E, Kuwata H, Chen J, Nakasone Y, He X, He J, Liu X, Zhang S, Zhang B, Hou DX. Inhibitory effects and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds on the production of inflammatory mediator. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:2049-2060.
 13. Bayraktar O, Tekin N, Aydın O, Akyuz F, Musmul A, Burukoglu D. Effects of S-allyl cysteine on lung and liver tissue in a rat model of lipopolysaccharide-induced sepsis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2015;388:327-335.
 14. Brady Z, Taylor ML, Haynes M, Whitaker M, Mullen A, Clews L, Partridge M, Hicks RJ, Trapp JV. The clinical application of PET/CT: a contemporary review. *Australas Phys Eng S*. 2008;31:90-109.
 15. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. FDG-PET/CT in oncology. *Nuklearmedizin*. 2007;46:291-301.
 16. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem*. 1990;36:1440-1443.
 17. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax*. 1998;53:703-712.
 18. Seydanoğlu A. (2006), Dose-Dependent Effects of Octreotide on Oxidant-Antioxidant Status and Lung Histopathology During Experimental Sepsis, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi. Dissertation, Selçuk University.
 19. Tsukioka T, Takemura S, Minamiyama Y, Mizuguchi S, Toda M, Okada S. Attenuation of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats with S-Allyl Cysteine. *Molecules*. 2017;22:543.
 20. Kim KM, Chun SB, Koo MS, Choi WJ, Kim TW, Kwon YG, Chung HT, Billiar TR, Kim YM. Differential regulation of NO availability from macrophages and endothelial cells by the garlic component S-allyl cysteine. *Free Radical Bio Med*. 2001;30:747-756.
 21. Numagami Y, Ohnishi ST. S-allylcysteine inhibits free radical production, lipid peroxidation and neuronal damage in rat brain ischemia. *J Nutr*. 2001;131:1100S-1105S.
 22. Goetz FW, Planas JV, MacKenzie S. Tumor necrosis factors. *Dev Comp Immunol*. 2004;28:487-497.
 23. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*. 1988;318:1481-1486.
 24. Kabe Y, Ando K, Hirao S, Yoshida M, Handa H. Redox regulation of NF- κ B activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Sign*. 2005;7:395-403.
 25. Fitzgerald DC1, Meade KG, McEvoy AN, Lillis L, Murphy EP, MacHugh DE, Baird AW. Tumour necrosis factor- α (TNF- α) increases nuclear factor κ B (NF κ B) activity in and interleukin-8 (IL-8) release from bovine mammary epithelial cells. *Vet Immunol Immunopathol*. 2007;116:59-68.
 26. Qin H, Wilson CA, Lee SJ, Zhao X, Benveniste EN. LPS induces CD40 gene expression through the activation of NF- κ B and STAT-1 α in macrophages and microglia. *Blood*. 2005;106:3114-3122.
 27. Chandel NS, Trzyna WC, McClintock DS, Schumacker PT. Role of oxidants in NF- κ B activation and TNF- α gene transcription induced by hypoxia and endotoxin. *J Immunol*. 2000;165:1013-1021.
 28. Wang T, Zhang X, Li JJ. The role of NF- κ B in the regulation of cell stress responses. *Int Immunopharmacol*. 2002;2:1509-1520.
 29. Geng Z, Rong Y, Lau BH. S-allyl cysteine inhibits activation of nuclear factor kappa B in human T cells. *Free Radical Bio Med*. 1997;23:345-350.
 30. Mong MC, Yin MC. Nuclear factor κ B-dependent anti-inflammatory effects of s-allyl cysteine and s-propyl cysteine in kidney of diabetic mice. *J Agr Food Chem*. 2012;60:3158-3165.
 31. Soyocak A, Kurt H, Özgen M, Coşan DT, Değirmenci İ, Çolak E, Güneş HV. Nuclear factor kappa B (NF-KB) activity according to grade of knee osteoarthritis patients. *Osmangazi J Med*. 2016;38:49-54.
 32. Liu MW, Liu R, Wu HY, Zhang W, Xia J, Dong MN, Yu W, Wang Q, Xie FM, Wang R1, Huang YQ, Qian CY. Protective effect of Xuebijing injection on D-galactosamine-and lipopolysaccharide-induced acute liver injury in rats through the regulation of p38 MAPK MMP-9 and HO-1 expression by increasing TIPE2 expression. *Int J Mol Med*. 2016;38:1419-1432.
 33. Trofimov A, Strekalova T, Mortimer N, Zubareva O, Schwarz A, Svirin E, Umriukhin A, Svistunov A, Lesch KP, Klimenko V. Klimenko, Postnatal LPS Challenge Impacts Escape Learning and Expression of Plasticity Factors Mmp9 and Timp1 in Rats: Effects of Repeated Training. *Neurotox Res*. 2017;32:175-186.
 34. Kurt AN, Aygun AD, Godekmerdan A, Kurt A, Dogan Y, Yilmaz E. Serum IL-1 β , IL-6, IL-8, and

- TNF- α levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:31397.
35. Li R, Wang Y, Ma Z, Ma M, Wang D, Xie G, Yin Y1 Zhang P, Tao K. Maresin 1 Mitigates Inflammatory Response and Protects Mice from Sepsis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:3798465.
 36. Çalış U, Turgut Cosan D, Saydam F, Kolac UK, Soyocak A, Kurt H, Gunes HV, Sahinturk V, Sahin Mutlu F, Ozdemir Koroglu Z, Degirmenci I. The Effects of Monosodium Glutamate and Tannic Acid on Adult Rats. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18:e37912.
 37. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radical Bio Med.* 2006;40:398-406.
 38. Zarezadeh M, Baluchnejadmojarad T, Kiasalari Z, Afshin-Majd S, Roghani M. Garlic active constituent s-allyl cysteine protects against lipopolysaccharide-induced cognitive deficits in the rat: possible involved mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2017;795:13-21.
 39. Baluchnejadmojarad T, Kiasalari Z, Afshin-Majd S, Ghasemi Z, Roghani M. S-allyl cysteine ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-diabetic rats via suppression of oxidative stress, inflammation, and acetylcholinesterase. *Eur J Pharmacol.* 2017;794:69-76.
 40. Bergamini S, Rota C, Canali R, Staffieri M, Daneri F, Bini A, Giovannini F, Tomasi A, Iannone A. N-acetylcysteine inhibits in vivo nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide.* 2001;5:349-360.
 41. Kirkebøen KA, Strand ØA; The role of nitric oxide in sepsis—an overview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:275-288.
 42. Yoshimura T, Yokoyama H, Fujii S, Takayama F, Oikawa K, Kamada H. In vivo EPR detection and imaging of endogenous nitric oxide in lipopolysaccharide-treated mice. *Nat Biotechnol.* 1996;14:992-4.

Effect of Low-Level Laser Treatment in de Quervain's Tenosynovitis Patients

De-Quervain's Tenosinovitli Hastalarda Düşük Düzeyli Laser Tedavisinin Etkisi

¹Onur Armagan, ²Burcu Ortanca, ¹Merih Ozgen, ¹Funda Berkan, ³Setenay Oner

¹Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey

²Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Eskisehir City Hospital, Eskisehir Turkey

³Department of Biostatistics, Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey

Abstract

Abstract: The aim of the present study was to assess the efficacy of low level laser therapy (LLLT) combined with thumb support wrist splint in patients with de Quervain's tenosynovitis and to investigate whether the thumb support wrist splint combined with LLLT is superior to splint-alone. Thirty-five female patients with a positive Finkelstein test and radial styloid tenderness were included in this study. Patients were divided two group. Patients in group 1(n=18) were applied LLLT combined thumb support wrist splint and patients in group 2 (n=17) wore thumb support wrist splint-only. Patients were instructed to use one splint full time for a period of 3 weeks. LLLT was applied five times a week, for a total of 15 sessions. Visual analog scale (VAS), grip-strength, and global improvement as reported on a verbal scale (VSGI) were used for evaluations. Clinical evaluations were performed at baseline and at the end of the treatment. Before the treatment, clinical parameters were similar between the treatment groups. Posttreatment VAS significantly improved in both groups compared to the pretreatment values (group 1; $p<0.001$, group 2; $p=0.016$). Grip strength and VSGI only improved in group 1 after treatment ($p=0.020$, $p<0.001$). There was no posttreatment difference in any parameter when the groups were compared with each other ($p>0.05$). As a result of this study, it is found that there is no difference between groups in the treatment of De Quervain's tenosynovitis. It has been thought that both treatment methods provide symptomatic relief.

Keywords: Low level laser, de Quervain's tenosynovitis, thumb support wrist splint

Özet

Bu çalışmanın amacı de Quervain tenosinoviti olan hastalarda başparmak destekli el bilek ateli ile birlikte düşük düzeyli laser tedavisinin (DDLTL) etkinliğini değerlendirmek ve DDLTL ile kombine edilen başparmak destekli el bilek atelinin tek başına atelden üstün olup olmadığını araştırmaktır. Pozitif Finkelstein testi ve radyal stiloid hassasiyeti olan 34 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (n = 18) deki hastalara DDLTL ile birlikte başparmak destekli el bilek splintini uygulandı. Grup 2 (n = 17) deki hastalar sadece başparmak destekli el bilek splintini giydi. Hastalara 3 haftalık bir süre boyunca tam bir splint kullanma talimatı verildi. DDLTL, haftada beş kez, toplam 15 seans uygulandı. Değerlendirmeler için görsel analog skala (VAS), kavrama gücü ve hastanın sözel olarak ifade ettiği global iyileşme skoru (VSGI) kullanılmıştır. Klinik değerlendirmeler başlangıçta ve tedavi sonunda yapıldı. Tedaviden önce klinik parametreler tedavi grupları arasında benzerdi. Tedavi sonrası VAS, her iki grupta da tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak iyileşti (grup 1; $p<0.001$, grup 2; $p=0.016$). Kavrama gücü ve VSGI sadece grupta tedaviden sonra iyileşti ($p=0.020$, $p<0.001$). Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında hiçbir parametrede tedavi sonrası fark yoktu ($p>0.05$). Bu çalışmanın sonucunda De Quervain'in tenosinovitinin tedavisinde sadece başparmak desteği wrist ateli veya DDLTL ile başparmak destekli el bilek ateli tedavileri arasında bir fark olmadığı düşünülmekle birlikte her iki tedavi yönteminin de semptomatik rahatlama sağladığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Düşük düzeyli laser, de Quervain's tenosynovitis, başparmak destekli el bilek splintini

Correspondence:

Onur ARMAĞAN - Department of Physical Therapy and Rehabilitation Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey
e-mail:
dronurarmagan@hotmail.com

Received 04.05.2020 Accepted 08.09.2020 Online published 11.09.2020

1. Introduction

De Quervain's tenosynovitis is a stenosing tenosynovitis of the the extensor pollicis brevis and abductor pollicis longus tendons. The condition occurs in both genders, it is significantly more common in women. Prevalence is estimated at 0.5 % among men and 1.3% among women (1).

Patients with de Quervain's tenosynovitis typically present with swelling and pain over the dorsoradial side of the wrist. These symptoms are provoked by resisted movement of the thumb. It can cause disability and lead to job loss due to impaired functioning of the hand. Treatment of de Quervain's tenosynovitis is usually conservative, rarely is surgery (2).

The commonly used conservative treatments for de Quervain's tenosynovitis are nonsteroidal anti-inflammatory medications, icing, diathermy, transverse friction massage, corticosteroid injections activity modification, and splinting. The evidence supporting the effect of these treatments is insufficient (3-6).

Commonly, thumb support wrist splint is used to rest or prevent motions that aggravate symptoms in patients with de Quervain's tenosynovitis (7). Splints are used alone or in combination with other physical therapy options. When splinting is used alone, the success rate is about 14% to 19% of patients (8, 9).

LLLT, comprise a local application of a monochromatic light, coherent and of short wavelengths. The wavelength of the low-energy laser used in physical therapy is an electromagnetic energy form that appears in the electromagnetic spectrum or fits into the infra-red section. The three important features that distinguish the laser from ordinary light are the disintegration, monochromatism, and the rectification of light (10). Several studies

has been shown that LLLT is beneficial in many musculoskeletal system diseases such as chronic degenerative osteoarthritis, rheumatoid arthritis, low back pain, neck pain or tendinopathies (especially of the Achilles tendon) , epicondylolopathies (11-14).

To the best of our knowledge, there is limited study about the use of LLLT in de Quervain's syndrome. Therefore, in our study we purposed to evaluate the efficacy of LLLT in patients with de Quervain's tenosynovitis and to investigate whether the thumb support wrist splint combined with LLLT is superior to splint alone. Our hypothesis is that patients receiving LLLT therapy combined with the thumb support wrist splint have greater improvement in evaluation parameters.

2. Materials and Methods

The study was conducted at the Eskisehir Osmangazi University Hospital Department of Physical Medicine and Rehabilitation from July 2016 to January 2018. Thirty-five female patients who had to have pain and tenderness with palpation over the first extensor region, and a positive Finkelstein test were included the study. The test was considered positive if there is pain while the examiner passively deviated the wrist ulnarly (15).

Patients who had less pain in 30 days, recent history of taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, fracture of the wrist, uncontrolled concomitant disease (such as diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, gout, pseudo gout, pregnant or lactating mothers, hypertension) who applied injection or surgery, abnormal findings radiography of the wrist, and skin conditions making splint wear problematic and also were excluded from the study. All patients had unilateral de Quervain's tenosynovitis. The flow diagram of this study is shown in figure 1.

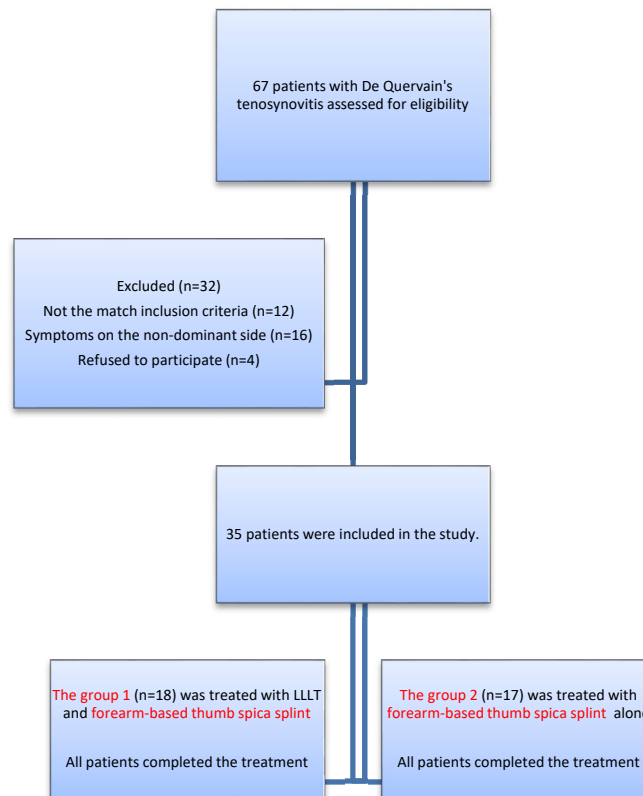


Figure 1. The flow diaphragm of this study

Study design

This study was planned as single blinded, randomized, and prospective study. The patients were informed about the study, and written consent was obtained from the patients. The Ethics Committee at our institution approved this study (date/no: 30-06-16/219)

Randomization

The closed envelope method was used to determine the treatment groups of 35 patients who met the inclusion criteria and accepted to participate in the study. Twenty of 40 envelopes

were labelled as group 1 and the other 20 envelopes were labelled as group 2. The patients were told to pick up an envelop from a box and they were randomly assigned to treatment groups according to the numbers in the envelopes.

Thirty-five patients having inclusion criteria were included in this study. The patients were randomly divided into 2 groups with opaque closed envelope. The physician who evaluated the patients was blinded to the treatment they would receive. There were eighteen patients in the first group and seventeen patients in the second group. Patients were divided to LLLT combined thumb support wrist splint as group 1 (n=18) and thumb support wrist splint only as group 2 (n=17).

Treatment

For the LLLT, a Gal-Al-As diode laser appliance (Endolaser 476, Enraf-Nonius, Netherlands) was used with a power output of 100 mW and the wavelength of 830 nm. The diameter of the laser beam at treatment point was 1 mm. The laser was set to deliver continuous form of energy. The painful dorsa radial area across was irradiated with the laser probe. Laser therapy was applied with 0.60

joule per minute, the duration of treatment was 5 minute, and the accumulative dose for 15 laser treatments were 45 joules appliance

A thumb support wrist splint which is shown in figure 2 was applied in both groups. Patients were instructed to use the splint fulltime for a period of 3 weeks.

Treatment groups were not allowed to take any medication during the treatment. They were recommended to avoid activities that might provoke pain.



Figure 2. A thumb support wrist splint

Clinical assessment

The two groups were assessed before and post treatment. The severity of pain was assessed by visual analog scale (VAS) consisted of 10-cm horizontal lines, with anchor points of 0 (no pain) and 10 (maximum pain) (16).

Verbal Scale of Global Evaluation (VSGI): This score was used for assessing the well-being of the patient (great recover:1 moderate recovery:2, slight recovery:3, no recovery:4, worsening:5) (17).

Grip strength was assessed by hydraulic hand dynamometer while the forearm pronated and elbow full extended. The patients were seated in a comfortable position and asked to squeeze the dynamometer until the pain was felt. The measurements were repeated 3 times and a resting time of 2 minutes was provided between each measurement. The average of these measurements was calculated and recorded.

Statistics

The normality distribution was assessed by the Shapiro-wilk test. Age, disease duration,

height, weight and body mass index were compared between groups using independent samples Student's t test. The comparisons of VAS, grip strength, and VSGI between groups and within pre-treatment and post-treatment were analyzed using general linear model for repeated measures ANOVA. The interaction between pre-post treatment and groups was assessed using multivariate tests which are Pillai's Trace, Wilks' Lambda, Hotelling's Trace, and Roy's Largest Root. Pairwise multiple comparisons were evaluated by Sidak Test. P-value less than 0.05 was considered to statistically significant difference. The SPSS 21.0 version was used for statistical analysis.

3. Results

Based on the selection criteria, 35 patients with de Quervain's tenosynovitis aged between 32 and 61 years (42.69 ± 1.25 years) were included in the trial, and all of them completed the study period. There were no differences between two groups in terms of age, weight, body mass index and duration of symptoms (Table 1).

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients with De Quervain's tenosynovitis

	Group 1(n=18) mean ± SD	Group 2(n=17) mean ± SD	p-value*
Age (year)	42.72 ± 1.82	42.65 ± 1.75	0.976
Disease duration (month)	6.72 ± 0.69	7.25 ± 0.62	0.584
Height (cm)	158.22 ± 1.07	158.88 ± 0.98	0.653
Weight (kg)	62.22 ± 2.04	63.35 ± 1.61	0.669
Body mass index (kg/cm ²)	24.86 ± 0.78	25.12 ± 0.68	0.809

Group 1: LLLT combined thumb support wrist splint, Group 2: thumb support wrist splint-only

*: Independent Samples Student's t Test, SD: Standard Deviation

There were no difference between the two groups in terms of VAS scores at baseline. Significant improvement was observed in post treatment VAS in both groups (Group 1; $p < 0.001$, Group 2; $p < 0.05$, respectively) (Table 2, Table 3). The grip strengths measured at baseline were similar in all groups. Post treatment grip strength significantly improved in LLLT group ($p > 0.05$) (Table 2, table 3). The patients in both groups had similar VSIGI scores at the

baseline. Significant improvement was detected in VSIGI at the end of the treatment in only LLLT group ($p < 0.01$) (Table 2, Table 3). There was no difference at the end of the treatment in any evaluated parameters when the groups were compared with each other ($p < 0.05$) (Table 3). The differences within each group observed in VAS score, grip strength and VSIGI were illustrated in Figures 3, 4 and 5, respectively.

Table 2. Clinical assessment parameters before and post treatment in both groups (Means were obtained from estimated marginal means)

Group 1(n=18)			
	Pre-treatment mean ± SD	Post-treatment mean ± SD	p-value*
VAS	71.50 ± 1.58	66.83 ± 1.73	< 0.001
Grip strength	0.39 ± 0.008	0.40 ± 0.009	0.020
VSGI	3.44 ± 0.17	2.78 ± 0.14	<0.001
Group 2(n=17)			
	Pre-treatment mean ± SD	Post-treatment mean ± SD	p-value*
VAS	71.77 ± 1.63	70.00 ± 1.78	0.016
Grip strength	0.38 ± 0.008	0.39 ± 0.009	0.456
VSGI	3.06 ± 0.18	2.94 ± 0.15	0.379

Group 1: LLLT combined thumb support wrist splint, Group 2: thumb support wrist splint-only

VAS: Visual Analog Scale VSGI: Verbal Scale of Global Evaluation

*: General Linear Model for Repeated Measures ANOVA, Adjustment for Multiple Comparisons by Sidak Test, SD: Standard Deviation

Table 3. Comparison of pre-treatment and post-treatment clinical assessment parameters of groups (Means were obtained from estimated marginal means)

Pre-treatment			
	Group 1 (n=18) mean ± SD	Group 2 (n=17) mean ± SD	p-value*
VAS	71.50 ± 1.58	71.77 ± 1.63	0.908
Grip strength	0.39 ± 0.008	0.38 ± 0.008	0.695
VSGI	3.44 ± 0.17	3.06 ± 0.18	0.126
Post-treatment			

	Group 1 (n=18) mean ± SD	Group 2 (n=17) mean ± SD	p-value*
VAS	66.83 ± 1.73	70.00 ± 1.78	0.211
Grip strength	0.40 ± 0.009	0.39 ± 0.009	0.213
VSGI	2.78 ± 0.14	2.94 ± 0.15	0.430

Group 1: LLLT combined thumb support wrist splint, Group 2: thumb support wrist splint-only

VAS: Visual Analog Scale VSGI: Verbal Scale of Global Evaluation

*: General Linear Model for Repeated Measures ANOVA, Adjustment for Multiple Comparisons by Sidak Test, SD: Standard Deviation

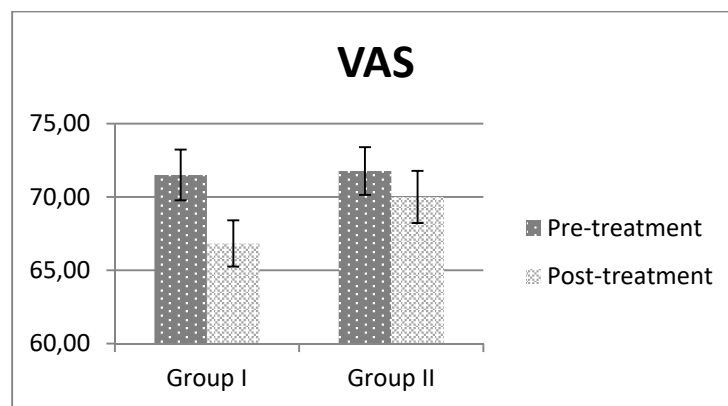


Figure 3. The differences within each group observed in VAS score.

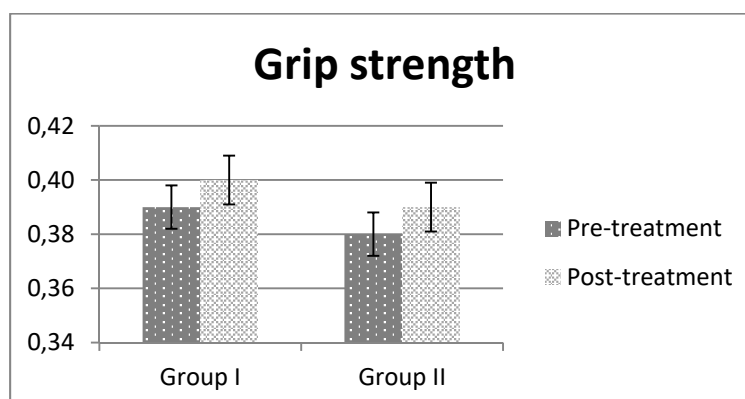


Figure 4. The differences within each group observed in grip strength

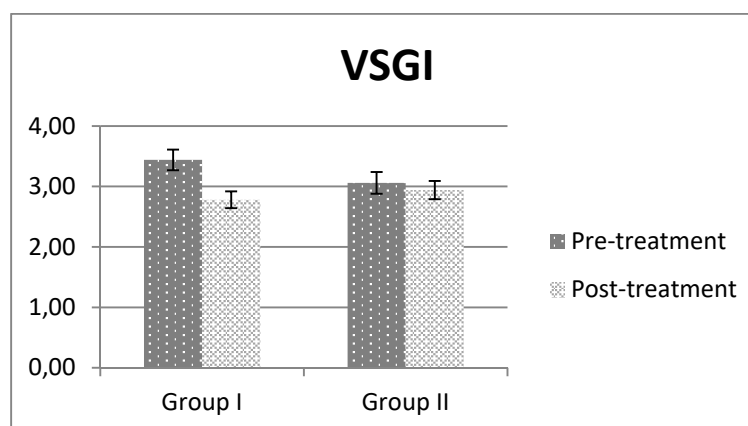


Figure 5. The differences within each group observed in VSGI

Posterior Power Analysis

After the all statistical analyses, we performed posterior power analysis for General Linear Model of Repeated Measures ANOVA. For the comparisons of the interaction between pre-post treatment and groups, we use partial eta squares, effect sizes and the correlation coefficients between pre-post treatment measurements for VAS, grip strength and VSGI. According to the posterior power analysis, the powers for the comparisons of VAS, grip strength and VSGI were found as 1.000, 0.799, and 0.999 at the total sample size 35, respectively.

4. Discussion

Our aimed of this study was to evaluate whether the thumb support wrist splint combined with LLLT is superior to splint alone in patients who had de Quervain's tenosynovitis. The results of our study showed that combined technique of LLLT and thumb support wrist splint were not superior to only thumb support wrist splint. However, the combined use of LLLT and thumb support wrist splint found more effective in improving clinical parameters in patients with de Quervain's tenosynovitis than with only thumb support wrist splint

Although there are many modalities for de Quervain's tenosynovitis treatment, splint immobilization is the most common recommended treatment (15). There is no consensus about the best protocol for splint administration in such patients. Forearm based thumb spica is often used to reduce mechanical friction of the EPB and APL tendons. Some authors suggest full time splinting for three to six weeks (18,19).

In our study, it is found that the patients who used only full time thumb support wrist splint a pain relief was also found. A systematic study involving seven observational studies by Richie and Eriner was conducted and the treatment modalities of the 459 wrists were examined. In conclusions, only 14% of patients treated with splint therapy had improvement (8). Although there is no significant statistical difference between the groups, the results of our study showed that

combined technique of LLLT and thumb support wrist splint were partly more effective ($p < 0.01$) than single thumb support wrist splint ($p < 0.05$) in patients with de Quervain's tenosynovitis

LLLT involves the local application of a monochromatic beam of consistent, short wave lengths. LLLT has gained increasing popularity in the management of tendinopathy and arthritis (10). It has been used since 1960 and the popularity of laser treatment for tendonitis and arthritis has increased years. In various studies, LLLT has been shown to be useful in the treatment of tendon injuries. It is especially effective in the treatment of Achilles tendonitis (19,20). Unfortunately, the number of studies evaluating the efficacy of LLLT in de Quervain's tenosynovitis is very limited. For this reason, we aimed to evaluate whether combined thumb support wrist splint therapy with LLLT provides additional benefit to the clinical manifestations of patients with de Quervain's tenosynovitis when compared to splint therapy alone. The results that we obtained in the study suggest that LLLT is an efficient treatment modality for the clinical symptoms of de Quervain's tenosynovitis.

In a double-blind placebo controlled study, Ga-As Al infrared laser wavelength 830 nm was used and an optimum dose of 2–4 joules/cm² continuous output of 100% were given. The results showed a significant improvement in grip strength, tenderness (Ritchie's tenderness scale), and VAS (21). In another study, LLLT and ultrasonic therapy were compared in the de Quervain's tenosynovitis patients. Ga-As Al infrared laser wavelength 830 nm was used, and an optimum dose of 3 joules/cm² continuous output of 100% was given. Post treatment, significant improvements were seen in both groups in the Ritchie's tenderness scale, grip strength and VAS (22). In our study, we also applied 3 J / cm low level laser and at the end of treatment, similar improvements were observed in clinical parameters such as VAS, grip strength and general healing.

The mechanisms of action of laser therapy are not fully understood. Anti-inflammatory

and analgesic effects were shown in different experimental studies. According to these experimental studies, LLLT decreases the edema and fibrinogen levels, and reduces the amount of inflammatory cells (23,24). The reduction of the inflammatory process is thought to provide analgesia. Throughout the inflammatory process, in addition to an increase in endorphin synthesis, LLLT modifies chemical mediators, vasodilation, and increases the synthesis of protein and cortisol (24-27).

On the other hand, in de Quervain's tenosynovitis, inflammation occurs in the wrist and thumb due to a repetitive strain injury or a cumulative trauma. As a result, a degenerative thickening develops in the retinaculum of the extensor covering of the first extensor compartment. Ultrasonographic measurements have shown that laser treatment reduces this degenerative thickening (22). In addition, there is recent evidence that LLLT may have a preventive capacity which enhance muscle strength and accelerate muscle regeneration (11).

The results we have obtained on clinical parameters may be related to the treatment

mechanisms of laser therapy on pain, inflammation, muscle regeneration and degenerative thickening. We think that our study was useful in attracting attention to laser therapy in patients with de Quervain's tenosynovitis. The limitation of our study was that the changes in the tendon sheath could not be measured with imaging methods. The presence of a small number of patients and the absence of our placebo group due to ethical constraints are other limitations of our study.

As a result of this study, it is found that there is no difference between only thumb support wrist splint or LLLT and thumb supported wrist splint treatments in the treatment of De Quervain's tenosynovitis. It has been thought that both treatment methods provide symptomatic relief. Currently, the choice of laser type, laser modality, dose and wavelength used in musculoskeletal disorders show differences. We think that further research is required to evaluate the different LLLT applications, other dosages and the long-term efficacy. More inclusive studies are needed to prove the effectiveness of laser therapy and to compare it with other established treatment modalities.

REFERENCES

1. Walker-Bone K, Palmer KT, Reading I, and et al. Prevalence and impact of musculoskeletal disorders of the upper limb in the general population. *Arthritis Rheum.* 2004;51:642-51.
2. Huisstede BM, Gladdines S, Randsdorp MS, and et al. Effectiveness of conservative, surgical, and postsurgical interventions for trigger finger, dupuytren disease, and de Quervain disease: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99:1635-49.
3. Moore, J.S. De Quervain's tenosynovitis. Stenosing tenosynovitis of the first dorsal compartment. *J Occup Environ Med.* 1997;39:990-1002.
4. Avci, S., Yilmaz, C., and Sayli, U. Comparison of nonsurgical treatment measures for De Quervain's disease of pregnancy and lactation. *J Hand Surg Am.* 2002;27:322-4
5. Peters-Veluthamaningal C., Winters J., Groenier K., and et al. Randomized controlled trial of local corticosteroid injections for de Quervain's tenosynovitis in general practice. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2009;10:131.
6. Backstrom, KM. Mobilization with movement as an adjunct intervention in a patient with complicated de Quervain's tenosynovitis: a case report. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2002;32:86-94.
7. Adams JE, Habbu R. Tendinopathies of the hand and wrist. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23:741-50.
8. Richie CA, Briner WW Jr. Corticosteroid injection for treatment of de Quervain's tenosynovitis: a pooled quantitative literature evaluation. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16:102-6.
9. Weiss AP, Akelman E, Tabatabai M. Treatment of de Quervain's disease. *J Hand Surg* 1994;19:595-8.
10. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, and et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2011;19:1069-77.

11. Baltzer WA, Stosch D, Seidel F, and et al. Low level laser therapy: A narrative literature review on the efficacy in the treatment of rheumatic orthopaedic conditions. *Z Rheumatol.* 2017;76:806-12.
12. Gur A, Sarac AJ, Cevik R, and et al. Efficacy of 904 nm gallium arsenide low level laser therapy in the management of chronic myofascial pain in the neck: a double-blind and randomize-controlled trial. *Lasers Surg Med.* 2004;35:229-35.
13. Gur A, Karakoc M, Cevik R, and et al. M. Efficacy of low power laser therapy and exercise on pain and functions in chronic low back pain. *Lasers Surg Med.* 2003;32:233-8.
14. Nogueira AC Jr, Júnior Mde J. The effects of laser treatment in tendinopathy: a systematic review. *Acta Ortop Bras.* 2015; 23:47-9.
15. Lane LB, Boretz RS, Stuchin SA. Treatment of de Quervain's disease:role of conservative management. *J Hand Surg Br.* 2001; 26:258-60.
16. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med.* 2001;38:633-8.
17. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:697-702.
18. Mardani-Kivi M, Karimi Mobarakeh M, Bahrami F, and et al. Corticosteroid injection with or without thumb spica cast for de Quervain tenosynovitis. *J Hand Surg.* 2014;39:37-41.
19. Mehdinasab SA, Alemohammad SA. Methylprednisolone acetate injection plus casting versus casting alone for the treatment of de Quervain's tenosynovitis. *Arch Iran Med* 2010;13:270-4.
20. Tumilty S, Munn J, McDonough S, Hurley DA, Basford JR, Baxter GD. Low level laser treatment of tendinopathy: a systematic review with meta-analysis. *Photomed Laser Surg.* 2010;28:3-16. doi: 10.1089/pho.2008.2470.
21. Sharma R, Thukral A, Kumar S, and et al. Effect of Low Level Lasers in de Quervains Tenosynovitis: Prospective study with ultrasonographic assessment. *Physiotherapy* 2002;88:730-4.
22. Sharma R, Aggarwal AN, Bhatt S, and et al. Outcome of low level lasers versus ultrasonic therapy in de Quervain's tenosynovitis. *Indian J Orthop.* 2015;49:542-8.
23. Walker J. Relief from chronic pain by low power laser irradiation. *Neurosci Lett* 1983;43:339-44
24. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Iversen VV. A randomized, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendinitis with microdialysis measurement of peritendinous prostaglandin E2 concentrations. *Br J Sports Med* 2006;40:76-80.
25. Jarvis D, MacIver B, Tanelian DL. Electrophysiologic recording and thermodynamic modeling demonstrate that helium-neon laser irradiation does not affect peripheral A δ - or C-fiber nociceptors. *Pain* 1990;43:235-42.
26. Rochkind S, Drory V, Alon M, Nissan M, Ouaknine GE.) Laser phototherapy (780 nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg* 2007;25:436-42.
27. de Andrade AL, Bossini PS, Parizotto NA. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: A systematic review. *J Photochem Photobiol B.* 2016;164:36-42.

Hemorajik ve İskemik Serebrovasküler Hastalık Tanısı Alan Hastalarda Kan Laktat Düzeyinin Prognoz Üzerine Etkisi

The Effect of Blood Lactate Level on Prognosis in Patients with Hemorrhagic and Ischemic Cerebrovascular Disease

¹Turgay Çağlayan, ¹Engin Özakin, ²Atilla Özcan Özdemir, ¹Nurdan Acar, ¹Mustafa Emin Çanakçı, ¹Ebubekir Arslan, ¹Hakan Dolgun, Filiz Baloğlu Kaya

¹Department of Emergency Medicine, Eskisehir Osmangazi University Medical Center, Eskisehir, Turkey

²Department of Neurology, Eskisehir Osmangazi University Medical Center, Eskisehir, Turkey

Özet

Çalışmamızın amacı iskemik ve hemorajik inme tanısı alan hastalarda, venöz kan laktat değerinin prognoz üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmamıza, (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine başvuran ve 12 saatten kısa süreli iskemik veya hemorajik inme tanısı alan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, ilk başvuru ve 24. saat venöz kan laktat düzeyleri ve) National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları ve 3. ay modifiye Ranson skalası (mRs) kayıt edildi ve aralarındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmaya 51'i (%58) erkek, 72'si (%81,8) iskemik, inme tanısı alan toplam 88 hasta dahil edildi. İskemik inme tanısı alan 7 (%8) hastada infarkt alanı 2/3'den büyük olduğu çekilen BT'de görüldü. Başvuru ve 24. saat venöz kan laktat düzeyleri medyan değerleri sırasıyla: 1,6 mmol/L, 1,4 mmol/l ve azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (0-24 Saat p=0,019, p<0,001). İskemik inmeli hastalarda ilk venöz kan laktat düzeyi, infarkt alanı büyüklüğü MCA sulama alanının 2/3'ünden büyük olanların, küçük olanlara göre daha yüksek idi (p=0,013). Hemorajik inmelerde ise ilk başvuru venöz kan laktat düzeylerinin iskemik inmeye göre daha yüksek idi (2.05 e karşı 1,55 mmol/l, p=0,043). Başvuru ve 24. saat laktat düzeyleri ile NIHSS ve mRs arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. İnme hastalarında venöz kan laktat düzeyi ölçümü, kanama tipi ve iskemik infarkt alanı büyüklüğünün belirlenmesinde ve inme yönetiminde acil tıp hekimlerine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnme, laktat, venöz, prognoz, iskemik, kanama

Abstract

The aim of our study is to investigate the relationship between venous blood lactate levels and prognosis in ischemic and hemorrhagic stroke patients. Patients over 18 years of age who applied to Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine emergency service and diagnosed with ischemic or hemorrhagic stroke for less than 12 hours were included in our study. The demographic information of the patients, initial and 24th hour venous blood lactate levels and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Computed Tomography (CT) findings and 3rd month modified Rankin scale (mRs) were recorded and the relationship between them was evaluated. A total of 88 patients, 51 (58%) male, 72 (81.8%) diagnosed with ischemic stroke, were included in the study. In 7 (8%) patients diagnosed with ischemic stroke, the infarct area larger than 2/3 was seen on CT. The median values of venous blood lactate levels at admission and 24 hours were 1.6 mmol / L, 1.4 mmol / L, respectively and the decrease was statistically significant (0-24 Hours p = 0.019, p <0.001). In patients with ischemic stroke, the first venous blood lactate level was higher in those with infarct size greater than 2/3 of the MCA irrigation area compared to the smaller ones (p = 0.013). In hemorrhagic strokes, initial venous blood lactate levels were higher than in ischemic stroke (2.05 vs 1.55 mmol / l, p = 0.043). No significant correlation was found between NIHSS and mRs with lactate levels at admission and 24 hours. Measurement of venous blood lactate level in stroke patients can assist emergency physicians in determining the type of bleeding and the size of the ischemic infarct site and in stroke management.

Keywords: Stroke, lactate, NIHSS, mRs

Correspondence:

Engin ÖZAKIN
Department of Emergency Medicine,
Eskisehir Osmangazi University
Medical Center, Eskisehir, Turkey
e-mail: enginozak@hotmai.com

Received 17.09.2020 Accepted 04.11.2020 Online published 04.11.2020

Çağlayan T, Özakin E, Özdemir AO, Acar N, Çanakçı ME, Arslan E, Dolgun H, Kaya Baloğlu F, The Effect of Blood Lactate Level on Prognosis in Patients with Hemorrhagic and Ischemic Cerebrovascular Disease, Osmangazi Journal of Medicine, 2021
Doi: 10.20515/otd.796303

1. Giriş

İskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklar, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). İskemik inmelerin yaklaşık% 8'i ölümle sonuçlanır (2). Buna göre, iskemik inme sonrası sonucun doğru öngörücülerini belirlemek önemlidir.

Laktat, anaerobik metabolizmanın bilinen bir yan ürünüdür ve hipoperfüzyon durumlarında yükselir. Global hipoperfüzyon sırasında laktat üretiminin metabolizma hızını aştığı ve kan laktat düzeyinin arttığı iyi bir şekilde belgelenmiştir. Hiperlaktatemi, metabolik stres yanıtının bir belirteci olarak kabul edilir ve kritik hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir (3–5). Manyetik rezonans (MR) spektrometresi ve mikrodiyaliz kullanan önceki birkaç çalışmada, laktatın akut inme hastalarında iskemik beyin lezyonlarında biriktiği gösterilmiştir (6,7). Brouns ve arkadaşları ise beyin omurilik sıvısındaki laktatın akut iskemik inmede metabolik kriz için bir belirteç olduğunu tespit etmişlerdir (8). Yapılan sınırlı sayıda klinik çalışma ve hayvan deneylerinde laktatın hasarlı ve iskemik beyin dokusunda enerji kaynağı olarak kullanıldığı ve nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (9–12). Buna karşın laktatın prognozla ilişkili olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (8,13).

Çalışmamızda acil serviste serebrovasküler hastalık tanısı alan hastalarda başvuru ve klinik takibi sırasında ölçülen kan laktat düzeyinin prognoz üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. Amaç ve Yöntem

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'nde Etik Kurul onayından sonra (Etik Kurul onay tarihi ve sayısı: 27 Kasım 2014/ 06) 01.12.2014-30.11.2015 tarihleri arasında başvuran, 12 saatten kısa süreli hemorajik veya iskemik serebrovasküler hastalık tanısı alan hastalarda yapılmıştır. İleriye dönük ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya katılan hastalara Helsinki Bildirgesine göre hazırlanan “Hasta Bilgilendirme Formu” ve “Hasta Onam Formu” okutulmuş ve imzalı onamları alınmıştır. Bilinci açık olmayan hastaların

yakınlarından onam alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş ve üstü ve hemorajik ve iskemik serebrovasküler hastalık, dışlama kriterleri ise gebe, travmaya bağlı serebrovasküler patoloji, arka sistem kaynaklı inme, venöz sistem kaynaklı hemorajik inme, malignite, onam olmaması, ve nöbet olarak kabul edildi. Çalışmaya, araştırmanın yapıldığı 01.12.2014-30.11.2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi' ne başvuran, iskemik ve hemorajik inme tanısı almış toplam 88 hasta dahil edilmiştir.

Her hasta acil serviste kıdemli acil tıp asistanı ve nöroloji konsültanı tarafından değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri yanı sıra, geliş vital bulguları (tansiyon, nabız, solunum sayısı, ateş ve satürasyon), özgeçmişi (TOAST sınıflamasına göre), kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları kayıt edildi. Kan laktat ölçümleri venöz kandan hastaların acil servise ilk kabulünden 5 dakika sonra ve 24.cü saatlerde alındı. Ayrıca hastaların serebrovasküler hastalık tipi (iskemik/hemorajik), başvuru ve/veya kontrol beyin BT, ilk başvuru ve 24.saat National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skoru kayıt edildi

Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) çekimleri genel radyolojik çekim kurallarına uygun olarak hastanın başvurusunda ve yattığı servisteki takibinde yapıldı. Görüntüleme yorumları inme konusunda uzmanlaşmış, tek bir nörolog hekim tarafından yapıldı. Görüntüleme yorumunu yapan kişi hastaların klinik ve laboratuvar sonuçlarından habersizdi.

İstatistikî Yöntem

Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Farklı ölçüm zamanlarındaki değerlerin

karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olduğu durumda Wilcoxon testi, grup sayısı üç ve üzerinde olduğu durumlarda ise Friedman's testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümler için iki yönlü tekrarlı ölçümler ANOVA (Tek Faktör Tekrarlı) "Two way reapeated mesasures ANOVA (One Factor Repetition)" testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. İstatistiki değerlendirmede elde edilen p değerinin 0.05 değerlerinden küçük olması anlamlı kabul edilmiştir. Veri setindeki dağılımı Q1 ve Q3 1.ci ve 3. çeyreklikleri göstermektedir

3. Bulgular

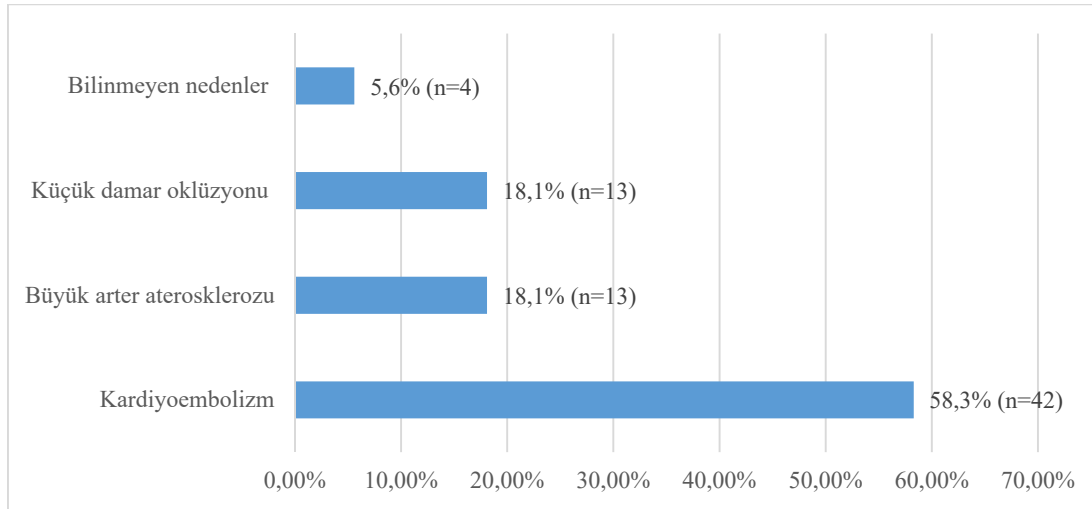
Çalışmaya dahil edilen 51'i (%58) erkek, toplam 88 serebrovasküler olay (SVO) ile acil servise başvuran hastaların yaş ortalaması 65 ($\pm 12,21$; minimum-maksimum: 28-82) idi. Çekilen beyin BT'lerine göre hastaların 16'sı hemorajik (10'u erkek), 72'si (41'i erkek) iskemik olarak değerlendirildi ve cinsiyet ile SVO arasında ilişki tespit edilmedi (p: 0.684). Hastaların özgeçmişlerine bakıldığında;

48'inde (%54,5) hipertansiyon, 26'sında, (%29,5) diyabet, 17'sinde (%19,3) aterosklerotik kalp hastalığı, 13'ünde (%14,8) kalp yetmezliği ve 13'ünde (%14,8) AF olduğu görüldü. İlaç kullanımına bakıldığında; hastaların %45,5'inin (n=40) antihipertansif, %25'inin (n=22) oral antidiyabetik, %5,7'inin (n=5) insülin, %22,7'sinin (n=20) antiagregan, %1,1'i (n=1) oral antikoagülan, %3,4'ünün (n=3) heparin, %10,2'sinin (n=9) antiaritmik ilaç kullandığı görüldü. Hastaların %17' si (n=15) sigara, %1,1'i (n=1) alkol kullanmakta idi. Hastaların acil servise ilk geliş vital bulgu ve değişkenlerinin analizi tablo 1'de verilmiştir. Etiyolojik olarak değerlendirme şekil 1'de verilmiştir. Başvuru beyin BT değerlendirmesinde hastaların %81,8'inde (n=72) iskemik inme tespit edildi. İnfarkt alanı %63,6'sında (n=56) (Orta serebral arter) MCA sulama alanının 1/3'ünden küçük, %10,2'sinde (n=9) MCA sulama alanının 1/3'ü ile 2/3'ü arasında, %8'inde (n=7) MCA sulama alanının 2/3'ünden büyük idi. Hastaların %18,2'sinde (n=16) hemorajik inme tespit edilirken; %13,6'sında (n=12) intraparakimal kanama, %4,5'inde (n=4) SAK tespit edildi.

Tablo 1. Geliş Vital Bulguları, Skorlama ve Laboratuvar Değerlerinin Medyan ve Çeyreklik Değerleri

	Medyan (n:88)	Q1-Q3
Vital bulgular		
Sistolik arter basıncı (mmHg)	150	130-170
Diastolik arter basıncı (mmHg)	90	80-100
Nabız (vuru/dakika)	85	73-98
Solunum sayısı (/dakika)	20	18-20
Satürasyon (%)	96	94-97
Klinik Skorlama		
İlk başvuru NIHSS	5	3-18
24. saat NIHSS	2	2-12
Glaskow Koma Skoru	15	12-15
Laboratuvar Değerleri		
Laktat - İlk başvuru (mmol/l)	1,6	1,3-2,3
Laktat - 24.saat (mmol/l)	1,4	1,1-2
Glukoz (mg/dl)	139	113-192,5

Q1-Q3: 1. ve 3. çeyreklikler arası olarak tanımlanmıştır (%25-75%), NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale



Şekil 1. İnme hastalarının etiyolojik olarak sınıflaması

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın laktat değerleri incelendiğinde başvuru ile 24. saat arasında kan laktat değerleri arasında anlamlı fark olduğu ve zaman ile kan laktat değerlerinde azalma olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Hastaların NIHSS skorları medyan değeri 5, 24 saatteki medyan değerleri 2 olarak hesaplandı ve ilk başvuru ve 24 saat NIHSS karşılaştırılmasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %12,5 ($n=11$)'inde 0,9 mg/kg dozunda alteplaz kullanılarak intravenöz trombolitik tedavi verilirken, %8 ($n=7$)'inde endovasküler girişim yapıldı.

İnme tipi açısından laktat düzeylerine bakıldığında hemorajik inmelere başvuru ile 24. saat laktat düzeylerinin iskemik inmeye göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,005$) (Tablo 2).

Tablo 2. Kan laktat ve SVO tipi arası ilişki

Değişkenler	İskemik inme N: 72 Medyan (Q1-Q3)	Hemorajik inme N: 16 Medyan (Q1-Q3)	p*
Laktat (ilk başvuru) mmol/l	1,55 (1,2-2)	2,05 (1,4-2,97)	0,043
Laktat (24. Saat) mmol/l	1,4 (1,1-1,8)	1,7 (1,32-2,75)	0,045

*Mann-Whitney U test, Q1-Q3: 1. ve 3. çeyreklikler arası olarak tanımlanmıştır

İskemik inmeler ele alındığında infarkt boyutu ile laktat arası ilişkinin karşılaştırılmasında infarkt alanı MCA sulama alanının 2/3'ünden büyük olması durumunda, infarkt alanının 2/3'ünden küçük olan hastalara göre ilk başvuru ve 24. saat kan laktat düzeyi yüksek tespit edildi (Tablo 3)

Tablo 3. İskemik İnmeli hastalarda infarkt alanı ve laktat düzeyi arası ilişki

Değişkenler	İnfarkt alanı < 2/3 N: 65 Medyan (Q1-Q3)	İnfarkt alanı > 2/3 N: 7 Medyan (Q1-Q3)	P*
Laktat (ilk başvuru) mmol/l	1,4 (1,2-1,9)	2,5 (1,6-3,5)	0,013
Laktat (24. Saat) mmol/l	1,3 (1,1-1,75)	2 (1,3-2,9)	0,039

* Mann-Whitney U test, Q1-Q3: 1. ve 3. çeyreklikler arası olarak tanımlanmıştır

İskemik inme hastaları ele alındığında başvuru ile 24. saat NIHSS ile kan laktat değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. İskemik İnme Hastaları İçin Laktat ve NIHSS İlişkisi

Değişkenler	NIHSS başvuru	NIHSS 24.saat
Laktat (ilk başvuru) mmol/l	p=0,253, r=0,136	p=0,135, r=0,178
Laktat (24. Saat) mmol/l	p=0,192, r=0,156	p=0,259, r=0,135

Spearman's test

İskemik inme hastaları ele alınarak yapılan prognoz değerlendirmesinde 3. aylık mRs ile laktat arasında ilişki saptanmadı (Tablo 5)

Tablo 5. mRs ve Laktat arası ilişki

Değişkenler	mRs başvuru	mRs 3. ay
Laktat (ilk başvuru) mmol/l	p=0,997, r=0,001	p=0,696, r=0,066
Laktat (24. Saat) mmol/l	p=0,264, r=0,189	p=0,319, r=0,168

mRs: modifiye Ranson skalası, Spearman's test

4. Tartışma

Çalışmamızın sonucu, kan laktat düzeyi ölçümünün hemorajik ve iskemik inmelerin ayırt edilmesinde ve iskemik inmelere infarkt boyutunun belirlenmesinde laboratuvar parametresi olarak yardımcı bir test olabileceğidir. Ancak laktatın, araştırmamıza alınan vaka örneklerine göre prognoz tayininde etkin bir laboratuvar parametresi olarak kullanımın faydalı olmayacağı tespit edildi.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda iskemik ve hemorajik inme gibi stres durumlarında, anaerobik metabolizma sonucu ortaya çıkan laktatın beyin tarafından enerji kaynağı olarak kullanıldığı gösterilmiştir (9,12,14). Artan laktat düzeyinin prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Olumlu olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra olumsuz olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8,10,12,15). Laktat düzeyinin, serebral mikrodializ yöntemi ile elde edildiği bir çalışmada, hiperglikolitik süreç sonucu artan laktatın prognoz üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (15). Akut iskemik inme ve geçici iskemik atak hastalarında yapılan bir çalışmada, laktat düzeyi ölçümü kan ve serebrospinal sıvıdan yapılmıştır. Başvuru, 24. saat, 72. saat ve 7. gün bakılan kan laktat düzeyleri ile 3. ay mRs arasında korelasyon

görülmezken, serebrospinal sıvıdan yapılan ölçümler ile 3. ay mRs arasında korelasyon görülmüştür (8). Bir hayvan deneyi çalışmasında, iskemik alana erken dönemde verilen ekzojen laktatın hücre ölümünden korunma, lezyon alanında küçülme ve iyi nörolojik sonlanım ile birlikteliği gösterilmiştir (16). Venöz kan laktat düzeyinin prognoz ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada 2 mmol/L üzerindeki başvuru kan laktat değeri hiperlaktatemi olarak kabul edilmiştir. Bu durumun 3 aylık mortalite ve kötü prognoz ile korele olduğu gösterilmiştir (13). Çalışmamızda başvuru ve 24. saat venöz kan laktat düzeylerine bakıldı. Hastaların takip edildikleri klinikte aldıkları tedaviye bağlı olarak, zamanla laktat düzeyinin azaldığı görüldü. Bu durum açısından, erkek ve kadın cinsiyet, iskemik ve hemorajik inme arasında anlamlı fark yoktu. Araştırmamızda venöz kan laktat düzeyleri ile mRs ve NIHSS arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm hastalar için laktat düzeyi ile mRs ve NIHSS arasında ve anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Difüzyon MRG ile saptanan infarkt büyüklüğünün, MR spektroskopisi ile elde edilen doku laktat düzeyiyle ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, infarkt büyüklüğünün laktat düzeyi ile orantılı olarak

arttığı tespit edilmiştir (17). Aynı yöntemle yapılan başka bir çalışmada artmış laktat/kolin oranı ile infarkt büyüklüğü arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da başvuru venöz kan laktat düzeyi ile infarkt büyüklüğü arasında benzer bir ilişki görüldü. Başvuru laktat düzeyleri, infarkt alanı MCA sulama alanının 2/3'ünden büyük olan grupta, 2/3'ünden küçük olan gruba göre daha yüksek tespit edildi.

Sınırlı sayıda klinik çalışmada subaraknoid kanama (SAK) ve artmış laktat düzeyi birlikteliği gösterilmiştir (14,19). Bizim çalışmamızda da hemorajik inmelere, iskemik inmelere göre laktat düzeyleri yüksek tespit edildi. Hemorajik inmeler kendi içinde değerlendirildiğinde ise başvuru ve 24. saat laktat düzeyleri SAK'larda intraparaknoidal hemorajilere göre daha yüksek görüldü.

Kısıtlılıklar

Çalışmaya sadece Eskişehir Osmangazi Üniversitesi acil servisine başvuran hastalar dahil edilmiştir ve 18 yaş atlı hastalar dışlanmıştır.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda laktat düzeyi kandan bakıldığında prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Laktat düzeyi ölçümü için MR spektroskopisi, mikrodializ ve serebrospinal sıvı örnekleme kullanıldığında ise prognozla ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda laktat düzeyi için sadece venöz kan örneği kullanılmıştır.

Radyolojik görüntüleme yöntemi olarak başvuru anında tüm hastalar için BT kullanılırken, iskemik inmesi bulunanların büyük bir bölümünde ve hemorajik inmelere

görüntüleme yöntemi olarak MRG kullanılmamıştır.

Hastanemiz aynı zamanda inme merkezi olduğundan, özellikle trombolitik tedavi ve endovasküler girişim planlanan hastalar acil servisimize sevk edilmektedir. Örneklem büyüklüğü ve karakteri incelendiğinde özellikle inme alt gruplarında sayının ve homojenite yetersizliğinin sonuçlarımızı etkilemesi mümkündür.

Laktat düzeyi kullanılan ilaçlar (antidiyabetik ve hiperlipidemikler) ile de ilişkili olabilmektedir, karşılaştırma yapılırken kullanılan ilaçların venöz laktat üzerine etkisi incelenemedi.

Laktat düzeyi ile infarkt büyüklüğü ve inme tipi ilişkisi için, hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle bir ayırım değeri elde edilemedi.

5. Sonuç

İnme tipine göre, laktat düzeyleri arasındaki farktan dolayı, görüntülemenin geciktiği veya yapılamadığı durumlarda laktat düzeyi acil tıp hekimlerine inme alt grubunu öngörmeye yardımcı olabilir.

İlk başvuru anında infarkt alanı büyüklüğü ile laktat düzeyi arasında korelasyon bulunması iskemik inmelere infarkt alanının önceden tahmini açısından yardımcı olabilir. Bu durum tedavi stratejisini etkileyebilir.

Örneklem büyüklüğü ve homojenitesi ile laktat ölçüm yöntemi göz önünde bulundurularak konu ile ilgili daha ileri düzeyde çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

REFERENCES

1. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003 ;2:43–53.
2. El-Saed Aiman, Kuller Lewis H., Newman Anne B., Lopez Oscar, Costantino Joseph, McTigue Kathleen, et al. Geographic Variations in Stroke Incidence and Mortality Among Older Populations in Four US Communities. *Stroke*. 2006 Aug 1;37:1975–9.
3. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox H, Kirkpatrick A, Laupland K. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Critical care*. 2009;
4. Cerović O, Golubović V, Spec-Mam A, Kremzar B, Vidmar G. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intensive Care Med*. 2003;29:1300–5.

5. Cevik AA, Dolgun H, Oner S, Tokar B, Acar N, Ozakin E, et al. Elevated lactate level and shock index in nontraumatic hypotensive patients presenting to the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2015 ;22:23–8.
6. Nicoli F, Lefur Y, Denis B, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Stroke.* 2003;34:e82-87.
7. Predictive Value of Neurochemical Monitoring in Large Middle Cerebral Artery Infarction | *Stroke* [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.str.32.8.1863>
8. Brouns R, Sheorajpanday R, Wauters A, De Surgeloose D, Mariën P, De Deyn PP. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA. *Clin Chim Acta.* 2008 ;397:27–31.
9. Wyss MT, Jolivet R, Buck A, Magistretti PJ, Weber B. In Vivo Evidence for Lactate as a Neuronal Energy Source. *J Neurosci.* 2011; 18;31:7477–85.
10. New Evidence of Neuroprotection by Lactate after Transient Focal Cerebral Ischaemia: Extended Benefit after Intracerebroventricular Injection and Efficacy of Intravenous Administration - FullText - *Cerebrovascular Diseases* 2012, Vol. 34, No. 5-6 - Karger Publishers [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/343657>
11. Cureton EL, Kwan RO, Dozier KC, Sadjadi J, Pal JD, Victorino GP. A different view of lactate in trauma patients: protecting the injured brain. *J Surg Res.* 2010;159:468–73.
12. T H, J K. Neuroprotective effects of lactate in brain ischemia: dependence on anesthetic drugs. *Neurochem Int.* 2013; 5;62:251–7.
13. Jo S, Jeong T, Lee JB, Jin YH, Yoon J, Jun YK, et al. Initial hyperlactatemia in the ED is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* 2012;30:449–55.
14. Oddo M, Levine JM, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Carrera E, Daniel RT, et al. Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2012;43:1418–21.
15. Dienel GA. Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1107–38.
16. Neuroprotective Role of Lactate after Cerebral Ischemia - Carole Berthet, Hongxia Lei, Jonathan Thevenet, Rolf Gruetter, Pierre J Magistretti, Lorenz Hirt, 2009 [Internet]. [cited 2020 Sep 17]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.2009.97>
17. Associations Between Diffusion and Perfusion Parameters, N-Acetyl Aspartate, and Lactate in Acute Ischemic Stroke | *Stroke* [Internet]. [cited 2020 Sep 17]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/strokeaha.108.525626>
18. Persson L, Hillered L. Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. *J Neurosurg.* 1992 ;76:72–80.
19. Parsons MW, Li T, Barber PA, Yang Q, Darby DG, Desmond PM, et al. Combined (1)H MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome. *Neurology.* 2000;22;55:498–505.

Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği'nin Türkçe Versiyonunun Geçerliliği ve Güvenilirliği

Validity and Reliability of the Turkish Version of the Clinically Useful Anxiety Outcome Scale

Zekiye Çelikbaş, Sedat Batmaz, Esmâ Akpınar Aslan

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Tokat, Türkiye

Özet

Rutin klinik uygulamadaki psikiyatrik bozuklukları tedavi ederken yanıtı ölçmek için standardize edilmiş ölçekler giderek daha fazla önerilmektedir. Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği (KYASÖ), anksiyetenin şiddetini hızlı ve optimum düzeyde değerlendirmek için kullanılan kısa bir öz bildirim ölçeğidir. Bu çalışmada KYASÖ'nün Türk toplumundaki geçerlilik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Çalışmaya anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu tanılı olan 155, geçmişte ve halen herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan 132 kişi alındı. Değerlendirme araçları olarak KYASÖ Türkçe formu, Durumluk - Sürekli Kaygı Ölçeği, Klinikte Yararlı Depresyon Sonlanım Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği - Şiddet Alt Ölçeği kullanıldı. FACTOR 10.8.04 yazılımı ile açıklayıcı faktör analizi, çıkarılan faktörlerin ve ölçeğin tamamının iç tutarlılığı için Cronbach α değerleri, düzeltilmiş madde - toplam korelasyonları ve madde silinirse Cronbach α değerleri, açıklanan varyans, özdeğerler, maddelerin faktörlere yüklenme katsayıları ve ortak etken varyansları hesaplandı. Diğer analizler için MedCalc 17.2 yazılımı kullanıldı. Cronbach α değerleri KYASÖ için 0.957, KYASÖ-Bedensel (Somatik) Anksiyete alt ölçeği için 0.936 ve KYASÖ-Ruhsal (Psşik) Anksiyete alt ölçeği için 0.934 bulunmuştur. Madde çıkarılması ile ölçeğin tümünde iç tutarlılıkta önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Düzeltilmiş madde - toplam korelasyonları değerleri 0.466 - 0.792 arasında değişmiştir. Ölçeğin birlikte ve ayırt edici geçerliliği gösterilmiştir. KYASÖ'nün Türkçe formu, Türk toplumunda anksiyete şiddetini ölçen, klinik kullanım için uygun geçerli ve güvenilir bir ölçektir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete; ölçek; geçerlilik; güvenilirlik.

Abstract

Standardized scales are increasingly recommended to measure response when treating psychiatric disorders in routine clinical practice. The Clinically Useful Anxiety Outcome Scale (CUXOS) is a short self-report scale to evaluate the severity of anxiety quickly and optimally. In this study, validity and reliability of the CUXOS was investigated in a Turkish population. 155 patients with anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, and 132 participants with no history of psychiatric diagnosis were included in the study. As the assessment tools, the Turkish version of CUXOS, the State-Trait Anxiety Inventory, the Clinically Useful Depression Outcome Scale, the Clinical Global Impression Scale - Severity subscale were used. With FACTOR 10.8.04 software, explained variance, eigenvalues, loading factors and common factor variances were calculated. For the internal consistency, Cronbach α values, corrected itemtotal correlations and Cronbach α values of the extracted factors and the whole scale were calculated. MedCalc 17.2 software was used for these analyses. Cronbach α values were found to be 0.957 for CUXOS, 0.936 for CUXOS-Somatic subscale and 0.934 for CUXOS-Psychic subscale. No significant change in internal consistency was observed in the entire scale with the removal of the item. Adjusted item - total correlations values ranged from 0.466 to 0.792. Convergent and discriminant validity of the scale were demonstrated. Turkish version of CUXOS is a valid and reliable scale that measures the severity of anxiety and suitable for clinical use in Turkish population.

Keywords: Anxiety; scale; validity; reliability.

Correspondence:

Zekiye ÇELİKBAŞ - Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
e-mail: zekiye.celikbas@gop.edu.tr

Received 03.06.2020 Accepted 09.09.2020 Online published 11.09.2020

Celikbas Z, Batmaz S, Akpınar Aslan E, Validity and Reliability of the Turkish Version of the Clinically Useful Anxiety Outcome Scale, Osmangazi Journal of Medicine, 2021; Doi: 10.20515/otd.747600

1. Giriş

Panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, özgül fobiler ve ayrılma anksiyetesi bozukluğu gibi rahatsızlıkları kapsayan anksiyete bozuklukları en yaygın ruhsal bozukluklardandır ve sağlık hizmetlerinde hastalığa bağlı yükü artışı ile ilişkilidir. Büyük popülasyon temelli çalışmalara göre, nüfusun %33.7'si yaşamı boyunca en az bir anksiyete bozukluğundan etkilenmektedir (1).

Rutin klinik uygulamadaki psikiyatrik bozuklukları tedavi ederken yanıtı ölçmek için standardize edilmiş ölçekler giderek daha fazla önerilmektedir. Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği (KYASÖ), anksiyetenin şiddetini hızlı ve optimum düzeyde değerlendirmek için kullanılan kısa bir öz bildirim ölçeğidir (2). KYASÖ, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (3) ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM)'nda yer alan panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu tanı ölçütlerine dayanılarak geliştirilmiştir ve DSM 5'teki ölçütlerle de uyumludur (4,5). KYASÖ, anksiyete bozukluklarına özgül bir ölçek olmaktan ziyade genel ruhsal ve bedensel anksiyetenin ölçülmesine odaklanmıştır ve böylelikle anksiyete bozukluklarında olduğu kadar majör depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, bedensel belirti bozukluğu, bipolar bozukluklar, yeme bozuklukları gibi diğer bozukluklarda da görülebilen kaygının değerlendirilmesinde yararlıdır (2,6). Çoğu anksiyete ölçeği, tek bir anksiyete bozukluğunun belirtilerinin şiddetini ölçer veya yalnızca belirli anksiyete bozukluklarını değerlendirebilir (7,8,9). Buna karşılık, KYASÖ hem ruhsal, hem bedensel anksiyete şiddetini tanıdan bağımsız olarak ölçmek amacıyla tasarlanmıştır. Hastalığa özgü ölçekler sadece tanı alan hastalarda kullanılabilirken, genel anksiyete ölçümü anksiyete belirtileri olan herhangi bir hasta için yararlı olabilir (6). KYASÖ kontrol görüşmeleri sırasında süregelen anksiyete belirtilerini sistematik olarak değerlendirmek için de kullanılabilir (2).

Bu çalışmada Türk toplumunda KYASÖ'nün geçerlilik ve güvenilirliğinin tespiti amaçlanmıştır. Varsayımlarımız KYASÖ ve alt ölçek puanlarının hem klinisyen hem öz bildirime dayalı ölçek puanları ile pozitif korelasyon göstereceği, KYASÖ'nün anksiyete bozukluğu tanısı alan grubu sağlıklı popülasyondan ayırt edebileceği ve Türk toplumunda geçerli ve güvenilir bulunacağı şeklindedir.

2. Gereç ve Yöntemler

Katılımcılar

Araştırmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne Aralık 2018 – Mart 2019 tarihleri arasında ayaktan başvuran, 18 yaş üstü (35.68 ± 13.50 yıl), %68.6'sı kadın, %36.9'u evli, %24'ü 12 yıl veya daha üstü eğitim düzeyine sahip), DSM 5'e göre birincil tanısı anksiyete bozukluğu veya anksiyeteye yakından ilişkili bir bozukluk (obsesif kompulsif bozukluk veya travma sonrası stres bozukluğu) olan ($n = 155$, %54) ve halen veya geçmişte herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan ($n = 132$, %46) toplam 287 kişi alındı. Katılımcılar arasında yaygın anksiyete bozukluğu 63 (%40.6), panik bozukluk 37 (%23.9), obsesif kompulsif bozukluk 20 (%12.9), sosyal anksiyete bozukluğu 18 (%11.6) ve travma sonrası stres bozukluğu 17 (%11) kişide mevcuttu. Birincil tanısı nörogelişimsel bozukluklar, şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer bozukluklar, bipolar ve ilişkili bozukluklar, depresif bozukluklar ve nörobilişsel bozukluklar, psikotik veya katatonik özellik gösteren bir ruhsal bozukluk veya aktif özkıyım düşüncesi, planı, niyeti olduğunu beyan eden katılımcılar çalışmadan dışlandı. Kontrol grubundaki katılımcılar polikliniğe ayaktan başvuran hastaların yakınlarından oluşturuldu.

İşlem

Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılarla poliklinik odasında DSM 5 tanı ölçütlerini esas alan klinik görüşmeye dayalı tanısal

değerlendirme yapıldı (5). Bu değerlendirmeye göre katılımcılar Anksiyete Bozukluğu Grubu (AG) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (KG) olarak iki gruba ayrıldı. Katılımcıların demografik verileri hazırlanmış olan bir forma görüşmeci tarafından kaydedildi. Daha sonra tüm katılımcılara değerlendirme araçları rastgele bir sıra içerisinde verilerek kendi başlarına doldurabilecekleri sessiz bir odaya alındı. İhtiyaç duyan katılımcılara bu araçların doldurulmasında yardımcı olduğu. Tüm görüşmeler ortalama 25-40 dakika sürdü. Ölçüm araçları tamamlandıktan sonra klinisyen tarafından eksik veya hatalı doldurulan verilerin olup olmadığı kontrol edildi; varsa katılımcı ile birlikte eksiksiz olarak tekrar dolduruldu. Çalışma öncesinde tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çeviri Süreci

Çalışmada geçerlilik ve güvenilirliği araştırılan ölçekler için öncelikle bu ölçeklerin geliştiricisi ile e-posta ile temasa geçilerek çeviri izni alındı. Daha sonra iki araştırmacı tarafından ölçekler İngilizce'den Türkçe'ye çevrildi. Ölçeklerin özgün halinden habersiz olan bir diğer araştırmacı ve İngilizce dil eğitimi veren bir uzman tarafından ölçek maddeleri Türkçe'den İngilizce'ye geri çevrildi. Bu dört metin ile özgün ölçekler birbirleriyle karşılaştırılarak üzerinde uzlaşılan ölçek çevirileri elde edildi. Çeviriler, çalışmada kullanılmadan önce polikliniğe başvuran 20 hastaya verilerek doldurulmaları istendi ve anlaşılma zorlanılan maddelerin varlığı açısından değerlendirildi. Bu aşamada ölçek maddelerinde bir değişiklik yapılmaması ihtiyacı duyulmadı.

Değerlendirme Araçları

Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği (KYASÖ): Ölçeğin özgün formu (Clinically Useful Anxiety Outcome Scale, CUXOS) kişinin kendisinin doldurduğu 20 sorudan oluşmaktadır. Altı maddelik ruhsal anksiyete ve 14 maddelik bedensel anksiyete alt ölçeği

vardır. Ölçekte beşli Likert tipi puanlama kullanılmaktadır ve katılımcının son bir haftasını değerlendirilmektedir. Ölçeğin iç tutarlılığı için Cronbach α değeri 0.95 bulunmuştur. Ayrıca ölçeğin test-tekrar test korelasyonu 0.90 olarak hesaplanmıştır (2).

Durumluk - Sürekli Kaygı Ölçeği: Bu ölçek her biri 20 maddeden oluşan Durumluk Kaygı Ölçeği (DKÖ) ve Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ) isimli iki ölçekten oluşur (10). Ölçeklerden alınan yüksek puanlar, anksiyete düzeylerinin yüksek olduğunu gösterir. DKÖ için 41, SKÖ için 44 puanın klinik düzeyde önemli anksiyeteye işaret ettiği gösterilmiştir (11). Bu çalışmada ölçeklerin Türkçe versiyonları kullanılmıştır (12).

Klinikte Yararlı Depresyon Sonlanım Ölçeği (KYDSÖ): Toplam 18 maddeden oluşan, ilk 16 maddesi depresyonun farklı belirtilerinin şiddetini, son iki maddesi ise depresyon nedeniyle yaşam kalitesi ve işlevselliğin ne düzeyde etkilendiğini sorgulayan bir öz bildirim ölçeğidir (13). KYDSÖ'nün Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (14).

Klinik Global İzlenim Ölçeği – Şiddet Alt Ölçeği (KGİ-Ş): Klinisyenin kendi deneyimlerinden yola çıkarak karşısındaki kişide psikopatolojik bir durum saptamışsa onun şiddetini 1-7 arasındaki bir ölçekte puanladığı değerlendirme aracıdır (15). Bu çalışmada şiddet gruplandırılmaları sırasında 1-3 arasındaki puanlar hafif, 4 puan orta, 5-7 arasındaki puanlar ise şiddetli düzeyde anksiyete olarak ele alınmıştır. KGİ-Ş'nin Türkçe versiyonu kullanılmıştır (16).

İstatistiksel Analiz

FACTOR 10.8.04 yazılımı ile açıklayıcı faktör analizi için ölçekteki madde sayısı başına en az 5-10 katılımcı gerektiği ve en az 100-200 katılımcıya ihtiyaç olduğu hesaplandı (17). Faktör analizi sırasında, ordinal maddelerin tek değişkenli dağılımları asimetric olduğundan polikorik korelasyon tercih edildi (18). Çıkarılacak faktör sayısını belirlemede paralel analizden faydalanıldı (19). Faktörlerin çıkarılmasında ağırlıklandırılmamış en küçük kareler yöntemi, döndürme yöntemi olarak oblik

döndürme kullanıldı. Bütün hesaplamalar için yeniden örnekleme yöntemi ile %95 güvenilirlik aralığında yanlılığı düzeltilmiş güçlü analizler tercih edildi (20). Çıkarılan faktörlerin ve ölçeğin tamamının iç tutarlılığı için Cronbach α değerleri, düzeltilmiş madde – toplam korelasyonları (DMTK) ve madde silinirse Cronbach α değerleri (MSCA), açıklanan varyans, özdeğerler, maddelerin faktörlere yüklenme katsayıları ve ortak etken varyansları hesaplandı. Diğer analizler için MedCalc 17.2 yazılımı kullanıldı (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Ölçeklerin birlikte geçerliliği için Pearson korelasyon analizleri, korelasyon katsayıları arasında fark olup olmadığını tespit etmek için Steiger’in Z testi kullanıldı (21). Demografik verilerin dağılımı ve ölçek puanlarına göre grup

karşılaştırmalarında verinin türüne göre tek yönlü varyans analizi, bağımsız gruplarda t-testi veya ki-kare testlerinden faydalanıldı. Çoklu grup karşılaştırmaları için Bonferonni düzeltilmesi yapıldı.

3. Bulgular

Anksiyete Bozukluğu Tanısı Varlığına Göre Grup Karşılaştırmaları

Sosyodemografik özellikler açısından KG’deki katılımcılar daha gençti, daha fazla sayıda erkekten oluşuyordu, daha az evlenmişti ve eğitim düzeyleri görece daha düşüktü. Çalışmada kullanılan tüm ölçeklerde KG, AG’ye göre daha düşük puan almıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Anksiyete bozukluğu tanısının varlığına göre demografik özellikler ve değerlendirme araçları açısından grup karşılaştırmaları

	Tüm Grup (N = 287)	KG (n = 132)	AG (n = 155)	t / χ^2	P
Yaş (yıl)	35.68 (13.50)	27.20 (11.05)	42.02 (11.57)	-10.64	<0.001
Cinsiyet, kadın	197 (68.6)	81 (61.4)	116 (74.8)	6.01	0.014
Medeni durum, evli	106 (36.9)	24 (18.2)	82 (52.9)	36.90	<0.001
Eğitim düzeyi, 12 yıl ve üstü	69 (24)	24 (18.2)	45 (29)	4.60	0.032
KYDSÖ puanı	33.61 (14.68)	15.85 (7.89)	38.88 (11.81)	-12.42	<0.001
DKÖ puanı	40.88 (9.41)	36.35 (5.06)	44.74 (10.50)	-8.38	<0.001
SKÖ puanı	47.66 (6.31)	44.52 (3.59)	50.33 (6.88)	-5.81	<0.001
KGİ-Ş puanı	3.93 (0.77)	3.28 (0.96)	4.12 (0.58)	-7.28	<0.001
KYASÖ puanı	24.75 (20.99)	7.66 (5.62)	39.31 (18.11)	-19.30	<0.001
KYASÖ-R puanı	12.70 (9.53)	4.70 (3.60)	19.52 (7.49)	-20.77	<0.001
KYASÖ-B puanı	12.05 (12.42)	2.95 (2.92)	19.79 (12.17)	-15.52	<0.001

Sonuçlar ortalama (standart sapma) veya sıklık (yüzde) olarak verilmiştir. Bonferonni düzeltilmesi sonrası ölçekler açısından grup karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılık için $p < 0.006$ değeri kabul edilmiştir. KG, sağlıklı kontrol grubu; AG, anksiyete bozukluğu grubu; DKÖ, Durumluk Kaygı Ölçeği; SKÖ, Sürekli Kaygı Ölçeği; KGİ-Ş, Klinik Global İzlenim Ölçeği – Şiddet Alt Ölçeği; KYDSÖ, Klinikte Yararlı Depresyon Sonlanım Ölçeği; KYASÖ, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği; KYASÖ-R, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği – Ruhsal Anksiyete Alt Ölçeği; KYASÖ-B, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği – Bedensel Anksiyete Alt Ölçeği

Yapı Geçerliliği İncelemesi

Verilerin faktör analizi için uygunluğuna bakılan Kaiser-Meyer-Olkin testinin sonucu 0.96 saptandı. Bartlett küresellik istatistiği anlamlıydı ($\chi^2 = 5983.4$, $p = 0.0001$). Paralel analiz sonuçları iki faktör çıkarılmasının uygun olacağını gösterdi. Yapılan açıklayıcı faktör analizi sonucunda madde 9-14 birinci faktörü, madde 1-6 ikinci faktörü oluşturdu. Yedinci ve sekizinci maddelerin her iki faktöre de yüklendiği görüldü. Bu maddelerin içerik açısından gerginlik ve sınırlılık ile ilgili olduğu görüldüğünden Türkçe versiyonda bu

iki maddenin ikinci faktörde bırakılmasının daha uygun olacağı düşünüldü. Buna göre birinci faktör “Bedensel (Somatik) Anksiyete (KYASÖ-B)”, ikinci faktör “Ruhsal (Psikik) Anksiyete (KYASÖ-R)” olarak isimlendirildi. Maddelerin ilgili faktörlerine yüklenmeleri birinci faktörde 0.503-0.848, ikinci faktörde ise 0.386-0.989 aralığında değişti. Böylelikle hiçbir maddenin 0.300 yüklenme değerinin altında olmadığı görüldü. Birinci faktörün özdeğeri 11.05, ikinci faktörün 1.34 idi. Faktör analizi sonrasında kümülatif olarak

açıklanan varyans %61.96 (birinci faktör için değer %50'nin üzerinde olması nedeniyle %55.25, ikinci faktör için %6.71) idi. Bu yeterli bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Ölçek maddelerinin faktörlere yüklenmeleri, özdeğerler, ortak etken varyansları, açıklanan varyansların dağılımı, iç tutarlılıkları, düzeltilmiş madde-toplam korelasyonları ve madde silinirse Cronbach α değerleri

	F1 (Bedensel Anksiyete)	F2 (Ruhsal Anksiyete)	h^2	DMTK	MSCA
Madde 1	0.120	0.737	0.693	0.792	0.954
Madde 2	-0.088	0.989	0.853	0.788	0.954
Madde 3	-0.054	0.938	0.805	0.786	0.954
Madde 4	0.207	0.592	0.581	0.746	0.955
Madde 5	0.056	0.736	0.608	0.702	0.956
Madde 6	0.150	0.695	0.665	0.763	0.955
Madde 7	0.303	0.485	0.552	0.714	0.956
Madde 8	0.326	0.386	0.449	0.645	0.957
Madde 9	0.604	0.183	0.567	0.727	0.955
Madde 10	0.503	0.282	0.550	0.725	0.955
Madde 11	0.615	0.001	0.379	0.551	0.957
Madde 12	0.848	-0.071	0.631	0.749	0.955
Madde 13	0.798	0.038	0.685	0.782	0.955
Madde 14	0.640	0.077	0.491	0.628	0.957
Madde 15	0.511	-0.020	0.246	0.466	0.958
Madde 16	0.819	0.025	0.703	0.788	0.954
Madde 17	0.573	0.088	0.413	0.644	0.956
Madde 18	0.713	0.079	0.602	0.762	0.955
Madde 19	0.843	-0.063	0.633	0.760	0.955
Madde 20	0.784	-0.056	0.550	0.687	0.956
Özdeğer	11.05	1.34			
İç tutarlılık	0.936	0.934		0.957*	
Açıklanan varyans	55.25	6.71		61.96**	

* Tüm ölçek için iç tutarlılık, ** Tüm ölçek için açıklanan varyans. DMTK, düzeltilmiş madde toplam korelasyonları; MSCA, madde silinirse Cronbach α değerleri

Birlikte Geçerlilik İncelemeleri

KYASÖ, KYASÖ-R ve KYASÖ-B'nin demografik değişkenler, KGİ-Ş, DKÖ, SKÖ ve KYDSÖ ile korelasyon analizleri yapıldı. Klinisyen değerlendirmeleri (KGİ-Ş puanı) ve özbildirimlerle (DKÖ ve SKÖ puanları) ölçek puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Bu sonuçlar KYASÖ ve alt ölçeklerinin birlikte geçerliliğini

desteklemektedir. Ayrıca ölçeklerin depresyon puanları ile orta büyüklükte ve pozitif yönlü korele olduğu görüldü. Bu sonuç depresyon ve anksiyete belirtileri arasındaki örtüşmeyi ve farklı kategorik tanı grupları arasında dahi benzer semptomatolojinin mevcut olabileceğini hatırlatmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Ölçekler arasındaki korelasyon ilişkisinin sonuçları

	KYASÖ	KYASÖ-R	KYASÖ-B
Yaş	0.383**	0.383**	0.357**
Cinsiyet	-0.185**	-0.140*	-0.196**
Medeni durum	0.179**	0.171**	0.171**
Eğitim düzeyi	0.175**	0.139*	0.182**
DKÖ	0.723**	0.664**	0.713**
SKÖ	0.709**	0.658**	0.694**
KYDSÖ	0.498**	0.508**	0.418**
KGİ-Ş	0.436**	0.491**	0.399**
KYASÖ	1	0.943**	0.967**
KYASÖ-R	0.943**	1	0.826**
KYASÖ-B	0.967**	0.826**	1

Cinsiyet, Kadın = 0, Erkek = 1; medeni durum, Bekar, Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor = 0, Evli = 1; eğitim düzeyi, 12 yıldan az = 0, 12 yıl veya daha fazla = 1 olarak kodlanmıştır. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. DKÖ, Durumluk Kaygı Ölçeği; SKÖ, Sürekli Kaygı Ölçeği; KYDSÖ, Klinikte Yararlı Depresyon Sonlanım Ölçeği; KGI-Ş, Klinik Global İzlenim Ölçeği – Şiddet Alt Ölçeği; KYASÖ, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği; KYASÖ-R, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği – Ruhsal Anksiyete Alt Ölçeği; KYASÖ-B, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği – Bedensel Anksiyete Alt Ölçeği

Ayırt Edici Geçerlilik İncelemeleri

KYASÖ, KYASÖ-R ve KYASÖ-B'nin anksiyete bozukluğu tanısı alan ve almayan grupları ayırt edebildiğine dair sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir ($p < 0.001$). Klinisyenlerin yaptığı değerlendirmeye ve öz bildirime dayalı olarak saptanan anksiyete şiddetlerine göre gruplandırma yapıldığında KYASÖ ve alt

ölçeklerinin başarılı şekilde ayırt edicilik yaptığı ($p < 0.001$) saptanmıştır (Tablo 4).

Ayrıca KYASÖ ve alt ölçeklerinin DKÖ, SKÖ'de daha büyük olmak üzere, KYDSÖ ile olan korelasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5)

Tablo 4. Klinisyen değerlendirmesi ve öz bildirime göre şiddet gruplandırmalarının KYASÖ ve alt ölçekleri tarafından ayırt ediciliği

	KGI-Ş			F	DKÖ		t	SKÖ		t
	Hafif (n = 102)	Orta (n = 148)	Şiddetli (n = 37)		Klinik Olmayan Düzyey (n = 184)	Klinik Düzyey (n = 103)		Klinik Olmayan Düzyey (n = 101)	Klinik Düzyey (n = 186)	
KYASÖ	7.84 (8.98)	31.49 (18.83)	44.41 (20.83)	93.91*	16.79 (13.64)	38.97 (24.16)	-9.95*	11.69 (11.79)	31.84 (21.51)	-8.73*
KYASÖ-R	4.57 (4.79)	16.08 (8.17)	21.59 (8.35)	110.17*	9.31 (7.05)	18.77 (10.37)	-9.16*	6.80 (6.70)	15.91 (9.32)	-8.68*
KYASÖ-B	3.26 (4.84)	15.41 (11.78)	22.81 (14.46)	64.80*	7.48 (7.70)	20.20 (14.89)	-12.72*	4.89 (5.84)	15.94 (13.30)	-7.93*

* $p < 0.001$. DKÖ, Durumluk Kaygı Ölçeği; SKÖ, Sürekli Kaygı Ölçeği; KGI-Ş, Klinik Global İzlenim Ölçeği – Şiddet Alt Ölçeği; KYASÖ, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği; KYASÖ-R, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği – Ruhsal Anksiyete Alt Ölçeği; KYASÖ-B, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği – Bedensel Anksiyete Alt Ölçeği

Tablo 5. Depresyon ve anksiyete değerlendirme ölçekleri ile KYASÖ ve alt ölçekleri arasındaki korelasyonların farklılıklarının karşılaştırılması

	KYASÖ		KYASÖ-R		KYASÖ-B	
	Z	p	Z	p	Z	p
DKÖ-KYDSÖ	4.84	<0.001	3.19	0.001	6.01	<0.001
SKÖ-KYDSÖ	4.48	<0.001	3.06	0.001	5.53	<0.001

DKÖ, Durumluk Kaygı Ölçeği; SKÖ, Sürekli Kaygı Ölçeği; KYDSÖ, Klinikte Yararlı Depresyon Sonlanım Ölçeği; KYASÖ, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği; KYASÖ-R, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği – Ruhsal Anksiyete Alt Ölçeği; KYASÖ-B, Klinikte Yararlı Anksiyete Sonlanım Ölçeği – Bedensel Anksiyete Alt Ölçeği

Güvenilirlik İncelemeleri

KYASÖ'nün tamamı ve her iki alt ölçeği için iç tutarlılık yüksek bulunmuştur (Cronbach α değerleri KYASÖ için 0.957, KYASÖ-B için 0.936 ve KYASÖ-R için 0.934). Madde çıkarılması ile ölçeğin tümünde iç tutarlılıkta önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. DMTK değerleri 0.466 – 0.792 arasında değişmiştir. Bu sonuçlar, ölçeğin güvenilir olduğunu göstermektedir (Tablo 2).

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada KYASÖ'nün Türk toplumundaki geçerlilik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizlerin sonuçları, çalışmanın başlangıcındaki varsayımlarımızın hepsinin karşılandığını, KYASÖ'nün rutin klinik pratikte kullanılmak üzere önerilebilecek bir anksiyete derecelendirme ölçeği olabileceğini göstermiştir.

KYASÖ kendisini birçok açıdan mevcut ölçeklerden ayırır. Çoğu anksiyete derecelendirme ölçeği, özgül bir anksiyete bozukluğunun belirtilerini değerlendirir. Buna karşılık, KYASÖ ruhsal ve bedensel anksiyete şiddetini genel olarak ölçmektedir. Bu yaklaşımın avantaj ve dezavantajları vardır. Bozukluğa özgül ölçekler spesifik tanı alan hastalarda kullanılabilirken, genel anksiyete ölçümü herhangi bir psikiyatrik tanısı olan hastalar için de yararlı olabilir. Aynı şekilde, madde kullanımı, uyum bozukluğu ve bedensel belirti bozukluğu tanıları olan hastaların, teşhis edilebilir bir anksiyete bozukluğunun yokluğunda dahi ruhsal ve bedensel anksiyete derecelendirme ölçek maddelerinde genellikle yüksek puan aldığı bulunmuştur (2). Bu gibi durumlarda bozukluğa özgül ölçeklerin klinik uygulamada kullanılması zor olabilir. Çünkü birden fazla tanısı olan hastaların her bir tanıya özgül ölçekleri tamamlamaları gerekecektir. Anksiyete şiddetini ölçen başka ölçekler olsa da, uygulanmalarındaki zorluk veya telif hakkı sebebiyle rutin klinik uygulamada kullanılmaları daha az tercih sebebi olabilir (22,23). KYASÖ, KYDSÖ gibi kısa, kolay

puanlanan ve klinisyenler tarafından ücretsiz olarak kullanılabilen bir ölçektir (2,24).

Yapı geçerliliğini incelemek için yapılan açıklayıcı faktör analizlerinde tüm sonuçlar KYASÖ'nün geçerliliğini doğrulamıştır. Ancak özgün ölçekten farklı olarak KYASÖ'nün Türkçe versiyonun da gerginlik ve sınırlılıkla ilgili maddelerin ruhsal anksiyete alt ölçeğinde daha kuvvetli bir yüklenme göstermiştir. Bunda gerginlik ve sınırlılığın ruhsal belirti olarak yorumlanması, ayrıca toplumlar arasındaki kültürel farklılıkların rolü olabilir. Madde içeriklerinden ve istatistiksel sonuçlardan yola çıkarak bu maddelerin özgün ölçekte olduğundan farklı olarak ruhsal anksiyete alt ölçeğinde bırakılmasına karar verilmiştir. Diğer ölçek maddelerinin özgün ölçekteki faktör yüklenmeleri aynen korunmuştur (2). Öte yandan ölçeğin iki faktörlü yapısı doğrulanmış olmakla birlikte faktörlerin özdeğerleri arasındaki yaklaşık on katlık fark tek faktörlü bir yapının da düşünülmesi gerekebileceğini akla getirmektedir. Aslında bu tek faktörlü yapı önermesinin özgül bir anksiyete bozukluğunun şiddetini derecelendirmek için geliştirilmekten ziyade genel bir anksiyete durumunu tespit etmeye dönük olan KYASÖ için daha kabul edilebilir bir sonuç olabileceği düşünülmektedir. Ruhsal ya da bedensel anksiyetenin şiddetini tanıdan bağımsız olarak değerlendirdiğimizde tek bir anksiyete şiddeti derecelendirmesi daha anlamlı sonuçlar verecektir.

Ölçeklerin birlikte geçerlilik analizi sonuçlarına bakıldığında, anksiyetenin şiddetinin hem klinisyen değerlendirmesi, hem de öz bildirime dayalı değerlendirmelerin orta büyüklükte korele olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ölçeğin birlikte geçerliliğini desteklemektedir ve özgün çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir (2). Öte yandan depresyonun şiddeti ile olan orta büyüklükteki korelasyon ve kimi demografik etmenlerle gözlenen korelasyonlar KYASÖ'nün geçerliliği ile ilgili ek bilgiler vermektedir. Depresyon ve anksiyete belirtileri arasında sık

gözlenen örtüşme ve her iki durumun sıklıkla birbirlerine eşlik ediyor olmaları orta büyüklükteki korelasyonu açıklayabilir. Depresyon ölçekleriyle olan benzer bir korelasyon düzeyi özgün geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında da bildirilmiştir (2). Alanyazındaki verilerden yola çıkılarak anksiyete ile yaş (25,26), cinsiyet (27,28) medeni durum (29,30) ve eğitim düzeyi (31,32) arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmalar ile mevcut sonuçların kısmen örtüştüğü görülmüştür. Örtüşmeyen sonuçlar özellikle kültürel farklılıklar, örneklemin yaş aralığı ve geriyatrik popülasyona özgül bir değerlendirmenin yapılmamış olması ile açıklanabilir.

KYASÖ'nün özgün çalışmasında iç tutarlılık güvenilirlik katsayısı ölçeğin bütününde ve alt ölçeklerde yüksek (sırasıyla KYASÖ, KYASÖ-B ve KYASÖ-R için Cronbach $\alpha = 0.95$, 0.93 ve 0.90) bulunmuştur (2). KYASÖ'nün Türkçe formunda ise iç tutarlılık güvenilirlik katsayısı Cronbach $\alpha = 0.957$ bulundu. KYASÖ-B ve KYDSÖ-R için hesaplanan iç tutarlılık katsayıları da beklendiği şekilde yüksek ve özgün ölçek için hesaplanan değerlere yakındı (sırasıyla 0.936

ve 0.934). Böylelikle ölçeklerin güvenilirliği doğrulanmış oldu.

Klinik uygulamada spesifik tanı grupları dışında anksiyete semptom şiddetini ölçen, kısa sürede uygulanabilen bir ölçeğin geçerli ve güvenilir bulunması çalışmanın güçlü yönleri arasındadır. Öte yandan tanı görüşmelerinin rutin klinik değerlendirmelere dayanması ve yapılandırılmış görüşmeler uygulanmaması, test–tekrar test güvenilirlik analizlerinin yapılmamış olması çalışmanın kısıtlılıklardandır.

5. Sonuç

KYASÖ'nün Türk toplumundaki bu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, bazı kısıtlılıklarına rağmen, ölçeğin klinikte kullanım için uygun olduğunu göstermiştir. Gelecekteki çalışmalar, semptom şiddetini gösteren puan aralıklarını tespit etmek ve doğrulamak için KYASÖ'nün klinisyen tarafından değerlendirilen bir ölçüm aracıyla semptom şiddeti ölçümünü karşılaştırmalıdır. Ayrıca farklı demografik ve klinik özellikleri olan hasta gruplarında ölçeğin kullanılabilirliğinin tekrarlanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17:327-35.
2. Zimmerman M, Chelminski I, Young D, et al. A clinically useful anxiety outcome scale. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:534-42.
3. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32:50–5.
4. Zimmerman M, Chelminski I, Young D, et al. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 mixed features specifier of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2014;168:357-62.
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (2013), 5th ed. Arlington, VA: *American Psychiatric Association.*
6. Jeon SW, Han C, Ko YH et al. A Korean validation study of the Clinically Useful Anxiety Outcome Scale: Comorbidity and differentiation of anxiety and depressive disorders. *PLoS One.* 2017;12:e0179247.
7. Davidson JR, Miner CM, De Veugh-Geiss J, et al. The Brief Social Phobia Scale: a psychometric evaluation. *Psychol Med.* 1997;27:161–6.
8. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther.* 1990;28:487–95.
9. Shear MK, Brown TA, Barlow DH, et al. Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1571–5.
10. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, et al. (1983), Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: *Consulting Psychologists Press.*
11. Ercan I, Hafizoglu S, Ozkaya G, et al. Examining cut-off values for the state-trait

- anxiety inventory. *Argent Clin Psic.* 2015; 20:144-8.
12. Öner N, Le Compte A. (1983). Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları.
 13. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Using a self-report depression scale to identify remission in depressed outpatients. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1911-3.
 14. Çelikbaş Z, Batmaz S, Yüncü ÖA, et al. Assessing depression with anxious distress and mixed features: The validity and reliability of the Turkish version of the clinically useful depression outcome scale. *J Clin Psy.* 2020;23: 43-55.
 15. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, Md; NIMH, 1976;76-338.
 16. Aydemir Ö, Köroğlu E. (2017). Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. *Hekimler Yayın Birliği.*
 17. Lorenzo-Seva U, Ferrando PJ. FACTOR: a computer program to fit the exploratory factor analysis model. *Behav Res Methods.* 2006; 38:88-91.
 18. Muthén B, Kaplan D. A comparison of some methodologies for the factor analysis of non-normal likert variables. *Brit J Math Stat Psy.* 1985;38:171-89.
 19. Timmerman ME, Lorenzo-Seva U. Dimensionality assessment of ordered polytomous items with parallel analysis. *Psychol. Methods.* 2011;16:209-20.
 20. Lambert ZV, Wildt AR, Durand RM. Approximating confidence intervals for factor loadings. *Multivariate Behav Res.* 1991;26:421-34.
 21. Steiger JH. Tests for comparing elements of a correlation matrix. *Psychol Bull.* 1980;87:245–51.
 22. Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics.* 1971;12:371–9.
 23. Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:893–7.
 24. Zimmerman M, Chelminski I, McGlinchey JB, et al. A clinically useful depression outcome scale. *Compr Psychiatry.* 2008;49:131–40.
 25. Brenes GA, Knudson M, McCall WV, et al. Age and racial differences in the presentation and treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *J. Anxiety Disord.* 2008;22:1128-36.
 26. Brenes GA. Age differences in the presentation of anxiety. *Aging Ment Health.* 2006;10:298-302.
 27. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, et al. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res.* 2011;45:1027-35.
 28. Christiansen DM. (2015). Examining sex and gender differences in anxiety disorders. A fresh look at anxiety disorders: *InTechOpen.*
 29. Ta VP, Gesselman AN, Perry BL, et al. Stress of singlehood: Marital status, domain-specific stress, and anxiety in a national US sample. *J Soc Clin Psychol.* 2017;36:461-85.
 30. Scott KM, Wells JE, Angermeyer M, et al. Gender and the relationship between marital status and first onset of mood, anxiety and substance use disorders. *Psychol. Med.* 2010; 40:1495-505.
 31. Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, et al. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Soc. Sci. Med.* 2008;66:1334-45.
 32. Karg RS, Bose J, Batts KR, et al. Past Year Mental Disorders among Adults in the United States: Results from the 2008–2012 Mental Health Surveillance Study. In: *CBHSQ Data Review.* Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US). 2012:1-19.

Multipl Sklerozda Primer Baş ağrısı Sıklığı

The Frequency of Primary Headache in MS Patients

Musa Öztürk, Mesude Tütüncü, Rabia Gökçen Gözübatık Çelik, Selma Topaloğlu Tuac, Fulya Başoğlu Köseahmet, Aysun Soysal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Multiple skleroz (MS) ve primer baş ağrıları genç erişkinde yaşam kalitesini en çok etkileyen nörolojik hastalıklardandır. Çalışmamızda MS hastalarının primer baş ağrı sıklığını, tiplerini araştırarak uygun tedavi seçeneklerine ışık tutmayı, hastaların yaşam kalitelerini yükseltmeyi ve baş ağrısının hastalık modifiye edici tedavi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya hastanemiz MS polikliniğinde takip edilen kesin Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS) tanılı 258 hasta dahil edildi. Baş ağrısı tanı kriterleri doğrultusunda hazırlanan 'Baş ağrısı Formu' ile hastalar sorgulandı. Baş ağrısı oranları, hastaların sosyodemografik özellikleri, baş ağrısının ataklarla, tedaviyle ilişkileri incelendi. Veriler IBM SPSS V18 ile analiz edildi. 153 (%59,3)'ünde baş ağrısı saptanan 258 MS hastasının ortalama yaşı 38,03±11,23 yıl (min-max: 18-66 yıl), kadınlarda 36,20±13,80 yıl (min-max: 18-64 yıl), erkeklerde 39,08±14,12 (min-max: 19-66 yıl) idi. Hastaların % 61,60'sı gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), % 35,94'ü migren, %1,81'inevraljiform ağrı ve %0,65'i küme tipi baş ağrısı tanısı aldı. 55 migren hastasında % 30,9 oranında auralı migren (en sık vizüel-aura) mevcut olup, bu oran MS u olmayan migrenlilerde aura görülme sıklığına göre çok yüksekti. Baş ağrısı olan hastaların çoğu kadın cinsiyette (%79,7) ve daha genç yaşta idi (p<0.001). 153 hastamızın %22,9'sinde MS tanısından sonra baş ağrısı olumsuz yönde etkilenmişti; bunların %57,1'inde baş ağrısı sıklığında, %51,63'ünde şiddetinde artış mevcuttu. Hastalık süresi ile baş ağrısı varlığı açısından bir ilişki izlenmedi (p>0.05). Kullanılan uzun dönem hastalık modifiye edici ilaçlar ile hastaların baş ağrısında %28,23 oranında kötüleşme saptanmış olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Primer baş ağrısının MS hastalarında yüksek oranda görüldüğü tanı ve tetkiklerin planlanmasında göz önüne alınmalı, gereksiz incelemelerden kaçınılmalıdır. Sonuçta MS tedavisinin yanında baş ağrısının uygun tanı ve tedavisi ile hastaların yaşamlarının daha kaliteli hale gelmesini beklemekteyiz.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, gerilim tipi baş ağrısı, migren, hastalık modifiye edici tedavi

Abstract

Multiple sclerosis (MS) and primary headaches are the neurological diseases that most affect the quality of life in young adults. In our study, we aimed to investigate the primary headache frequency, types of MS patients, to shed light on appropriate treatment options, to improve the quality of life of patients and to investigate the relationship between headache and disease modifying drug (DMD). The study included 258 patients with definitive Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) followed up in the MS outpatient clinic of our hospital. Patients were questioned with the 'Headache Form' prepared in line with the headache diagnostic criteria. Headache rates, sociodemographic characteristics of patients, the relationship of headache with attacks and treatment were examined. The data were analysed with IBM SPSS V18. The mean age of 258 MS patients with 153 (59.3%) headache was 38.03 ± 11.23 years (min-max: 18-66 years), 36.20 ± 13.80 years in women (min-max: 18-64 years), 39.08 ± 14.12 (min-max: 19-66 years) in men. 61.60% of the patients were diagnosed with tension headache (GTBA), 35.94% of migraine, 1.81% of neuralgiform pain and 0.65% of cluster headache. Of the 55 migraine patients, 30.9% were higher than the normal population, with migraine with aura (most often visual-aura). Most of the patients with headache were female (79.7%) and younger (p < 0.001). Headache was adversely affected after MS diagnosis in 22.9% of 153 patients; There was an increase in headache frequency in 57.1% and severity in 51.6%. There was no relationship between the duration of the disease and the presence of headache (p > 0.05). With the long-term disease-modifying drugs used, 28.23% worsening was observed in the patients' headache, which was not statistically significant (p > 0.05). Primary headache should be taken into consideration in the planning of diagnosis and tests in MS patients, and unnecessary examinations should be avoided. In conclusion, we expect patients to have better quality of life with appropriate diagnosis and treatment of headache in addition to MS treatment.

Keywords: multiple sclerosis, tension type headache, migraine, disease modifying drug

Correspondence:

Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
e-mail: gokcen3@hotmail.com

Received 10.08.2020 Accepted 14.09.2020 Online published 15.09.2020

Cite this article as:

Öztürk M, Tütüncü M, Gözübatık Çelik RG, Topaloğlu Tuac S, Başoğlu F, Soysal A. The Frequency of Primary Headache in MS Patients, Osmangazi Journal of Medicine, 2021 Doi: 10.20515/otd.778605

1. Giriş

Multipl skleroz (MS), genç yetişkinleri etkileyen ataklarla seyreden, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı otoimmün, kronik demiyelinizan bir hastalıktır. Sinir sistemindeki tutulum yerine göre motor, duysal, bilişsel, görsel vb. olmak üzere birçok farklı semptomla kliniği prezente olur(1).

Uluslararası Başağrısı Birliği başağrılarını primer, sekonder ve kranyal sinirlerin ağrılı lezyonları ve diğer yüz ağrıları olarak üç grupta sınıflandırmıştır. Bilinen bir etyolojiye bağlı olmaksızın başağrısı varlığı primer başağrısı olarak sınıflanır (2). Gerilim tip başağrısı (GTBA) ve migren dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen primer baş ağrısı tipleridir. Genel popülasyonda primer başağrısı prevalansları çalışmaların metodolojik farklılığına bağlı olarak GTBA'da %30-70, migren başağrısında % 10-18, küme başağrısında %0,1, diğer primer başağrılarında ise % 1-2,5 bulunmuştur (3).

MS hastalarında primer başağrılarında migren ve GTBA normal popülasyona göre daha yüksek görülmekte olup bunun patofizyolojisinde çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. GTBA için santral faktörlerin rol oynadığı hipotez edilmiştir. Migren için ise çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlar; atakların trigeminovasküler yollarla tetiklenmesi, beyinde ağrı bölgelerinde lezyon yükü fazlalığı veya lezyonlardaki enflamatuar hücrelerin meninks irrtiasyonuna bağlı oluşması şeklinde özetlenebilir. (4,5,6).

Multipl skleroz hastalarında baş ağrısı prevalansı için literatürde tek bir oran bulunmamaktadır. MS'de GTBA prevalansı %12,2-%64,0 iken, migren için bu oranlar %20- %69 arasındadır (7,8,9). Bu durumun çalışmalaradaki metodolojik farklılıklardan olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda MS hastalarımızda başağrısı oranını, tiplerini, ayrıca hastalık ve tedavi ile ilişkisini araştırmayı planladık. Bu bilgilerin MS hastalarımızda birlikte seyredecek başağrısı tiplerinin tanı ve tedavisinde

yardımcı olacağı ve yaşam kalitelerini yükselteceğini düşünmekteyiz.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya hastanemizde 2016-2017 yılları arasında MS polikliniğimize başvuran McDonald 2010 tanı kriterlerince kesin Relapsing Remitting MS tanısı alan (RRMS) 258 hasta gönüllülük esasına göre dahil edildi(10).

Araştırmacılar tarafından sorgu formu olarak uluslararası baş ağrısı tanı kriterleri doğrultusunda oluşturulan 'Baş ağrısı Formu' kullanıldı (2). Bu formun ilk bölümünde katılımcının sosyo-demografik özellikleri, özgeçmiş ve aile öyküsü özellikleri yer alırken, ikinci bölümü, baş ağrısının özelliklerini(karakteri, süresi, sıklığı, şiddeti, günlük seyri, uykuyla olan ilişkisi, lokalizasyonu, ek semptomların varlığı, aura varlığı ve tetikleyici faktörler) ve öyküsünü içeriyordu. Başağrısının MS tanısı öncesi ve sonrasındaki özellikleri, MS atağı sırasındaki varlığı, tedavi sırasındaki değişiklikler ve MS hastalığının öyküsü (hastalık süresi, özürüllük ölçeği-Expanded Disability Status Scale-EDSS, tanı sırasında yapılan tetkikler,MS tedavisi,klinik bulguları) ayrıca bu çalışma için hazırlanan forma kaydedildi.

Çalışmaya alınan ve başağrısı olan tüm hastaların Uluslararası Baş ağrısı Tanı Kriterleri göz önüne alınarak baş ağrısı tipi belirlendi. Hastaların başağrısı oranları, MS öncesi ve sonrası başağrısı özellikleri, tedaviye bağlı değişiklikler belirlenerek sonuçlar literatür eşliğinde tartışıldı.

İstatistik Değerlendirmesi

Veriler IBM SPSS V18 ile analiz edildi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İkili gruba göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım veriler için Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İlgili kurumdan 01.04.2014 tarihinde ve 384 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

3. Bulgular ve Analizler

Çalışmaya kesin RRMS tanısı almış toplam 258 hasta dahil edildi. Hastaların 184'ü (%70) kadın 74(%30)'ü erkek olup ortalama yaş sırasıyla 38,03±11,23 yıl (min-max: 18-66

yıl), 36,20±13,80 yıl (min-max: 18-64yıl), 39,08±14,12(min-max:19-66yıl) idi.

258 MS hastasının 153'ünde (%59,3) baş ağrısı saptandı. Baş ağrısı olan hastaların (%79,7) kadın, % 20,3 ü erkek idi ve bunlarda ortalama yaş sırasıyla 34,20±10,33 yıl (min-max:18-60); 35,90±9,91 (min-max:18-63yıl)dı(Tablo 1).

Tablo 1. Baş ağrısı olan ve olmayan grubun demografik verileri

	Baş ağrısı olan			Baş ağrısı olmayan		
	n	%	Ortalama yaş	n	%	Ortalama yaş
Kadın	122	79,7	34,20±10,33	62	59	38,67±7,93
Erkek	31	20,3	35,90±9,91	43	41	39,03±6,92
Toplam	153	59,3	35,37 ±9,70	105	40,7	39,15±18,61

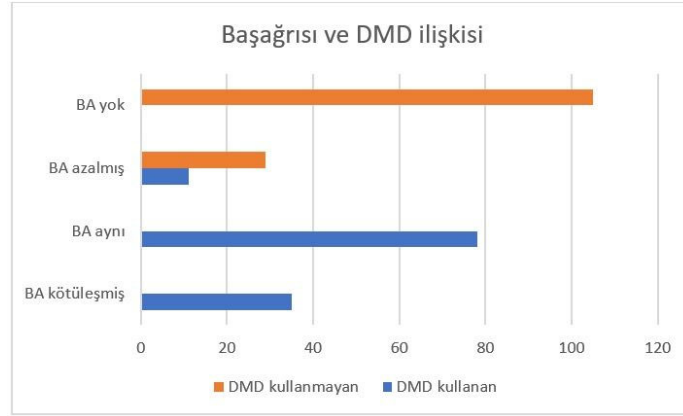
Baş ağrısı tiplerine bakıldığında hastaların %61,60'si GTBA (n:94), % 35,94'ü migren (n:55) ve %1,81 (n:3) trigeminal nevralji, %0,65(n:1) küme baş ağrısı tanısı aldı.(Grafik 1) Migren tanısı alan hastalarımızın %30,9'u aura tarif etmekteydi. Aura tipleri detaylandırıldığında hastaların %73'ü (n:23)

vizüel aura, %20'si (n:6) karıncalanma/uyuşma şeklinde sensöryel aura tariflerken %7'sinde ise ağrı öncesinde baş dönmesi yaşadığını bildirdi. Motor kayıp şeklinde (hemiparezi/hemipleji) aura hiçbir hastada gözlenmedi.



Hastaların MS tanısı öncesi ve sonrası baş ağrıları değerlendirildi. Baş ağrısı olan 153 hastanın %51'inde (n:78) MS tanısı sonrası baş ağrısı şiddet veya sıklığında değişme olmamış, %26,1'inde (n:40) azalma olmuştu.

Kalan %22,9'unda (n:35) ise MS tanısından sonra baş ağrısının olumsuz etkilenmiş sıklık (%57,1) ve şiddetinin (%51,6) artmıştı ve bu hastaların hepsi DMD tedavisi altındaydı (Grafik 2).



Hastaların MS tedavileri incelendiğinde, 258 MS hastasının 124'ü uzun süreli hastalık modifiye edici tedavi (DMD) kullanmaktaydı. 124 hastanın 76'sı interferonlar, 28'i glatiramer asetat, 20'si diğer MS tedavileri (fingolimod, azatiopurin) altındaydı. MS tedavi öncesi ve sonrası baş ağrısı sorgulandığında, %62,90(n:78)'ünde tedavi ile baş ağrısı ilişkisiz iken; %28,23'sinde(n:35) tedavi sonrası baş ağrısının kötüleştiği, %8,87'sinde (n:11) ise baş ağrısının azaldığı gözlemlendi.

MS tedavileri ile baş ağrısı varlığı detaylandırıldığında, DMD kullanan hastaların (n:124) hepsinde baş ağrısı olup, 37'sinde ağrı kötüleşmişti. Bu 124 hastadan sadece 2'si interferon beta 1 a kullanmaya başladıktan sonra yeni baş ağrısı yaşadıklarını tarif ettiler. DMD kullanmayan 134 hastanın 29'unda baş ağrısı mevcuttu ve bu hastaların hiçbirinde ağrıda kötüleşme mevcut değildi. DMD kullanımı ve baş ağrısı varlığı açısından sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.07).

Uzun dönem modifiye edici tedavi çeşitleri ile baş ağrısı tipi arasındaki ilişki incelendi. İnterferon kullanan 76 MS hastasının 43'ünde (%56,5), glatiramer asetat kullanan 28 hastanın 17'sinde (%60,7) ve oral tedavi kullanan 20 hastanın 12'sinde (%60) GTBA izlendi. İnterferon kullanan bir hasta küme tipi baş ağrısı tanısı alırken, diğer hastaların hepsi migrendi. Baş ağrısı tipi ve DMD çeşidi arasında da anlamlılık gösteren bir sonuca ulaşılmadı (p>0.05).

Hastalar baş ağrısı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı, sosyo-demografik özellikleri

açısından karşılaştırıldı. Sonuçlarda baş ağrısı olan MS hastaları olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha genç yaşta ydı(p<0.01). Ayrıca baş ağrısı olan grupta kadın hastalar anlamlı şekilde daha yüksekti(p<0.01). Ortalama hastalık süresi 5,26± 3,12 yıl (min-max:1 ay-8 yıl) olarak hesaplandı. (Tablo 1)Hastalık süresi açısından iki grup arasında fark izlenmedi (p>0.05). Bu parameter dışında anlamlılığa ulaşan başka bir farklılık (cinsiyet, mesleki durum) gözlenmedi(p>0.05).

4. Tartışma

Baş ağrısı prevelans çalışmalarında online, yüz-yüze veya anket formu doldurma veya life time/one year gibi metodolojik farklılıklar nedeniyle %15-95 gibi değişik oranlar bulunmuştur. Yüzyedi baş ağrısı çalışmasının yer aldığı metaanalizde, genel popülasyondaki baş ağrısı ortalama %47 olduğu, bunların %42'sinin gerilim tipi baş ağrısı, %11'nin işe migren tipi olduğu ve özellikle kadınların daha yüksek (%73) oranda baş ağrısı yaşadığı tespit edilmiştir(3). Türkiye de baş ağrısı prevelans çalışmasında rekurent baş ağrısı oranı % 44,6 bulunmuş olup kadınlarda %48,8 sıklığında saptanmıştır. Ayrıca rekürren baş ağrısı hastalarının % 5,1'i gerilim tipi, %16,4 ise migren tipi baş ağrısı tanısı almışlardır (11).

Multipl skleroz hastalarında ise baş ağrısı oranı normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda olduğu bunun MS beyin lezyonları, hastalık yükü ve/veya klinik gidiş ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Möhrke ve arkadaşları 2013 yılında MS hastalarında baş ağrısı sıklığını incelediği çalışmasında MS'de baş ağrısı oranının %55,4 olduğu ve daha çok

RRMS ve klinik izole sendrom tanılı olanların baş ağrısı yaşadığını saptamışlardır. Yine yüzyüze yapılan diğer çalışmalarda da benzer oranlar bildirilmiştir: Örneğin D'Amico ve arkadaşlarının 137 MS'lide baş ağrısı sıklığı çalışmasında %57,7 ve Nicoletti ve ark'nın İtalya'daki 155 MS hastasında yaptığı çalışmasında ise bu oranı %57,4 olarak bulmuşlardır (8,9,12,13,14).

Ancak, literatürde düşük oranlarda bildirilmiştir. Örneğin Yetimaller ve ark'nın çalışmasında farklı prezentasyonla kliniğe başvuran 27 MS hastasında baş ağrı sıklığının %28,5; Boneschive ark'nın online formlarla 675 MS'liye ulaştığı çalışmalarında baş ağrısının %35,5; ve yine Pöllman ve ark'nın enjektabl tedaviler kullanan 167 MS hastasındaki araştırmasında baş ağrısı sıklığının %40 olduğu bildirilmiştir (15,16,17). Bu çalışmalardan ilkinde sayı azlığı, ikincisinde online çalışma olması, üçüncüsünde ise MS hastalarının farklı bir bölümünün çalışmaya alınması çalışmaların kısıtlılığı olarak görülmektedir.

Ülkemizde 100 MS hastasıyla yapılan ağrı çalışmasında (82'si RRMS) baş ağrısı %47 oranında saptanmıştır (18).Çalışmamızda da MS hastalarında baş ağrısı %59,3 oranında olup populasyon çalışmalarımıza göre bizde de daha yüksek izlendiği gözlenmiştir. Etiyopatogenezi hala bilinmemekle birlikte RRMS hastalarında baş ağrısının sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir. Çalışmamız sadece RRMS hastasını kapsamı nedeniyle, baş ağrısı sıklığının ülkemizde yapılan diğer çalışmaya göre daha yüksek, ancak literatürdeki RRMS tanısı hastalarıyla yapılan çalışmalardaki oran ile uyumlu olduğu gözükmemektedir.

Literatürde, MS hastalarında baş ağrısının cinsiyet farkı gözetildiği, kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (14,16). Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup kadın MS' lilerin daha fazla baş ağrısı yaşadığını göstermiştir(%79,7 ve p<0.001).

MS'de en sık görülen primer baş ağrı tipleri GTBA ve migrendir. Literatürde MS'de en sık görülen primer baş ağrısı konusunda da tek bir görüş bulunmamakla birlikte genel eğilim

GTBA' sının daha yüksek olduğu şeklindedir(8,14,19). Bizim çalışmamızda da % 60,78 ile en sık GTBA baş ağrısı gözlenmiştir.Bu da yeni eklenen hastalık yükü ve MS hastalığının bilinmeyen gidişinin kişide yarattığı stresi sonucu ortaya çıkan, beklenen bir sonuç olmalıdır.

2010 yılında 200 MS'liye online form doldurtularak yapılan bir Amerika çalışmasında baş ağrısı olan ve olmayan grupta lezyon yüklerinin benzer olduğu ve migren ataklarında da bir farklılık olmadığı ileri sürülmüştür (20). Ancak bu çalışma online olup güvenilirliği kısıtlıdır.

Migren ve MS birlikteliğini açıklamak adına manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmada migreni ve MS tanısı olan hastalarda, sadece migreni olan ve sadece MS'i olan gruba göre periaquaduktal bölgede daha fazla lezyon yükü olduğu saptanmış, bu bölgenin anti nosiseptif kontrolde rol oynadığı bildirilmiştir(12). MS'de migren sıklığı normal popülasyona oranla bizde de yüksek izlenmiştir. Ancak çalışmamızda MRG yükü incelenmesi yapılmamıştır.

Populasyon çalışmalarında migren hastalarının %5-10'unda aura olduğu belirtilmiştir. Kister ve arkadaşlarının 2010 yılında MS hastasında yaptıkları çalışmalarında migrenlilerde aura oranı %36 olarak bulunmuş ve bu auraların % 44,1'ini vizüel, %38,2'sinin vizüel/sensöryel olduğu bildirilmiştir(21). Çalışmamızda, genel popülasyondan yüksek oranda (%30,9) aura gözlenmiş bunların en sık vizüel (%73) ikinci sıklıkta sensöryel %20 olduğu tespit edilmiş olup Kister ve ark'nın çalışması ile metodolojik farklılık nedeniyle aura tipi oranları farklı bulunmuştur.

MS hastalarında başağrısı tipi ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda; kadın cinsiyet ve genç yaşın hem migren hem GTBA da daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (4,16).

Çalışmamızda baş ağrısı olan MS'lilerin, baş ağrısı olmayan gruba göre daha genç yaşta olduğu ve kadınların daha fazla risk taşıdığı gözlenmiştir(p<0.001)(Tablo 1). Bu da bize yoğun poliklinik şartlarına rağmen özellikle

genç ve kadın MS hastalarında başağrısı sorgulamasına önem vermemiz gerektiğini göstermektedir.

MS hastalarında hastalık süresi ile başağrısı oranı arasında ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (4,8,14,16). Çalışmamızda da hastalarımızda hem hastalık süresi ile başağrısı oranı hem de başağrısı olan ve olmayanlar ile hastalık süreleri arasındaki farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0.05$).

MS tanısı öncesi ve sonrası, DMD kullanan ve kullanmayan tüm hastalarda yeni başağrısı varlığı sorgulandığında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir sonuca varılmamıştır. Ancak MS tanısı sonrasında %22,9 hastada var olan başağrısının kötüleştiği tespit edilmiştir. Bunun yeni hastalık yükünün ve sürekli ilaç kullanmayı kabul etme ya da etmemenin kişilerde oluşturduğu anksiyete ve stresin değişen ciddiyetine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde 82'si RRMS içeren 100 MS hastasında yapılan çalışmada DMD kaynaklı baş ağrısı %2 olarak bulunmuştur (18). Bizde de sadece iki hastada (%1,6) DMD sonrası yeni başağrısı saptandı. İki çalışmanın verilerine göre ülkemizde DMD'ye bağlı ilaç yan etkisi olarak yeni başağrısı oranını % 1,6-2,0 civarında olduğunu söyleyebiliriz.

Literatürde multipl sklerozda kullanılan modifiye edici tedavilerin başağrısına neden olduğu veya olan baş ağrısını kötüleştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Vacca ve ark.nın 2007'de tedavi-baş ağrısı ilişkisini araştırdığı çalışmasında, interferon tedavisi sonrası baş ağrısı şiddetinin %14 oranında arttığını tespit etmişlerdir (22). İnterferonların azatiopurin ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da interferon kullananların daha yüksek oranda baş ağrısı şikayeti olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %72, %54) (23). Randomize prospektif yapılan Pöllman ve ark.'nın çalışmasında da, interferon kullanan hastaların % 30'unda ve GA kullanan hastaların % 6'sında baş ağrısının şiddetinin arttığı bildirilmiştir (24). Tedavi öncesi ve sonrası hastalarımızın baş ağrıları

sorgulandığında %62,90'unda baş ağrılarında bir farklılık gözlenmezken; %28,23'ünde sıklık ve şiddette artış tespit edilmiş, % 8,87'si ise tedavi sonrası baş ağrılarının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Baş ağrısı ilaç yan etkileri içinde çok yaygın başlığında yer almaktadır. Yeni başlangıçtaki % 2 gibi düşük oran, özellikle enjektabl DMD kullanan hastaların diğer yan etkiler nedeniyle ciddi olmayan yeni baş ağrısını ifade etmemeleri ile açıklanabilir. Ayrıca her iki MS hastasından birinde olan baş ağrısının % 28,23 gibi yüksek oranda kötüleşme göstermesi; kişinin hastalığa karşı gösterdiği tepki ve yukarıda açıklanan diğer nedenler yanında kullandığı ilaçların rolü olduğunu da düşündürmektedir.

Toplam 258 MS hastamızın 124'ü DMD kullanmakta olup, bunlardan 76'sı interferon (%61,2), 28'i glatiramer asetat (%22,5), 20'si (%16,3) ise fingolimod veya azatiopurin tedavisi almaktaydı. Ayrıca İnterferon kullanan 76 MS hastasının 43'ünde (%56,5), glatiramer asetat kullanan 28 hastanın 17'sinde (%60,7) ve oral tedavi kullanan 20 hastanın 12'sinde (%60) GTBA izlenmiş olup, interferon kullanan bir hasta küme tipi baş ağrısı, diğer hastalar ise migren tanısı almıştır. DMD çeşidi ve baş ağrısı varlığı yada DMD çeşidi ve baş ağrısı tipi arasında anlamlılığa ulaşan bir sonuç elde edilmemiştir ($p>0.05$).

5. Sonuç

MS'de primer baş ağrısı normal popülasyona göre daha sık izlenmiş, en sık GTBA tespit edilmiştir. Bu yüksek oranın yeni hastalık yükü, belli beyin bölgelerinde (antinosiseptif) lezyon yükünde artış, kullanılan ilaç yan etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Özellikle genç yaşta kadın MS'liler GTBA ve migren açısından daha fazla risk taşımaktadırlar. MS ve migreni olan hastalarda daha yüksek oranda aura görüldüğü incelemeler yapılırken akılda tutulmalıdır. MS tanısı mevcut hastaya eklenen bir başka hastalık yükünün kişinin yaşam kalitesini bozacağı gözönüne alınarak primer baş ağrısı tanısı önemsenmeli ve uygun tedavi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zettl UK, Stuve O, Patejdl R. Immune-mediated CNS diseases: a review on nosological classification and clinical features. *Autoimmunity reviews*.2012;11:167–73.
2. IHS The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24: 9–160.
3. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. (2007) The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193–210.
4. Möhrke J, Kropp P, Zettl UK. Headaches in Multiple Sclerosis Patients Might Imply an Inflammatory Process. *PLoS One*. 2013;8:e69570.
5. Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:237–40.
6. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:570–84.
7. Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, et al. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study. *Neurol Sci*. 2008;29:146–8.
8. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*. 2004;24:980–4.
9. Kister I, Caminero AB, Herbert J, et al. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:441–8.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
11. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012;13:147–57.
12. Gee JR, Chang J, Dublin AB, et al. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005;45:670–7.
13. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. *Cephalalgia*. 2008;28:1163–9.
14. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16:262–7.
15. Yetimlar Y, Secil Y, Inceoglu AK, et al. Unusual primary manifestations of multiple sclerosis. *N Z Med J*. 2008;121:47–59.
16. Boneschi FM, Colombo B, Annovazzi P, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:514–21.
17. Pöllmann W, Erasmus LP, Feneberg W, et al. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology*. 2002;59:636–9.
18. Akpınar Z, Tokgöz OS, Gümüş H. The Relationship Between Pain and Clinical Features in Multiple Sclerosis. *Turkish Journal of Neurology*. 2014;20:79-83.
19. Sorgun MH, Yücesan C. Multipl Sklerozda Baş Ağrısı ve Fonksiyonel Sistem Tutulumu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2011;64:81-5.
20. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2007;47:355–63
21. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*. 2010;11:417–25.
22. Vacca G, Marano E, Brescia Morra V, et al. Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study. *Neurol Sci*. 2007;28:133–5.
23. Mantia La, Amico DD, Rigamonti A, et al. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2006;12:476–80.
24. Pöllmann W, Erasmus LP, Feneberg W, et al. The effect of glatiramer acetate treatment on pre-existing headaches in patients with MS. *Neurology*. 2006;66:275–7.

Primer Hiperparatiroidide Tc-99m MİBİ ile Yapılan Sintigrafik Görüntüleme Sonuçlarının İncelenmesi ve Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Association of Tc99m-MIBI Scintigraphy and Biochemical Parameters in Primary Hyperparathyroidism

¹Seda Turgut, ²Ezgi Başak Erdoğan

¹Bakırköy Dr. Said Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma

Hastalıkları Bölümü, ,
Bakırköy, İstanbul

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul

Özet

Yeni tanı primer hiperparatiroidili (PHPT) hastalarda Teknesyum-99m MIBI ile yapılan sintigrafik görüntüleme yöntemi ile klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiş, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerin sintigrafik lezyon tespitindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2012-2018 yılları arasında paratiroid sintigrafisi için başvurmuş 516 hiperparatiroidili hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Hastalardan PHPT tanısı almış ve ilk defa paratiroidektomi uygulanmış 105 (94 kadın, 11 erkek) hasta dosyası çalışmaya dahil edilerek laboratuvar, ultrason (USG) ve klinik bulgular kaydedildi. Sintigrafik olarak paratiroid dokusu lokalize edilebilenler MIBI-pozitif (n=92) ve edilemeyenler MIBI-negatif (n=13) olarak iki grupta incelendi. USG ve sintigrafi yönteminin ve kombinasyonlarının duyarlılıkları ve tanısallığı değerlendirildi. MIBI-pozitif hastalarda kalsiyum değeri (11,48±0,75 mg/dl), MIBI-negatif olan gruba göre (11±0,68 mg/dl) anlamlı olarak yüksekti (p=0,047). USG'nin lezyon saptamadaki duyarlılığı %60,2, sintigrafinin %89,1 iken iki yöntemin kombinasyonunda duyarlılık %91,9 olarak saptandı. Sintigrafi tek başına kullanıldığında tanısallık %87,6 iken USG+sintigrafide %92 olarak saptandı. Paratiroid adenom boyutu ile PTH ve ALP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla, p<0,001 r=0,572; p=0,003 r=0,424). Çalışmamızda paratiroid sintigrafisinin kalsiyumun yüksek olduğu durumlarda bir paratiroid patolojisi tanımlamasının daha olası olduğu ve PTH düzeyi arttıkça adenom boyutunun arttığı gösterilmiştir. PHPT'de preoperatif lokalizasyon için sintigrafi USG'den çok daha etkili olmakla beraber USG ile kombinasyonu sintigrafinin etkinliğine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: paratiroid adenom, primer hiperparatiroidi, sestamibi sintigrafisi

Abstract

It was aimed to evaluate the relationship between clinical, laboratory, and histopathological findings with the scintigraphy performed with Technetium-99m MIBI in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). 516 patients who applied for parathyroid scintigraphy between 2012-2018 were retrospectively scanned. Files of 105(94 female, 11 male) patients, which were diagnosed as PHPT, were included in the study and laboratory, ultrasonography (USG), and findings were recorded. The scintigraphically parathyroid tissues that can be localized were examined in two groups as MIBI-positive(n=92) and those that could not be MIBI-negative (n=13). Sensitivity and diagnostic accuracy of USG and scintigraphy and combinations were evaluated. The calcium value (11.48±0.75 mg/dl) in MIBI-positive group was higher than MIBI-negative group (11±0.68 mg/dl) (p=0.047). While the sensitivity of USG in lesion detection was 60.2%, and scintigraphy was 89.1%, the sensitivity in the combination of the those was 91.9%. Diagnostic acuity of scintigraphy was 87.6%, USG+scintigraphy was 92%. A positive correlation was found between parathyroid adenoma size and PTH and ALP (p<0.001 r=0.572; p=0.003 r=0.424, respectively). Parathyroid scintigraphy is more likely to define a parathyroid pathology when calcium is high, and the adenoma size increases consistent with increasing PTH. Although scintigraphy is much more effective than USG for preoperative localization in PHPT, its combination with USG contributes to the localization of PHPT.

Keywords: parathyroid adenoma, primary hyperparathyroidism, sestamibi scintigraphy

Correspondence:

Seda TURGUT - Bakırköy Dr. Said Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Bakırköy, İstanbul
e-mail: seda.dr@gmail.com
gokcen3@hotmail.com

Received 31.08.2020 Accepted 02.11.2020 Online published 04.11.2020

Cite this article as:
Turgut S, Erdoğan EB, Association of Tc99m-MIBI Scintigraphy and Biochemical Parameters in Primary Hyperparathyroidism
Osmangazi Journal of Medicine, 2021 Doi: 10.20515 /otd.787841

1. Giriş

Paratiroid hormonunun (PTH) otonom olarak aşırı üretiminin neden olduğu primer hiperparatiroidizm (PHPT) sık rastlanan endokrin bozukluklardan biridir. Serum kalsiyum ölçümlerinin rutin olarak yapılmaya başlanmasıyla çoğunlukla asemptomatik seyreden PHPT insidansında belirgin bir artış izlenmiş olup, bu artışa kemik yoğunluk ölçümü ve taramalarının yaygınlaşması da katkı sağlamıştır (1, 2). Günümüzde PHPT insidansı yıllık yaklaşık her 100.000 kişide 50 vaka olarak belirlenmiştir (3). PHPT'de vakaların yaklaşık %85-90'ını solid paratiroid adenomu oluştururken, %6'sını paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünü çoklu paratiroid adenomu, %1'ini paratiroid karsinomlar ve nadir bir kısmını da ektopik yerleşimli adenomlar oluşturmaktadır (4). PHPT her yaşta olabilir ancak vakaların büyük kısmını 50-65 yaş arası hastalar oluşturmaktadır. Kadınlar muhtemelen menopoz sonrası artan kemik rezorpsiyonunun paratiroid bez hiperaktivitesini maskeleyememesi nedeniyle erkeklerden 2 kat daha fazla etkilenmektedir (1, 3). Semptomatik paratiroid adenomu için paratiroidektomi standart tedavi şeklidir ve etkili bir cerrahi ile kırık veya böbrek taşı gibi komplikasyonların riski azaltılabileceğinden cerrahi tedavi endikasyonlarını taşıyan asemptomatik hastalar için de sıklıkla tavsiye edilir (5).

Yeni tanı primer hiperparatiroidi hastalarında lezyon yeri belirlenmesinde paratiroid sintigrafisi yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik Teknesyum-99m metoksiizobutilizonitril'dir (Tc99m-MIBI). Adenom cerrahisinde, günümüzde kullanılan minimal invaziv paratiroidektomi prosedüründe, cerrahın lezyonu lokalize etmesine yardımcı olarak, işlemin süresini kısaltması ve/veya kapsamını azaltması mümkün olmaktadır. Ayrıca, operasyon öyküsü olan, kalıcı ya da nüks hiperparatiroidi vakalarında intraoperatif gama prob uygulaması ile, teknik olarak daha zor olan mükerrer cerrahi işlemlerde lokalizasyon tespiti açısından önemli kolaylık sağlamaktadır (6). Yöntemin temelinde, mitokondriden zengin paratiroid adenom hücrelerinin, normal paratiroid dokusuna

oranla, oldukça yüksek düzeyde Tc99m-MIBI alımı göstermesi prensibi yatmaktadır (7). Tc99m-MIBI normal tiroid dokusunda da tutulur; ancak hiperfonksiyone paratiroid dokusuna göre, tiroid dokusundan ve normal paratiroid dokusundan atılımı daha hızlıdır. Planar dual faz, SPECT/BT ve perteknetat çıkarma görüntülerinin birlikte değerlendirilmesi tetkikin duyarlılığını arttırmaktadır. Genel olarak, 500 mg'dan büyük paratiroid adenomları sintigrafik olarak tespit edilebilir. Paratiroid hiperplazisinde, Tc99m-MIBI atılımı adenoma göre daha hızlıdır ve duyarlılığı adenomlardan daha düşük olmakla beraber hiperplazik paratiroid bezi sintigrafik olarak tespit edilebilir (8).

Günümüzde giderek saptanma sıklığı artan ve önemli morbiditelere yol açan PHPT'nin etkin tedavisi için lokalizasyon çalışmalarını destekleyecek bulguların önemi göz önüne alınarak, bu çalışmada yeni tanı konmuş PHPT hastalarında Tc99m-MIBI-SPECT/BT (Tc99m-MIBI-Single Photon Emission Computed Tomography/Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme yöntemi ile klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişkinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Yöntemler

Bu çalışmada 2012-2018 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi nükleer tıp anabilim dalına paratiroid sintigrafisi istemi ile başvurmuş 516 hasta dosyası lokal etik kurul onayı alınarak retrospektif tarandı. Bu hastalardan PHPT tanısı almış ve ilk defa paratiroidektomi uygulanmış olan 105 (94 kadın, 11 erkek) hasta dosyası çalışmaya dahil edildi. Hastaların cerrahi endikasyonları için uluslararası paratiroid çalışma grubunun yayımlanan ve güncellenen kılavuzları göz önünde bulunduruldu (5, 9, 10).

Tc99m-MIBI-SPECT/BT sintigrafisi ile paratiroid dokusu lokalize edilebilen olgular MIBI-pozitif (n=92) ve edilemeyenler MIBI-negatif (n=13) olarak tüm hastalar iki gruba ayrıldı ve klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular açısından karşılaştırıldı.

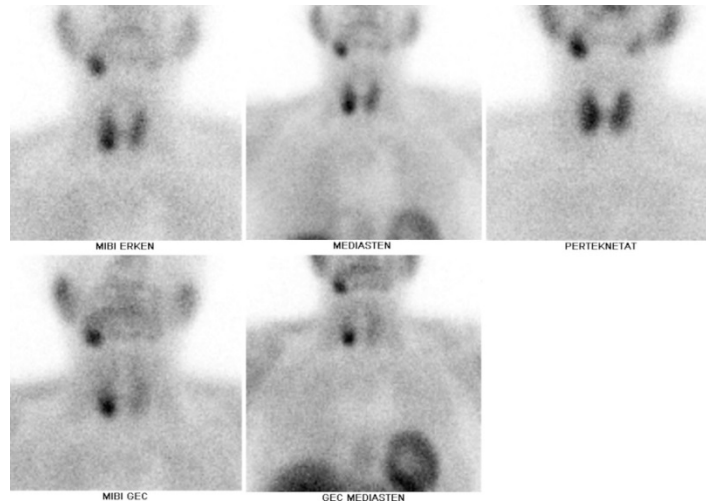
Tc99m-MIBI Sintigrafisi ve Ultrasonografi

Tüm hastalara 15-20 mCi (555-740 MBq) Tc99m-MIBI intravenöz olarak enjekte edildikten yaklaşık 15 dakika sonra anterior pozisyonda, boyun ve mediasten bölgeleri görüntü alanına girecek şekilde erken faz planar görüntüleme yapıldı. Bunun ardından, baş-boyun-toraks bölgesini içerecek şekilde, SPECT yöntemi ile üç boyutlu kesitsel tomografik görüntüler ve aynı pozisyonda düşük dozda BT (bilgisayarlı tomografi) görüntüleri elde edilerek, SPECT ve BT görüntüleri iş istasyonunda manüel olarak füzyon edildi (Siemens, Syngo). Enjeksiyondan yaklaşık 120 dakika sonra boyun-mediasten bölgesi geç faz planar görüntüleme yapıldı (dual-faz görüntüleme). Ek olarak, her hastaya tiroid sintigrafisi çekildi; 5-8 mCi intravenöz Teknesyum-99m-perteknetat (Tc-99m-perteknetat) verildikten 10 dk sonra boyun bölgesinden planar görüntü alındı. Tüm sintigrafik görüntülemeler, Siemens Symbia çift başlı gama kamera ile elde edilirken, BT görüntüleme için Siemens Biograph 16 PET-BT cihazı kullanıldı.

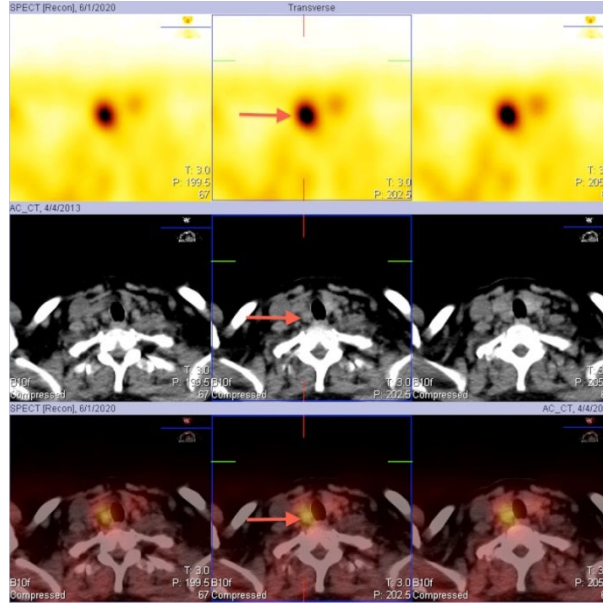
Görüntülerin yorumlanmasında; erken-geç faz Tc99m-MIBI planar ve SPECT görüntüleri, BT ve SPECT-BT füzyon görüntüleri, Tc-99m-perteknetat görüntüsü her hasta için değerlendirildi. Görsel değerlendirmenin yanı

sıra, yazılımsal olarak MIBI-perteknetat çıkarma işlemi yapıldı. Tiroid dokusundan daha fazla olan, geç fazda retansiyon gösteren, eşlik eden BT füzyon görüntüsünde lezyon karşılığı izlenen görsel olarak geri plan aktivitesinin üzerinde olan, fokal asimetrik aktivite tutulum odakları gözlemlendiğinde, olgu "lezyon pozitif" olarak tanımlandı. Planar ve SPECT-BT görüntüleri ile hiperfonksiyone paratiroid dokusu lokalize edilebilen hastalarda odaklar, sağ üst, sağ alt, sol üst, sol alt, orta hat ve ektopik yerleşim olarak lokalize edilerek gruplandı. Ayrıca sintigrafik bulguları pozitif olan olgularda, odaklar lezyon sayısına göre de değerlendirildi. Buna göre unifokal, multifokal, multisentrik ve ektopik yerleşimli olarak tanımlandı (11). Şekil 1 ve 2, hiperparatiroidi ile başvuran paratiroid adenomu saptanan 70 yaşında kadın hastada Tc99m-MIBI planar sintigrafisi + SPECT-BT görüntüleri sunulmuştur.

Sintigrafik görüntüleme öncesinde mevcut olan ultrasonografik rapor bilgileri retrospektif olarak taranarak, lezyon pozitifliği, sayısı, boyutu ve lokalizasyonu kaydedildi. Daha sonra bu bulgular, sintigrafi sonuçları ve diğer klinik-laboratuvar parametreler ile karşılaştırıldı.



Şekil 1. Planar Tc-99m MIBI ve perteknetat görüntüleri izlenmektedir. Üst sırada erken boyun-mediasten Tc-99m MIBI ve perteknetat görüntüleri ile, alt sırada geç boyun-mediasten Tc-99m MIBI görüntüleri sunulmuştur. Tiroid glandı sağ lob alt pol inferiorunda paratiroid adenomu lehine değerlendirilen fokal artmış aktivite tutulumu izlenmiştir.



Şekil 2. Resim 1’de sunulan hastanın SPECT-BT görüntüleri izlenmektedir. Üst sırada SPECT, orta sırada BT ve alt sırada SPECT-BT füzyon görüntüleri izlenmektedir. Planar görüntüler ile uyumlu olarak, BT kesitlerinde tiroid glandı sağ lob alt pol inferior komşuluğunda izlenen nodüler lezyonda fokal yoğun aktivite tutulumu gözlenmiş ve paratiroid adenomu ile uyumlu bulunmuştur. Cerrahi sonrası histopatolojik olarak adenom doğrulanmıştır.

Cerrahi Prosedür

Tüm işlemler genel anestezi altında yapıldı. Adenomun ameliyat öncesi USG ve Tc99m-MIBI’de belirtilen lokalizasyonuna uygun olarak cilt üzerine yaklaşık 2-3 cm’lik enine bir insizyon hattı yerleştirilerek operasyona başlandı. Soliter paratiroid adenomu ve ek tiroid patolojisi olmayan hastalar minimal invaziv paratiroidektomi ile opere edildi. Eşlik eden tiroid hastalıkları için endikasyon varsa veya hastalık çok odaklı ise tiroidektomi ve daha geniş boyun eksplorasyonu yapıldı. Operasyonun başarısında intraoperatif PTH düzeylerinin ölçülmesi ve intraoperatif alınan örneğin frozen inceleme sonucu paratiroid dokusu olarak belirlenmesi göz önünde bulunduruldu (12).

Laboratuvar ve Patoloji

Paratiroidektomiden önce yapılmış olan laboratuvar analizlerinden kalsiyum (8,4-10,2 mg/dl), fosfor (2,3-4,7 mg/dl), PTH (15-68,3 pg/ml), D vitamini (20-70 ng/ml), 24 saatlik idrar kalsiyumu (mg/24s) ölçümleri kaydedildi. Nefrolitiazis, hastaların öyküsü veya mevcut görüntüleme verileri taranarak tespit edildi. Hastaların kemik mineral dansitometresi (KMD), L1 – L4 omurga,

femur ve önkolda dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA, Discovery-W; Hologic, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak ölçüldü ve herhangi bir alanda T skoru < -2,5 olanlar osteoporotik olarak kabul edildi.

Operasyon sonrasında spesmenler patolojik olarak incelendi ve bulgular adenom, hiperplazi ve paratiroid dokusu olarak raporlandı. Maksimum lezyon çapı adenom boyutu olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS statistics 20.0 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken dağılıma göre tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, median, minimum-maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin değerlendirilmesinde yine değişkenlerin dağılımına göre 2 grup arası karşılaştırmalarda Student T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmalarında Ki-kare testi, veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Ek olarak, sintigrafi

pozitifliğini predikte edebilecek değerlerin saptanması için ROC ve regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi <0,05 olarak belirlendi.

USG ve ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisinin duyarlılığı ve tanısal doğruluk değeri, cerrahi patolojiyi her iki yöntem için de referans olarak kabul ederek hesaplandı. USG ve sintigrafi için lezyon saptanan taraf veya kadranda intraoperatif tek adenom saptanması, sintigrafi veya USG'de çoklu bezle ilgili bulgu saptanan ve aynı lokalizasyonlarda intraoperatif doğrulanan çoklu bez hastalığı olması doğru pozitif (DP) olarak kabul edildi. Cerrahi ve histopatolojik incelemede normal olduğu teyit edilen bir paratiroid bezinde görüntüleme bulgusu olmaması da doğru negatif (DN) olarak sınıflandırıldı. Preoperatif görüntülemelerle farklı lokalizasyonlarda lezyon tanımlandığında veya görüntülemelerde tek odak belirlenmesine rağmen, cerrahi sonucu çoklu bez hastalığı saptandığında ise vakalar yanlış pozitif (YP) olarak kabul edildi. Cerrahi olarak tekli veya çoklu bez hastalığı için görüntüleme bulgusu olmaması yanlış negatif (YN) olarak değerlendirildi. Hesaplamalarda; duyarlılık için DP / (DP + DN); ve tanısal doğruluk için (DP + DN) / (DP + DN + YP + YN) formülleri kullanıldı.

3. Bulgular

Çalışmaya katılan 105 (94 kadın / 11 erkek) hastanın yaş ortalaması $55,45 \pm 12,86$ yıl saptandı. Hastalar MIBI-pozitif (n=92) ve MIBI-negatif (n=13) olarak iki gruba ayrıldı, gruplara göre demografik özellikler ve biyokimyasal sonuçlar Tablo 1'de özetlendi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmada erkeklerde kalsiyum düzeyi ($12,02 \pm 1,06$ mg/dl) kadınlara göre ($11,37 \pm 0,68$ mg/dl) anlamlı olarak yüksek saptanırken (p=0,029), fosfor düzeyi erkeklerde ($2,11 \pm 0,37$ mg/dl) kadınlara göre ($2,60 \pm 0,67$ mg/dl) anlamlı olarak düşük saptandı. Ancak PTH ve D vitamini açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

MIBI-pozitif olanlarda kalsiyum değeri ($11,48 \pm 0,75$ mg/dl), MIBI-negatif olan gruba göre ($11 \pm 0,68$ mg/dl) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,047). Diğer bulgularda anlamlı bir farklılık izlenmedi. MIBI pozitif olan grupta %4,4 (n=4) hastada kalsiyum düzeyleri normal saptanırken, MIBI-negatif grupta %15,4 (n=2) hastada kalsiyum düzeyi normal saptandı, geriye kalan hastaların hepsinde hiperkalsemi tespit edildi. Adenom boyutu MIBI-pozitif olgularda median 16 (8-37) mm saptanırken MIBI-negatif olgularda Median 14 (9-25) mm saptandı (p>0,05). Gruplar arası cerrahi lokalizasyon bulgularının dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler ile preoperatif biyokimyasal bulguların gruplara göre karşılaştırılması

	MIBI-pozitif (n= 92)	MIBI-negatif (n= 13)	p
Yaş (yıl)	$55,23 \pm 12,64$	$57 \pm 14,76$	N.S
Cinsiyet (n) (Kadın/Erkek)	83/9	11/2	N.S
Kalsiyum (mg/dl)	$11,48 \pm 0,75$	$11 \pm 0,68$	0,047
Fosfor (mg/dl)	$2,51 \pm 0,65$	$2,72 \pm 0,71$	N.S
Kalsiyum / Fosfor	$4,90 \pm 1,51$	$4,32 \pm 1,08$	N.S
PTH* (pg/ml)	230 (81,5 – 798)	185 (112 – 287)	N.S
D vitamini (ng/ml)	$23,04 \pm 19,87$	$18,3 \pm 14,66$	N.S
ALP* (U/L)	91 (22 – 867)	88 (52 – 180)	N.S
İdrar kalsiyumu*(mg/24s)	349 (39 – 855)	262 (50,7 – 655)	N.S
Nefrolitiazis n (%)	17 (18,7)	3 (21,4)	N.S
Osteoporoz (n) (var/yok)	7/15	1/5	N.A
Patoloji n, (%)			
Adenom	78 (84,7)	11 (84,6)	N.A
Hiperplazi	4 (4,4)	0 (0)	

Paratiroid Dokusu	10 (10,9)	2 (15,4)
Numerik değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.		
*Median (minimum – maksimum) olarak verilmiştir.		
PTH: Parathormon, ALP: Alkalen Fosfataz, N.S: no significance N.A: not available		

Tablo 2. Cerrahi lokalizasyon bulgularının gruplara göre dağılımı

		MIBI-pozitif (n= 92)	MIBI-negatif (n= 13)
Multisentrik Hastalık (n)		2	1
Ektopik Paratiroid Adenomu (n)		5	0
Tek Adenom Lokasyonu			
Sağ (n=47)	Üst	2	0
	Orta	8	1
	Alt	32	4
Sol (n=47)	Üst	9	0
	Orta	4	1
	Alt	30	3

Tablo 3. Görüntüleme yöntemlerinin preoperatif lokalizasyon duyarlılığı ve tanısal keskinliği

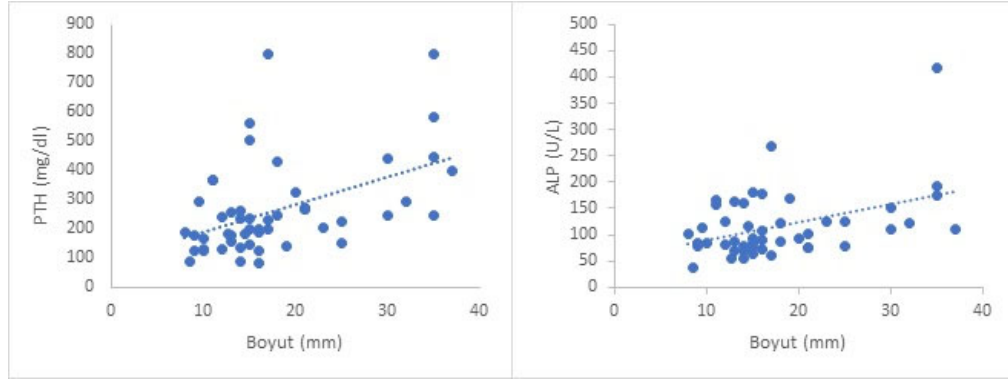
	USG (n=75)	Sintigrafi (n=105)	USG ve Sintigrafi (n=75)
DP	44	90	68
DN	1	2	1
YP	1	2	0
YN	29	11	6
Duyarlılık (%)	60,2	89,1	91,9
Tanısal Doğruluk (%)	60	87,6	92
DP: Doğru Pozitif, DN: Doğru Negatif, YP: Yanlış Pozitif, YN: Yanlış Negatif, USG: Ultrasonografi			

USG ile yapılan değerlendirmede MIBI-negatif 13 olgunun 8'inde sintigrafiye benzer şekilde adenom saptanamadı. Kalan 5 olgunun 1'inde USG incelemeye ulaşılamadı. Dört olguda ultrasonografide, cerrahi sonrası tespit edilen adenom bölgesi ile uyumlu şüpheli nodüller lezyon tanımlanmıştı. USG'nin lezyon saptamadaki duyarlılığı %60,2, sintigrafinin %89,1 iken iki yöntemin kombine kullanılmasında duyarlılık %91,9 olarak saptandı. Tanısal doğruluğuna bakıldığında sintigrafinin tek başına kullanımında %87,6 iken USG ve sintigrafi

kombinasyonunda tanısal doğruluk %92 olarak saptandı (Tablo 3).

Yapılan korelasyon analizlerinde paratiroid adenom boyutu ile PTH ve ALP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla, $p < 0,001$ $r = 0,572$; $p = 0,003$ $r = 0,424$) (Şekil 1).

Çalışmada sintigrafi sonucunu predikte edebilecek PTH, kalsiyum, fosfor, kalsiyum/fosfor oranı ve olası eşik değerleri tespiti için ROC ve regresyon analizleri yapıldı ancak anlamlı sonuç tespit edilemedi.



Şekil 3. Paratiroid adenom boyutu ile PTH ve ALP arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, $p < 0,001$ $r = 0,572$; $p = 0,003$ $r = 0,424$).

4. Tartışma

Bu çalışmada yeni tanı konmuş PHPT hastalarında Tc99m-MIBI paratiroid sintigrafisinin klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla ilişkisi incelenmiş ve sintigrafisi pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre kalsiyum değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, görüntüleme yöntemlerinden 99mTc-MIBI'nin USG'den çok daha duyarlı bir yöntem olduğu ancak bu iki yöntemin kombine kullanılmasının lezyon tespitindeki duyarlılığı ve tanı keskinliğini artırdığı ve adenom çapıyla PTH ve ALP'nin pozitif yönde anlamlı korele olduğu gösterilmiştir.

Paratiroid adenomunun tanısında Tc99m-MIBI paratiroid sintigrafisinin lezyonun saptanmasında kullanılan en yaygın ve etkili yöntemlerden biridir. Bir meta-analizde, PHPT taramasında Tc99m-MIBI'nin birleştirilmiş duyarlılığının % 90 olduğu bildirilmiştir (13). Aygün ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada USG duyarlılığı %56, sintigrafinin %85 gösterilirken USG + sintigrafinin duyarlılığı %89 olarak bildirilmiştir (14). Bir diğer çalışmada Tc99m-MIBI-SPECT/BT'nin paratiroid lezyon belirlenmesinde USG ile karşılaştırıldığında daha iyi duyarlılığa (% 91,5'e karşı % 88,1) ve tanısal kesinliğe (% 90'a karşı % 86,6) sahip olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamız da USG ile duyarlılık %60,2, benzer şekilde Tc99m-MIBI-SPECT/BT %89,1 ve USG + sintigrafi %91,9 olarak tespit edilmiştir. Tanıda keskinlik ise

uyumlu olarak USG'de %60, Tc99m-MIBI-SPECT/BT'de %87,6, USG + sintigrafide %92 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki duyarlılık ve tanısal keskinlik sonuçları Tc99m-MIBI-SPECT/BT ve kombine yöntemlerde literatür ile uyumlu iken USG duyarlılık ve tanısal keskinliği literatür değerleri ile çelişebilmektedir. Bunun da öncelikli nedenlerinin USG'nin operatör bağımlı bir işlem olması, tecrübenin sonuçlarla direkt ilişkili olması ve üniversite hastanemizde USG işleminin eğitim almakta olan daha az tecrübeli radyologlar tarafından da yapılabiliyor olması gösterilebilir. Ayrıca USG sonuçlarının yine ülkemizde yapılan bir çalışmayla benzerlik göstermesinin ülkemizde USG'ye ayrılabilen sürelerin diğer ülkelere göre daha kısıtlı olması ile de ilgili olabileceği düşünülmüştür (14).

Paratiroid sintigrafisi ve adenom boyutu, ağırlığı ve volümü ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan birinde maksimum tümör boyutu 1,03 cm altı adenomların %82,85 oranında sintigrafide gösterilemediği belirtilmiştir (16). Ciappuccini ve ark. yaptığı bir çalışmada da adenom boyutunun hem sintigrafi pozitifliğinde katkı sağladığı hem de PTH ve kalsiyum düzeyiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da adenom boyutu MIBI-pozitif olan grupta yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel bir anlama ulaşmamıştır. Ancak bahsi geçen çalışmaya benzer şekilde adenom boyutu ile

PTH arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Adenomların lokalizasyonları arasında ise anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Kalsiyum değerleri de paratiroid sintigrafisinde prediktif belirteç olarak tartışılmış ve çeşitli çalışmalarda hem kalsiyum yüksekliği ile sintigrafi pozitifliği arasında ilişki gösterilmiş hem de sintigrafik pozitifliği predikte eden bazı kalsiyum eşik değerleri öne sürülmüştür. Parikshak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kalsiyum düzeyi 11,3 mg/dl altındaki hastalarda %60 sintigrafi pozitifliği saptanırken, kalsiyum düzeyi 11,3'ün üzerinde olan hastalarda %95 sintigrafi pozitifliği saptanmıştır (18). Başka bir çalışmada da hem kalsiyum hem de PTH yüksekliğinin adenom fonksiyonelliğini gösterdiği ve böylece adenomunun tanımlanması ve lokalize edilmesinin bu hastalarda daha muhtemel olduğu gösterilmiştir (19). Literatüre uyumlu olarak bizim çalışmamızda da MIBI-pozitif olan grupta kalsiyum değerleri MIBI-negatif gruba göre anlamlı yüksek bulunmuş ancak herhangi bir eşik değeri saptanamamıştır.

Kalsiyum ve PTH dışı parametrelerin de PHPT'de önemi ve sintigrafik görüntülemeye olası etkileri araştırılmıştır. Kreatinin klerensi, idrar kalsiyumu, fosfor, D vitamini ve ALP çeşitli çalışmalarda incelenmiş özellikle tek başlarına belirgin etkileri gösterilemese de tüm faktörler göz önüne alınarak belirlenen şiddetli hastalıkta sintigrafi daha çok pozitif saptanmış, bu durum da paratiroid sintigrafisinin fonksiyonel hastalığı gösterebilme etkisi ile ilişkilendirilmiştir (20-22). ALP'nin PHPT'deki yeri daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olup yerleşik hastalık ve özellikle osteoblastik aktivitenin PTH tarafından uyarılmasıyla salınımının arttığı bildirilmiştir (23, 24). Ancak paratiroid adenomlarının hiperfonksiyonu ile boyutu arasında kesin bir ilişki bilinmemektedir. Lo ve ark. yaptığı bir prospektif çalışmada kalsiyum, PTH, idrar kalsiyum ve ALP ile paratiroid sintigrafi veya USG'deki bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (25). Benzer şekilde Hwang-Bo ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada da biyokimyasal parametreler ile adenom volümü arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (26). Bizim

çalışmamızda da ALP ile adenom boyutu arasında anlamlı korelasyon saptanmış ancak bu belirteçlerin PHPT lokalizasyonundaki rolünün anlaşılması için yapılacak büyük gruplu ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda De Lucia ve ark. ve M. Cordes ve ark. çalışmalarına benzer şekilde PHPT olan erkeklerde kalsiyum düzeyinin kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. De.Lucia ve ark. tarafından yapılan çalışmada cinsiyetler arası PTH düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunurken M.Cordes ve ark. böyle bir fark saptanamamıştır (27, 28). Bizim çalışmamızda ise ek olarak fosfor düzeyinin de erkeklerde kadınlara göre anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir. Bu farkların nedeninin anlaşılması, takip ve tedavideki rolünün belirlenmesi için PHPT'nin kemik ve böbrek üzerindeki olası farklı etkilerinin etnik ve cinsiyetler açısından araştırılması gerekmektedir.

Paratiroid adenomunun tespitinde, SPECT/BT görüntülemenin, standart planar görüntüleme modalitesine eklenmesinin, tek başına yapılan planar sintigrafiden daha iyi sonuçlar sağladığı kanıtlanmış olmakla beraber, SPECT/BT ile bile vakaların %30'unda hiperfonksiyone paratiroid dokusu tespit edilememektedir (17). Bu nedenle Tc-99m MIBI sintigrafisi ve ultrasonografi adenom tespitinde başarısız olduğunda, daha etkili bir görüntüleme tekniği geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. PET'in SPECT görüntülemeye kıyasla daha yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğü, daha küçük patolojik bezlerin saptanmasına olanak tanıyacağından, C-11 metiyonin, F-18 DOPA, F-18 FET veya F-18 FDG gibi çeşitli PET radyofarmasetikleri bu alanda kullanılmıştır. Ancak son yıllarda özellikle F-18 işaretli kolin (F-18 FCH) PET/BT paratiroid adenomlarının tespitinde literatürde öne çıkmaktadır (29). Görüntülemenin temelinde, adenomda artan hücre proliferasyonu/metabolizması nedeniyle, fosfatidilkolin adı verilen büyük bir membran fosfolipidi oluşturmak üzere, kolin kinaz ile fosforilasyon yoluyla kolin alımının artması prensibi yatmaktadır. Kolin kinaz aktivitesinin artması, artmış kolin alımına yol

açar. Bu mekanizma nedeniyle, F-18 FCH ile paratiroid adenomunun değerlendirilmesi için bir kolin analogu kullanılır (30). Paratiroid adenomlarının lokalize edilmesinde, F-18 kolin PET/BT'nin, Tc-99m MIBI sintigrafisine göre daha üstün olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (31).

Bu çalışmanın tek bir kurumda yapılan retrospektif bir çalışma olması ve nispeten az sayıda hastaya ulaşılmış olması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Ayrıca her hastanın kemik ölçüm değerlerine ve nefrolitiazis öyküsüne ulaşılamamış bu nedenle elde edilebilen veriler sadece demografik olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015;73:1-7.
2. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2006;21:171-7.
3. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98:1122-9.
4. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;132:359-72.
5. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28:1-19.
6. Sullivan DP, Scharf SC, Komisar A. Intraoperative gamma probe localization of parathyroid adenomas. *The Laryngoscope*. 2001;111:912-7.
7. Wojtczak B, Syrycka J, Kaliszewski K, Rudnicki J, Bolanowski M, Barczynski M. Surgical implications of recent modalities for parathyroid imaging. *Gland surgery*. 2020;9:S86-S94.
8. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, et al. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *Journal of nuclear medicine technology*. 2012;40:111-8.
9. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Annals of internal medicine*. 1991;114:593-7.
10. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99:3561-9.
11. Hindie E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Urena P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36:1201-16.

5. Sonuç

Çalışmamız MIBI-pozitif PHPT'li hastalarda kalsiyum değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu yani Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinin kalsiyum yükseldiği durumlarda bir paratiroid patolojisi tanımlamasının daha çok mümkün olduğunu ve maksimum adenom boyutu ile PTH'nın korele olduğunu göstermiştir. PHPT'de preoperatif lokalizasyon için sintigrafi operatör bağımlı USG'den daha etkili olmakla beraber USG ile kombinasyonu sintigrafinin etkinliğine katkı sağlamaktadır. PHPT'in fonksiyonel olarak değerlendirmesinde paratiroid sintigrafisi için etkinliğin ve olası prediktif laboratuvar değerlerinin belirlenmesinde daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

12. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *Jama surgery*. 2016;151:959-68.
13. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2015;36:363-75.
14. Aygün N İA, Uludağ M. Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Preoperatif Ultrasonografi ve Sintigrafinin İlk Görüntüleme Patolojik Bezin Lokalizasyonunda Etkinliği. *The Medical Bulletin Of Sıslı Etfal Hospital*. 2019;4:379-84.
15. Çolakoğlu B AD. Diagnostic Value of Ultrasound and Tc-99m MIBI scintigraphy and SPECT/CT for Pre-operative Localization of Parathyroid Adenoma in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Single-Center Comparative Study. *Jarem*. 2019;3:115-20.
16. Qiu ZL, Wu B, Shen CT, Zhu RS, Luo QY. Dual-phase(99m)Tc-MIBIscintigraphywithdelayed neck and thorax SPECT/CT and bone scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: correlation with clinical or pathological variables. *Annals of nuclear medicine*. 2014;28:725-35.
17. Ciappuccini R, Morera J, Pascal P, Rame JP, Heutte N, Aide N, et al. Dual-phase 99mTc sestamibi scintigraphy with neck and thorax SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: a single-institution experience. *Clinical nuclear medicine*. 2012;37:223-8.
18. Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *The American surgeon*. 2003;69:393-8; discussion 9.
19. Mshelia DS, Hatutale AN, Mokgoro NP, Nchabaleng ME, Buscombe JR, Sathekge MM. Correlation between serum calcium levels and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Clinical physiology and functional imaging*. 2012;32:19-24.
20. Im HJ, Lee IK, Paeng JC, Lee KE, Cheon GJ, Kang KW, et al. Functional evaluation of parathyroid adenoma using 99mTc-MIBI parathyroid SPECT/CT: correlation with functional markers and disease severity. *Nuclear medicine communications*. 2014;35:649-54.
21. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *The New England journal of medicine*. 1999;341:1249-55.
22. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Koike E, Murakami T, et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: seasonal changes and effect on clinical presentation. *World journal of surgery*. 2002;26:937-41.
23. Einollahi B TM, Motalebi M, Ramezani-Binabaj M. Normal alkaline phosphatase level in a patient with primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma. *Journal of parathyroid disease*. 2014;1:47-50.
24. Fogelman I, Bessent RG, Beastall G, Boyle IT. Estimation of skeletal involvement in primary hyperparathyroidism. Use of 24-hour whole-body retention of technetium-99m diphosphate. *Annals of internal medicine*. 1980;92:65-7.
25. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *American journal of surgery*. 2007;193:155-9.
26. Hwang-Bo Y, Kim JH, An JH, Hong ES, Ohn JH, Kim EK, et al. Association of the Parathyroid Adenoma Volume and the Biochemical Parameters in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab*. 2011;26:62-6.
27. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36:123-6.
28. Cordes M, Dworak O, Papadopoulos T, Coerper S, Kuwert T. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocrine research*. 2018;43:141-8.
29. Prabhu M, Damle NA. Fluorocholine PET Imaging of Parathyroid Disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2018;22:535-41.
30. Taywade SK, Damle NA, Behera A, Devasenathipathy K, Bal C, Tripathi M, et al. Comparison of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Four-dimensional Computed Tomography in the Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas-initial Results. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21:399-403.
31. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016;401:925-35.

27. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36:123-6.
28. Cordes M, Dworak O, Papadopoulos T, Coerper S, Kuwert T. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocrine research*. 2018;43:141-8.
29. Prabhu M, Damle NA. Fluorocholine PET Imaging of Parathyroid Disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2018;22:535-41.
30. Taywade SK, Damle NA, Behera A, Devasenathipathy K, Bal C, Tripathi M, et al. Comparison of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Four-dimensional Computed Tomography in the Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas-initial Results. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21:399-403.
31. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016;401:925-35.

Rektal Adenokarsinomlarda Neoadjuvan Kemoradyoterapi Cevabı ile Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of The Relationship Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy Response and Prognostic Parameters In Rectal Adenocarcinomas

İsmail Saygın, Emel Çakır

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı,
Trabzon, Türkiye

Özet

Rektal karsinomlarda cerrahi ve sonrasında (adjuvan) kemoradyoterapi ile pelvik nüks oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT), rektal kanserlerde giderek daha fazla kullanılan bir tedavi protokolüdür. Çalışmamızda rektal kanserlerde tedavi cevabını ortaya koymayı ve hangi klinik-morfolojik prognostik parametrelerin tedavi cevabını tahmin etmede etkili olduğunu belirlemeyi amaçladık. 2016-2019 yılları arasında tanı almış ve neoadjuvan KRT tedavisi görmüş 46 rektal kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Vakalar prognostik parametreler ve tümör regresyon derecesi (TRD) açısından iki patoloj tarafından tekrar değerlendirildi. TRD'yi değerlendirmek için Modifiye Ryan Skorlama sistemi kullanıldı. Tedavi öncesi tümör çapı ve uzak metastaz gibi bazı parametrelerle Mikrosatellit instabilite (MSI) durumunu gösteren veriler, bilgisayarda hasta dosyaları araştırılarak elde edildi. Çalışmaya dahil edilen 46 olgunun 19'u kadın 27'si erkektir. Olguların 44 tanesi klasik adenokarsinom, 2 tanesi müsinöz adenokarsinomdur. Tedavi sonrası yanıtı değerlendirmek için kullanılan TRD'ye göre, olguların 1'i (%2,2) tam yanıt (Skor 0), 8'i (%17,4) tama yakın yanıt (Skor 1), 18'i (%39,1) kısmi yanıt (Skor 2) ve 19'u (%41,3) ise yanıt yok ya da kötü yanıt (Skor 3) göstermiştir. Prognostik parametrelerden yalnızca tümör derecesi ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0,021$). KRT sonrası tedavi cevabı patolojik tümör derecesi ile ters orantılıdır. Düşük dereceli tümörlerde tedavi cevabı daha iyidir. KRT alan rektal kanserli hastalarda sağ kalım, tedavi öncesi klinik evre tarafından değil, daha çok tedavi sonrası TRD'yi de içeren patolojik evre tarafından belirlenmektedir. Rektal kanserli hastalarda KRT'ye tümör yanıtı adjuvan kemoterapi planlanmasında da etkili olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rektal karsinom, tümör regresyon derecesi, kemoradyoterapi, prognostik parametreler

Abstract

In rectal carcinomas, the rate of pelvic recurrence is quite high with surgery and adjuvant chemoradiotherapy (CRT). Therefore, neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) is used increasingly in rectal cancers. In our study, we aimed to reveal the CRT response in rectal cancers and to determine which clinical-morphological prognostic parameters are effective in predicting the treatment response. Forty-six patients with rectal cancer diagnosed between 2016-2019 and treated with neoadjuvant CRT were included in the study. The cases were re-examined by two pathologists for prognostic parameters and tumor regression grade (TRG). Modified Ryan Scoring system was used to evaluate TRG. Data showing Microsatellite instability (MSI) status with some parameters such as tumor diameter and distant metastasis before treatment were obtained by searching patient files on the computer. Nineteen of the 46 cases were female and 27 were male. Forty-four of the cases are classical adenocarcinoma and 2 of them are mucinous adenocarcinoma. According to TRG, which was used to evaluate the treatment response, 1 (2.2%) of the cases showed complete response (Score 0); 8 (17.4%) showed near-complete response (Score 1); 18 (39.1%) showed partial response (Score 2) and 19 (41.3%) showed no response or poor response (Score 3). A statistically significant relationship was found among prognostic parameters only between tumor grade and treatment response ($p = 0.021$). Response to treatment after CRT is in the inverse ratio to the pathological grade of the tumor. The treatment response is better in low grade tumors. In patients with rectal cancer and treated with neoadjuvant CRT, survival is determined not by the pre-treatment clinical staging, but rather by the pathological staging, which includes TRG after treatment. Tumor response to CRT is also effective in planning adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer.

Keywords: Rectal carcinoma, tumor regression grade, chemoradiotherapy, prognostic parameters

Correspondence:

İsmail SAYGIN - Karadeniz Teknik
Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Patoloji Anabilim Dalı,
Trabzon, Türkiye
e-mail: ismailsaygin@ktu.edu.tr

Received 20.07.2020 Accepted 02.11.2020 Online published 04.11.2020

Cite this article as:

Saygın I, Çakır E, Investigation of The Relationship Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy Response and Prognostic Parameters in Rectal Adenocarcinomas, Osmangazi Journal of Medicine, 2020 Doi: 10.20515/otd.771952

1. Giriş

Kolorektal kanserler (KRK) tüm dünyada en sık görülen malignitelerden biri olarak kabul edilmektedir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. KRK erkeklerde en sık görülen üçüncü ve kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir (1). Rektal kanserler KRK vakalarının üçte birinden fazlasını oluşturmakta ve her yıl yaklaşık 39.000 yeni vaka teşhis edilmektedir (2).

Cerrahi tekniklerde ve kemoterapötik rejimlerde kaydedilen ilerlemelere rağmen, KRK hala dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. Bu nedenle tedavi araştırmaları devam etmektedir.

Neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT), rektal adenokarsinomlarda giderek daha fazla kullanılan bir tedavi protokolüdür. Neoadjuvan KRT'nin tek kesin endikasyonu tedavi öncesi yapılan klinik evrelemede T3 ve T4 varlığıdır (3). Bu evredeki kanserler lokal ilerlemiş kolon kanseri olarak tanımlanır ve klinik olarak komşu yapılara doğrudan invazyon yapmış veya bölgesel lenf nodu (LN) tutulumu gösteren primer kolon kanserleridir. Bununla birlikte, neoadjuvan kemoradyoterapi için bir diğer endikasyon, manyetik rezonans görüntüleme T1 veya T2 rektal kanserli hastada klinik olarak pozitif LN varlığı ve mezorektal fasya invazyonudur (3).

Alman Kanser Derneği Çalışma Grubu'nun verilerine göre neoadjuvan KRT verilen rektal kanserli hastalarda sağ kalımı öngörmeye, tedavi öncesi klinik evre değil, tedavi sonrası patolojik evre belirleyicidir (4). Prognoz, cerrahi örnekteki patolojik evre yanı sıra lenf düğümlerinin varlığı, tümör regresyon derecesi ve geride kalan tümör hücreleri ile ilişkilidir (5,6).

KRK yalnızca cerrahi ile tedavi edildiğinde pelvik nüks oranı oldukça yüksektir. Neoadjuvan KRT 2003 yılından beri benimsenmiştir ve şimdi yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Rektum tümörlerinin bu tedaviye gösterdiği yanıtlar tam yanıtta kötü yanıtta yada hiç yanıt vermemeye kadar değişmektedir. Neoadjuvan KRT'ye tam yanıt almamış lokal rekürrens ve uzamış genel sağ

kalım ile ilişkiliyken, zayıf yanıt daha kötü prognozla ilişkilidir (8). Neoadjuvan KRT, lokal nükslerde azalma ve tam bir patolojik yanıt olduğunda, sağ kalımda artışla doğrudan ilişkilidir (9).

Neoadjuvan KRT sonrası minimal rezidüel tümör varlığının, büyük rezidüel tümör varlığına göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (10). Neoadjuvan KRT'ye yanıtı ölçmek için, özellikle patolojik yanıtın tam olmadığı durumlarda farklı sistemler kullanılabilir. Bu sistemlerde çoğunlukla 5 skorüzerinden sınıflama yapılmıştır (11). Gözlemciler arası tekrarlanabilirliğinin iyi olması ve prognostik değeri olması nedeniyle tümör yanıtının değerlendirilmesinde Modifiye Ryan Skorlaması ön plana çıkmaktadır (12).

Rektal kanserde neoadjuvan KRT'nin artan kullanımı, patologlar için, tedavi sonrası spesmenlerde makroskopik ve mikroskopik bulguların değerlendirmesini zorlaştırır. Neoadjuvan KRT'nin başka bir olumsuz etkisi ise prognostik alaka düzeyini değiştirmesidir. Yani KRT almamış hastalarda değerlendirilen prognostik ve morfolojik parametreler ile KRT almış hastalardaki prognostik ve morfolojik parametreler farklılık gösterebilmektedir. Tedavi sonrası tümör görülmeyebilir, lenf nodları sayıca azalabilir hatta tedavi öncesi görüntülemeye belirlenen metastatik lenf nodları gözlenmeyebilir.

Öte yandan doğru patolojik tümör evresi (ypT), patologların rezidüel tümörü araştırmak için aldığı parça sayısına da bağlıdır. KRT, bulunabilen lenf düğümlerinin sayısını da önemli ölçüde azaltabilmektedir.

Rektal kanserde neoadjuvan KRT'nin artan kullanımı sonucu cerrahi patologların meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirmeleri ve tedaviye tümör yanıtını belirlemeleri gerekmektedir. Hastanın tedavi cevabını bilmek tedavi protokollerini de özelleştirebilir. Bu nedenle tümörün tedavi cevabını etkileyen morfolojik ve prognostik parametrelerin bilinmesi önem kazanmaktadır. KRK hastalarında neoadjuvan KRT'ye tümör

yanıtı ayrıca adjuvan kemoterapi kararını da etkilemektedir (13).

Mikroskopik prognostik parametreler şunlardır: Tümör derecesi, tümör tipi, tümörün invazyon derinliği, radyal cerrahi sınır tutulumu, tümör tomurcuklanması, infiltratif tümör sınırı, mezenterik tümör nodülü varlığı, lenfatik invazyon / lenf nodu metastazı ve tümöral lenfositik infiltrasyon yanında immunohistokimyasal yöntemle belirlenen Mikrosatellit instabilite (MSI) varlığıdır (14). Klinik prognostik parametreler ise yaş, cinsiyet, tümör multiplisitesi ve nüks / uzak organ metastazı varlığıdır.

Bizde çalışmamızda, KRT protokollerinden bağımsız, neoadjuvan KRT alan hastalarda hangi prognostik parametrelerin tedavi cevabını tahmin etmede etkili olduğunu belirlemeyi amaçladık.

2. Materyal ve Metod

2016-2019 yılları arasında tanı almış ve neoadjuvan KRT tedavisi görmüş rektal kanserli hastaları çalışmaya dahil ettik. Vakalar prognostik parametreler ve tümör regresyon derecesi (TRD) yani tedavi cevabı açısından iki patolog tarafından tekrar değerlendirildi. Tedavi öncesi tümör çapı ve uzak metastaz gibi bazı parametreler için hastanemiz bilgi işlem merkezi verilerinden faydalanıldı.

Son yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sindirim sistemi tümörleri sınıflaması kitabında neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyon derecesini değerlendirmek için en sık kullanılan sistemler verilmiştir (15). Kullanılan çeşitli TRD sistemlerinden bazıları sadece rezidüel tümörün varlığını puanlarken, diğerleri rezidüel tümörü ve tümörün yerini alan dokuyu (Fibrozis, inflamasyon, hücre dışı münin birikimi, nekroz ve/veya kalsifikasyon) değerlendirmektedir (16). Biz de çalışmamızda TRD'yi değerlendirmek için Modifiye Ryan Skorlama sistemini kullandık (17).

MSI varlığını belirlemek amacıyla, immünohistokimyasal olarak College of American Pathologists (CAP) protokolüne (18) göre değerlendirilen MMR (Mismatch

Repair) proteinlerinin durumu hasta raporlarından elde edilmiştir. Hiçbir antikorda kayıp yoksa mikrosatellit instabilite açısından yok ya da düşük riskli, herhangi birinde kayıp varsa MSI olasılığı açısından var ya da yüksek risk açısından kuşku olarak kabul edilmiştir.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı, yüzde ve sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogrov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenler t testi ve normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenler ise Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 46 olgunun 19'u kadın 27'si erkektir. Yaş aralığı 33-86 arasında olup medyaş yaş 62'dir. Olguların 44 tanesi klasik adenokarsinom, 2 tanesi müsinöz adenokarsinomdur. Olguların 31'i derece 1, 13'ü derece 2, 2'si derece 3'tür. Olguların hiçbirinde peritoneal karsinomatozis görülmemiştir. Olguların 36'sının klinik evresi II ve III olup tanı anında uzak organ metastazı görülmemiştir. 10 olgunun klinik evresi IV olup bunlardan 3'ü karaciğer, 6'sı akciğer, 1 olgu ise akciğer, karaciğer ve kemik metastazları göstermektedir. Disseke edilen lenf nodu sayısı 0-71 arasında değişmekte olup ortalama 15'dir. Toplam 12 hastada lenf nodu metastazı mevcuttur. Metastatik lenf nodu en az 1 en çok 9'dur. Olguların takip süreleri 6 ay ile 3 yıl arasında değişmektedir. Olguların yalnızca 1 tanesinde operasyondan iki yıl sonra nüks görülmüştür ve bu hastada tedavi cevabı kötüdür (TRD 3). Kırk altı rektal karsinom olgusundan yalnızca 3 tanesi MSI açısından kuşku bulunmuştur. Diğer prognostik parametreler Tablo 1' de verilmiştir.

KRT sonrası tedavi cevabı skorlaması Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre 46 vakanın yalnızca 1’inde (%2,2) tam yanıt (Skor 0) görülmüştür. Olguların 8’inde (%17,4) ise

tama yakın yanıt (Skor 1) görülmüştür. 18 (%39,1) olguda kısmi yanıt (Skor 2) ve 19 (%41,3) olguda ise yanıt yok yada kötü yanıt (Skor 3) görülmüştür.

Tablo 1. Kemoradyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon materyalindeki prognostik parametrelerin değerlendirilmesi

Prognostik parametreler		n	%
Tümör derece	Derece 1	31	67.4
	Derece 2	13	28.3
	Derece 3	2	4.3
	Epitel (invaziv karsinom yok yalnızca displazi mevcut)	1	2.2
Tümör invazyon derinliği	Submukoza	6	13.0
	Muskularis propia	8	17.4
	Adventisya	31	67.4
Radyal cerrahi sınır	Sağlam	42	91.3
	Pozitif	4	8.7
Tümör tomurcuklanması	Yok	18	39.1
	Var	28	60.9
Tümör sınırlarının infiltratif olması	Yok	5	10.9
	Var	41	89.1
Mezenterik tümör nodülü	Yok	35	76.1
	Var	11	23.9
Tümöral lenfositik infiltrasyon	Yok	23	50.0
	Hafif	21	45.7
	Orta	1	2.2
	Şiddetli	1	2.2

Tablo 2. Kemoradyoterapi sonrası tedavi cevabı skorlaması (Modifiye Ryan skorları)

Tedavi cevabı	n	%	Regresyon Skoru
Tam yanıt	1	2.2	Skor 0
Tama yakın yanıt	8	17.4	Skor 1
Kısmi yanıt	18	39.1	Skor 2
Yanıt yok ya da kötü yanıt	19	41.3	Skor 3
Toplam	46	100.0	

Prognostik parametreler ile tedavi cevabının karşılaştırması Tablo 3’te verilmiştir. İnvazyon derinliği ile tedavi ilişkisine bakarken 1 olguda invaziv karsinom olmadığı için bu olgu değerlendirme dışı bırakılmıştır. İnvazyon derinliği, cinsiyet, yaş, radyal cerrahi sınır, tümöral tomurcuklanması, infiltratif sınır, lenfositik infiltrasyon, mezenterik tümör nodülü, ve MSİ ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lenf nodu (LN) metastazının varlığı ile tedavi cevabı arasında da anlamlı

bir istatistiksel ilişki bulunmamaktadır (P= 0,678). Müsinöz karsinom vaka sayısı çok az olduğu için tümör tipi ile tedavi cevabı arasındaki ilişkiye bakılamamıştır.

Prognostik parametrelerden tümör derecesi ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p = 0,021). Düşük dereceli tümörlerde Skor 0 ve 1 oranı %29 iken yüksek dereceli tümörlerde bu grupta hiç vaka bulunmamaktadır.

Tablo 3. Prognostik parametreler ile tedavi cevabının karşılaştırması

Prognostik parametreler	Tedavi cevabı		Toplam n	P değeri	
	Skor 0 ve Skor 1 n (%)	Skor 2 ve Skor 3 n (%)			
Cinsiyet	Kadın	5 (26.3)	14 (73.7)	19	= 0.456
	Erkek	4 (14.8)	23 (85.2)		
İnvazyon derinliği	Submukoza	2 (33.3)	4 (66.7)	6	-
	Muskülaris M.	1 (12.5)	7 (87.5)		
RCS	Adventisya	5 (16.1)	26 (83.9)	31	= 0.571
	Sağlam	9 (21.4)	33 (78.6)		
Tomurcuklanma	Tümör pozitif	0 (0.0)	4 (100.0)	4	= 0.124
	Yok	6 (33.3)	12 (66.7)		
İnfiltratif sınır	Var	3 (10.7)	25 (89.3)	28	= 0.248
	Yok	2 (40.0)	3 (60.0)		
Mezenterik tm nodülü	Var	7 (17.1)	34 (82.9)	41	= 0.664
	Yok	6 (17.1)	29 (82.9)		
Nüks	Var	3 (27.3)	8 (72.7)	11	= 1.000
	Yok	9 (20.0)	36 (80.0)		
Tm lenfositik infiltrasyon	Var	0 (0.0)	1 (100.0)	1	= 1.000
	Yok	4 (18.2)	18 (81.8)		
Lenf nodu metastazı	Var	5 (20.8)	19 (79.2)	24	= 0.678
	Yok	6 (17.6)	28 (82.4)		
Tümör derecesi	Var	3 (25.0)	9 (75.0)	12	= 0.021
	Derece 1	9 (29.0)	22 (71.0)		
MSİ	Derece 2-3	0 (0.0)	15 (100.0)	15	= 0.488
	Yok / düşük riskli	8 (18.6)	35 (81.4)		
CEA	Var / yüksek riskli	1 (33.3)	2 (66.7)	3	= 0.456
	Normal	4 (14.8)	23 (85.2)		
Radyolojik perikolonik LN	Yüksek	5 (26.3)	14 (73.7)	19	= 0.363
	Yok	3 (33.3)	6 (66.7)		
Radyolojik adventisya invazyonu	Var	5 (17.2)	24 (82.8)	29	= 0.690
	Yok	4 (18.2)	18 (81.8)		
Sayısal prognostik parametreler	Var	4 (26.7)	11 (73.3)	15	p değeri
	Skor 0 ve Skor 1 (Ort ± std sap)	Skor 2ve Skor 3 (Ort ± std sap)			
Spesmendeki tümör çapı	0.83 ± 0.93	3.15 ± 1.53		< 0.001	
Radyolojik tümör boyutu	5.82 ± 3.22	4.75 ± 1.88		=0.229	
Yaş	54.67 ± 14.16	63.11 ± 11.52		-	
Lenf nodu metastaz sayısı	1.11 ± 2.31	0.89 ± 1.91		= 0.693	

Kısaltmalar: Muskülaris mukoza (Muskularis M.). Radyal cerrahi sınır (RCS). Tümör (tm). Mikrosatellit instabilite (MSI). Ortalama ± standart sapma (Ort ± std sap).

Olgularda ölçülebilen maksimum tümör çapı 7,5'dir. Skor 2 ve 3 olgularında tümör çapı ortalaması 3,15 iken Skor 0 ve 1 olgularında tümör çapı ortalaması 0,83' dür. Makroskopik tümör çapı ile tedavi cevabı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür ($p < 0,001$). Ancak radyolojik tümör boyutu ile tedavi cevabı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Disseke edilen maksimum LN sayısı 71 ve maksimum metastatik LN sayısı 9'dur. Metastatik LN sayısı ile tedavi cevabı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Ayrıca hasta yaşı ile tümör cevabı arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4. Tartışma

Greenbaum ve arkadaşlarının çalışmasında tümör heterojenitesi lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan KRT'ye direncin sebebi olarak söylenmektedir. Heterojenite ölçüsü olarak mutant-alel tümör heterojenliği skorları (yeni nesil bir sekanslama yöntemi) kantitatif bir ölçü olarak kullanılmaktadır (7). Ancak bunu yapmak her zaman mümkün olmaz ve pahalı bir işlemdir. Bu nedenle neoadjuvan KRT'ye direnci veya tedavi cevabını değerlendirmek için biz burada morfolojik ve prognostik parametreleri kullandık.

Rektal kanserli hastaların yaklaşık %20 kadarı neoadjuvan KRT'ye patolojik tam yanıt gösterdiği bazı çalışmalarda bildirilmektedir (19). Bizim çalışmamızda ise yalnızca 1 olguda neoadjuvan KRT sonrası invaziv karsinom görülmemiştir. İnvaziv karsinom tedavi yanıtı tamdır, ancak düşük dereceli displazi birkaç alanda devam etmektedir.

Carlomagno ve arkadaşlarının çalışmasında tümör regresyon derecesi ile yaş, cinsiyet gibi klinik ve tümör boyutu, LN metastazı gibi mikroskopik prognostik parametrelerin ilgisi görülmemiştir (20). Ancak bizim çalışmamızda tümör boyutu ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülüyor gibi olsa da mikroskopik ölçülen tümör boyutu tedavi aldıktan sonra geri kalan tümörde olduğu için bu yanıltıcı olabilir. Bu nedenle biz radyolojik olarak belirlenen tümör boyutu ile tedavi cevabı ilişkisinin bakılmasının daha doğru olacağını düşünüyoruz.

Carlomagno ve arkadaşları ayrıca TRD'yi hastalısız sağ kalım süresi ile önemli oranda korele bulmuştur (20). Bizim çalışmamızda ise yalnızca 1 olgu nüks göstermekte olup, bu olguda TRD 3'tür. Ancak vaka sayısının azlığı ve takip süresinin yeterli olmaması nedeniyle TRD'nin prognoz ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

Tan ve arkadaşlarının çalışmasında neoadjuvan KRT'ye tam cevabı olumsuz etkileyen faktörler olarak müsinöz adenokarsinomlar, tedavi öncesi serum CEA pozitifliği, klinik T4 ve N2 evreleri tanımlanmıştır (21). Çalışmamızda 2 olgu müsinöz adenokarsinomdur. Bunlarda TRD 2 ve 3 bulunmuştur. Ancak müsinöz adenokarsinom olgu sayısı yetersiz olduğu için ileri yorum yapılamaz. Ancak çalışmamızda CEA pozitifliğinin tedavi cevabını olumsuz etkilediğine dair bir bulgu saptanmamıştır. Ayrıca tedavi cevabı olmayan ya da tedavi cevabı kötü dediğimiz olgular Tan ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte olup, genellikle adventisyaya tutulumu olan olgulardır.

Gopal ve arkadaşlarının çalışmasında neoadjuvan KRT'yi takiben mezenterik tümör

nodüllerinin varlığı ile LN metastazı ve uzak metastaz gibi kötü prognostik göstergeler arasında bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca mezenterik tümör nodüllerinin varlığının genel sağkalımı da etkilediğine dikkat çekilmiştir (22). Çalışmamızda mezenterik tümör nodüllerinin varlığı ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ancak mezenterik tümör nodülü az olan vakalarda tam yanıt ve tama yakın yanıt sayısı fazla bulunmuştur.

Cai ve arkadaşlarının çalışmasında TRD yanısıra peritümoral lenfositik infiltrasyon, neoadjuvan KRT'ye patolojik yanıtı değerlendirmek için kullanılacak patolojik parametreler olarak önerilmektedir (23). Ancak çalışmamızda TRD ile lenfositik infiltrasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Fokas ve arkadaşlarının çalışmasında patolojik TRD'si yüksek olan hastalarda uzun süreli takiplerde daha iyi prognoz gözlenmiştir (4). Bizim olgularımızda TRD ile nüks arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç çıkmasada 1-4 yıllık takiplerde yalnızca 1 vakada nüks görülmüştür. Nüks gösteren bu vakada izlenen TRD yüksektir.

Literatür verileri, başlangıçta klinik olarak pozitif LN'ye sahip olan hastaların, KRT sonrası patolojik olarak negatif lenf düğümlerinin olmasını mükemmel bir sonuç olarak değerlendirmektedir (24). Çalışmamızda tedavi öncesi LN durumu tüm hastalarda bilinmemektedir. Ayrıca TRD ile LN metastazı varlığı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Tümör tomurcuklanması, LN metastazı ve mezenterik tümör nodülü ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmasa da bu parametrelerin her biri için Skor 0 ve 1 gösteren 9 vakanın 6'sında tomurcuklanma yok, LN metastazı yok ve mezenterik tümör nodülü yoktur. Buna göre tomurcuklanma, LN metastazı ve mezenterik tümör nodülü olmayan olgularda tedavi cevabı daha iyi gibi görünmektedir.

Leeve arkadaşlarının çalışmasında tümör volümü ile TRD arasında bir korelasyon bulunmamıştır (25). Bizim çalışmamızda da

radyolojik tümör boyutu ile tedavi cevabı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmemektedir

Li ve arkadaşlarının çalışmasında patolojik tümör derecesi ile tedavi cevabının ilişkili olduğu görülmüştür (26). Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde patolojik tümör derecesi azaldıkça tedavi cevabının daha iyi olduğu görülmektedir. Düşük dereceli tümörler yüksek dereceli tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir oranda tedaviye daha iyi cevap vermektedir.

5. Sonuç

Neoadjuvan KRT, KRK olgularının hem makroskopik görünümünde hem de patolojik özelliklerinde, hasta yönetimi ve sonuçları üzerinde etkisi olabilecek değişikliklere sebep olmaktadır. KRT alan KRK'lı hastalarda sağ

kalım tedavi öncesi klinik evre tarafından değil, daha çok tedavi sonrası TRD'yi de içeren patolojik evre tarafından belirlenmektedir.

KRK'lı hastalarda KRT'ye tümör yanıtı adjuvan kemoterapi planlanmasında da etkili olmaktadır. KRT sonrası tedavi cevabı patolojik tümör derecesi ile ters orantılıdır. Tümör derecesi azaldıkça tedavi cevabı daha iyi olmaktadır.

Neoadjuvan KRT, rektal kanser vakaları için önemli bir tedavi seçeneğidir ve daha fazla araştırılmayı hak etmektedir.

- ❖ *Rektal kanserlerde tedavi yanıtının klinikopatolojik analizi. IV. International Asian Conference on Contemporary Sciences - June 26-28, 2020. Khazar University, Azerbaijan.*

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics.CA: *A Cancer Journal for Clinicians.* 2016; 66: 7-30.
3. WillettCG, Ryan DP. (Jun 2020) Neoadjuvant chemoradiotherapy, radiotherapy, and chemotherapy for rectal adenocarcinoma.Erişim tarihi:07.07.2020,https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-chemoradiotherapy-radiotherapy-and-chemotherapy-for-rectal-adenocarcinoma.
4. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the Cao/Aro/Aio-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1554.
5. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 752.
6. Fokas E, Ströbel P, Fietkau R, et al. Tumor Regression Grading After Preoperative Chemoradiotherapy as a Prognostic Factor and Individual-Level Surrogate for Disease-Free Survival in Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109.
7. Greenbaum A, Martin DR, Bocklage T, Lee J-H, Ness SA, Rajput A. Tumor Heterogeneity as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Canc.* 2019;18:102-9.
8. Martin ST. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012; 99: 918-28.
9. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer.*Brit J Surg.* 2012; 99: 603-612.
10. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47:141-146.
11. Kim SH, Chang HJ, Kim DY, et al. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat.* 2016; 48:998-1009.
12. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1851-1857.
13. Marisa D, Santos, Cristina Silva, Anabela Rocha, et al. Tumor Regression Grades: Can They Influence Rectal Cancer Therapy Decision Tree? *Int J Clin Oncol.* 2013;1-8.
14. Kakar S, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, Hill KA, Jessup J, Krasinskas AM, Washington MK. (Haziran 2017). Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Erişim tarihi: 14.09.2020,

- <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf>.
15. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK (Eds) (2019). WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 5th ed. IARC, Lyon, France.
 16. Minsky BD, Rodel C. Identifying the most predictive post-chemoradiation TRG system for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106
 17. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005; 47:141.
 18. Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, et al. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *College of American Pathologists (CAP)*. 2018.
 19. McCoy MJ, Hemmings C, Hillery S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: how important is tumour regression? *ANZ J. Surg*. 2017; 87: E233-9.
 20. Carlomagno C, Pepe S, D'Armiento FP, et al. Predictive Factors of Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer. *Oncology* 2010; 78: 369-375
 21. Tan Y, Fu D, Li D, et al. Predictors and Risk Factors of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Population-Based Analysis. *Front Oncol* 2019;9:497
 22. Gopal P, Lu P, Ayers GD, et al. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. *Mod Pathol*. 2014; 27: 1281-1287
 23. Cai Y, Lu X, Zhu X, et al. Histological tumor response assessment in colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: impact of the variation in tumor regression grading and peritumoral lymphocytic infiltration. *Journal of Cancer* 2019; 10: 5852-5861
 24. Delitto D, George TJ Jr, Loftus TJ, et al. Prognostic Value of Clinical vs Pathologic Stage in Rectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110:460.
 25. Lee HS, Choi DH, Park HC, et al. Correlation between tumor regression grade and rectal volume in neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. *Radiat Oncol J* 2016;34:186-192
 26. Li YH, Li JL, Zhu XG, et al. Associations of tumor regression grade with outcomes in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative two-week course of radiotherapy Oncotarget. 2017; 8: 100165-175.

Risk of Methemoglobinemia in Scalp Block and Infiltration Anesthesia in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation

Derin Beyin Stimulatörü Uygulanan Hastalarda Skalp Bloğu ve İnfiltrasyon Anestezisinde Methemoglobinemi Riski

¹Meryem Onay, ¹Mehmet Ali Harbeliöglu, ²Murat Vural, ¹Serdar Ekemen

¹Eskisehir Osmangazi University
Department of Anesthesiology and
Reanimation, Eskisehir, Turkey

²Eskisehir Osmangazi University Depart-
ment of Neurosurgery, Eskisehir, Turkey

Abstract

The application of local anesthetics in areas with a high blood supply, such as scalp block, is more susceptible to systemic effects of local anesthetics such as methemoglobinemia because of the high absorption rate and the risk of intravascular injection. In this study, we aimed to evaluate the risk of methemoglobinemia by reviewing methemoglobin values after scalp block in patients with a deep brain stimulation (DBS) due to neurological diseases, especially Parkinson's. The study included 41 patients aged >18 years who were admitted between January 2017 and December 2018 for DBS and underwent regional anesthesia (n = 41). Patients were administered scalp block (n = 10) and infiltration anesthesia (n = 31). Using data from the patients' medical records, we statistically analyzed the patients' age, American Society of Anesthesiologists (ASA) status, gender, DBS indication, scalp block/infiltration anesthesia, highest methemoglobin level in arterial blood gas, pH, pO₂, SpO₂, and clinical symptoms. The indications for DBS were Parkinson's disease in 29 patients hyperreactivity, dystonia and tremor in the remaining patients. Furthermore, 33 patients were classified as ASA class II. The methemoglobinemia level was >2% in two patients who underwent scalp block and six patients who underwent infiltration anesthesia. However, there was no statistically significant difference in methemoglobin levels between scalp and infiltration anesthesia. In areas with high blood flow, such as the scalp, caution should be exercised in administering local anesthesia because of the patient's risk of developing methemoglobinemia, although there are no clinical findings on this topic.

Keywords: deep brain stimulator, methemoglobinemia, scalp block, infiltration anesthesia

Özet

Skalp bloğu gibi kanlanması yüksek olan bölgelerde lokal anesteziğin uygulanması, emilim hızının ve intravasküler enjeksiyon riskinin yüksekliği nedeniyle methemoglobinemi gibi lokal anesteziğin sistemik etkilerine karşı daha hassastır. Çalışmamızda, özellikle Parkinson olmak üzere nörolojik hastalıklara bağlı derin beyin stimulatörü (DBS) yerleştirilen hastalarda skalp bloğu sonrası methemoglobin değerlerini retrospektif inceleyerek methemoglobinemi riskini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya DBS için Ocak 2017 ve Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü ve rejyonel anestezi uygulanan 41 hasta dahil edildi. Hastalara skalp bloğu (n: 10) ve infiltrasyon anestezisi (n: 31) uygulandı. Hastaların yaş, Amerikan Anesteziyologlar Derneği fiziksel sınıflaması (ASA), cinsiyet, DBS endikasyonu, skalp bloğu / infiltrasyon anestezisi, arteriyel kan gazında pH, pO₂, SpO₂, en yüksek methemoglobin düzeyleri ve klinik semptomlar istatistiksel olarak analiz edildi. DBS endikasyonları 29 hastada Parkinson hastalığı, diğerleri hiper-reaktivite, distoni ve titremeydi. Ayrıca 33 hasta ASA Sınıf II olarak sınıflandırıldı. Skalp bloğu yapılan 2 hastada ve infiltrasyon anestezisi uygulanan 6 hastada MeHb düzeyi% 2'nin üzerindeydi. Ancak skalp bloğu ve infiltrasyon anestezisi arasında methemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Skalp gibi kanlanmanın yüksek olduğu bölgelerde klinik bulgu olmadan, lokal anestezi uygulamalarında methemoglobinemi gelişme riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Derin beyin stimulatörü, methemoglobinemi, scalp block, infiltrasyon anestezisi

Correspondence:

Meryem ONAY
Eskisehir Osmangazi University
Department of Anesthesiology and
Reanimation, Eskisehir, Turkey,
mail: dr.meryemonay@hotmail.com

Received 04.08.2020 Accepted 05.10.2020 Online published 06.10.2020

Cite this article as:

Onay M, Harbeliöglu MA, Vural M, Ekemen S, Risk of Methemoglobinemia in Scalp Block and Infiltration Anesthesia in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation, Osmangazi Journal of Medicine, 2021; Doi: 10.20515/otd.776960

1. Introduction

In Turkey, deep brain stimulation (DBS) is used in the treatment of neurological diseases such as essential tremor, dystonia, and Parkinson's disease (1,2). Parkinson's disease is a chronic, progressive, neurodegenerative disease characterized by postural instability, rigidity, bradykinesia, resting tremor, anxiety, depression, and cognitive and autonomic dysfunction. Initial treatment is medical, and DBS can be planned when medical treatment is insufficient (3). The prominent features of DBS are that it is effective, nondestructive, easy to adapt, and reversible (4).

Anesthesia management is important for intraoperative neurophysiological target validation, clinical evaluation, and patient comfort (5). Appropriate anesthesia conditions can be provided using scalp block or infiltration anesthesia accompanied by conscious sedation, and general anesthesia can be used in patients with anxiety and intolerance or in pediatric patients (1,5).

Methemoglobinemia (MetHb) occurs when the Fe^{++} in the hemoglobin is oxidized to Fe^{+++} . During this process, the Fe^{++} affinity to oxygen increases and leads to tissue hypoxemia (6). This leads to a leftward shift in the oxyhemoglobin dissociation curve (7). MetHb is a rare condition that may be acquired or congenital (8). Dapsone, sulfonamides, benzocaine, primaquine, and some local anesthetics have been reported as causes of acquired MetHb. (9,10). In clinical practice, it occurs mostly as a result of the use of local anesthetics (6). Patients with MetHb levels >10% may present with symptoms of cyanosis, and individuals with levels >30% may present with respiratory distress, nausea vomiting, lethargy and coma (11,12).

In our clinic, we perform DBS under scalp block or infiltration anesthesia. Because we recently encountered a case with a MetHb level of 5.9%, we conducted a retrospective study to examine the relationship between regional techniques and MetHb in a region with high blood supply, such as the scalp. The aim of this study is to evaluate complications,

particularly possible MetHb risk, in patients receiving scalp and infiltration anesthesia.

2. Materials and Methods

Ethical approval was obtained from Eskişehir Osmangazi University Ethics Committee (decision No. 2019-125). We retrospectively reviewed the records of 41 patients aged >18 years who were admitted to the Medical Faculty Hospital between January 2017 and December 2018 and underwent scalp block (n = 10) and infiltration anesthesia (n = 31). Age, American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification, gender, DBS indication, scalp block/infiltration anesthesia, highest methemoglobin levels in arterial blood gas, pH, pO_2 , SpO_2 , and clinical symptoms (cyanosis, respiratory distress, nausea vomiting, lethargy, and coma) were recorded. Noninvasive monitoring (electrocardiogram, blood pressure, and peripheral oxygen saturation) and invasive radial arterial monitoring were performed routinely after patients who did not receive premedication were brought to the operating table. Using an infusion dose of $0.2\text{--}0.7 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ of low-dose dexmedetomidine, sedation was achieved so that patients could easily be awakened and cooperate. When necessary, nitroglycerin infusion was initiated as an antihypertensive treatment. DBS surgery has been performed in our clinic since 2012, but because of the lack of access to previous records, only patients treated in the past two years were included in the current study.

Scalp block

Scalp block was performed in sterile conditions. Local anesthesia was applied to the supraorbital, supratrochlear, auriculotemporal, zygomaticotemporal, and major and minor occipital nerves using a 22-gauge needle. Local anesthesia doses were calculated based on 2 mg kg^{-1} 0.5% bupivacaine and were administered in a total volume of 40 mL after completing with saline. Anesthesia was administered in equal doses to the specified areas.

Infiltration anesthesia

Infiltration anesthesia was performed in sterile conditions. Using a 23-gauge needle, local anesthesia was administered to the head holder entry points (two occipital and two frontal), and the head frame was placed. After the coordinates were determined and the lead placement was ready to be initiated, local anesthesia infiltration was applied to the incision area. Bupivacaine 0.5% 20 mL was used at the head holder entry points (two occipital and two frontal), and 10–12 mL 2% prilocaine was administered at the incision site.

Anesthesia was performed by a specialist (anesthesiologist or neurosurgeon), and in both blocks, local anesthesia was applied to the scalp using the infiltration technique. All surgical procedures were performed by an experienced team. After sufficient anesthesia was provided under operating room conditions, a stereotaxic frame was placed for microelectrode recording, and the target coordinates were marked using magnetic resonance and computed tomography fusion. The Brain LAB software planning system (St. Jude Medical Infinity DBS System, Abbott, USA) was used for direct targeting. Brain penetration was performed only when systolic blood pressure was ≤ 130 mm Hg. Clinical and neurophysiological evaluations were performed by an experienced neurologist during MER, and the permanent leads were subsequently placed by a neurosurgeon under regional anesthesia. A permanent pulse generator was placed on the pectoral muscle of all patients by switching to general anesthesia in the same session. Because of the risk of aspiration under standard general anesthesia, airway safety was ensured by tracheal intubation. For anesthesia induction, we used 4–7 mg kg⁻¹ thiopental, 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium, and 0.1–0.3 µg kg⁻¹ remifentanyl; for anesthesia maintenance, 2%–3% sevoflurane, 0.1–0.3 µg/kg remifentanyl infusion, 40% oxygen, and 60% air were used. However, pulse generators were activated after an average of three weeks

postoperatively. For postoperative analgesia, 1 g paracetamol and 1 mg/kg tramadol were administered.

Statistical analysis

Continuous data are presented as mean \pm standard deviation. Categorical data are presented as percentage (%). We used Shapiro–Wilk’s test to evaluate whether the data were normally distributed. Independent-samples *t* test was used to compare two groups with normal distribution. Pearson’s exact chi-square analysis was used to analyze the crosstabs. The data were analyzed statistically using IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corp., released 2012, IBM SPSS Statistics for Windows, version 17.0, Armonk, NY). A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

A total of 42 patients underwent DBS surgery in our clinic between January 2017 and December 2018. One patient was excluded because he was younger than 18 years. A total of 41 patients (10 receiving scalp block and 31 receiving infiltration anesthesia) were included.

Table 1 presents the demographic data of the patients. Overall, 80% of the patients were classified as ASA II, and most patients had concomitant hypertension. No significant difference was observed between the groups in terms of age; 70% of the indications for DBS were Parkinson’s disease, and the remaining indications were hyperreactivity, dystonia, and tremor (Table 1).

The MetHb level was greater than 2% in two patients who underwent scalp block and six patients who underwent infiltration anesthesia. No significant difference was observed in MetHb, Ph, pO₂, and SpO₂ levels between the blocks. A suspicious gray-blue nail fold was clinically observed in one patient (MetHb: 5.8) who underwent infiltration anesthesia for MetHb symptoms (Table 2).

Table 1. Patient demographic data

	Scalp block	Infiltration anesthesia	P value
Gender			
Male	5	17	0.789
Female	5	14	
Age, years	45.20 ± 16.49	53.84 ± 11.78	0.075
ASA			
I	0 (0.00%)	2 (6.45%)	0.641
II	8 (80.00%)	25 (80.60%)	
III	2 (20.00%)	4 (12.90%)	
Diagnosis	3 (30.00%)	4 (12.90%)	0.607
Dystonia	0 (00.00%)	1 (3.23%)	
Hyperreactivity	6 (60.00%)	23 (74.19%)	
Parkinson's	1 (10.00%)	3 (9.68%)	
Tremor			

ASA, American society of Anesthesiologist physical status classification.

*P < 0.05 indicates statistical significance.

Table 2. MetHb, Ph, pO₂, and SpO₂ levels and symptoms

	Scalp block	Infiltration anesthesia	P value
MetHb level	2.11 ± 1.84	1.95 ± 1.56	0.795
Ph	7.41 (SD: 0.03)	7.42 (SD: 0.05)	0.494
pO₂	138.60 (SD: 47.35)	151.74 (42.83)	0.415
SpO₂	96.90 (SD: 2.81)	96.55 (SD: 2.00)	0.664
Symptoms	0 (00.00%)	1 (3.23%)	0.565
Yes	10 (100.00%)	30 (96.77%)	
No			

*P < 0.05 indicates statistical significance.

4. Discussion

DBS is a minimally invasive surgical method that has become popular as a treatment for movement disorders, particularly Parkinson's disease (3,12). It is a two-stage procedure: a head frame is placed in the first stage for localization, followed by placement of electrodes in the deep and small target nuclei in the brain. The placement of the frame and the pins on the scalp causes an intense nociceptive stimulant, resulting in an increase in heart rate and blood pressure. These reactions may lead to brain edema, increased intracranial pressure, and intracranial hemorrhage (13). Scalp block and infiltration anesthesia are regional anesthesia techniques

that enable neurologic examination with sufficient analgesia and fewer systemic side effects in neurosurgery patients (12). Most DBS patients have comorbidities. Attention should be paid to situations of overdose in terms of difficult airway due to sedation and frame fixed with spiked head. Most DBS patients have Parkinson's disease. In patients with long-term Parkinson's disease, autonomic dysfunction, impaired lung reserve, decreased cough reflex, and sleep apnea increase the risk of aspiration. Dystonia patients are hypovolemic because of malnutrition, which may result in hemodynamic instability. It is difficult to

position these patients because of accompanying skeletal deformities. In addition, developmental delay, dementia, behavioral disorders, and communication problems may prevent the evaluation of symptoms in patients with DBS (14).

Postoperative pain is common in neurosurgery patients, and hemodynamic stability should be achieved by suppressing surgical stress with optimal pain treatment (15,16). Because a single analgesic method cannot provide adequate pain relief, we use multimodal analgesia to avoid the undesired effects of opiates (16). In addition, opiates may provide excellent analgesia but can cause respiratory depression, hypercarbia, and consequently an increase in intracranial pressure, thus hindering neurological examination (12). Therefore, in these patients, regional anesthesia techniques might be the right choice. In areas with high blood supply, such as the scalp, the blockade time is prolonged by the addition of epinephrine to long-acting local anesthetics, and a minimal increase is observed in the plasma concentration of local anesthetics (5,15,17).

In patients undergoing elective craniotomy under general anesthesia, Vallapu et al performed infiltration anesthesia with bupivacaine (group I), infiltration anesthesia with bupivacaine plus dexmedetomidine (group II), and scalp block with bupivacaine plus dexmedetomidine (group III) for postoperative analgesia management. The researchers found that the pain-free period was longer in group III, and pain control was better in the dexmedetomidine treated groups. They concluded that the pain-free period was prolonged with dexmedetomidine (1 µg/kg) added to bupivacaine and that scalp block was a superior technique to infiltration anesthesia (12).

Awake DBS is stressful for patients. In cases in which the patient's comfort is affected because of a prolonged operation and sufficient analgesia cannot be achieved, the patient's heart rate and blood pressure increase. Complications such as intracerebral hematoma, hypertension, dyskinesia, seizures, and ischemic stroke may occur during this

procedure. The risk of intracerebral hemorrhage is further increased in patients with preexisting hypertension and may cause permanent neurological sequelae and is vital. Although this was a retrospective study, adequate hemodynamic records could not be obtained; however, no neurological complications were observed.

Short-acting agents that affect neurocognitive functions to a lesser extent, such as propofol, remifentanyl, and dexmedetomidine, are frequently used for sedation (3, 5). The administration of all agents is stopped 15–30 minutes before microelectrode recording (5). Dexmedetomidine is an alpha-2 agonist that has a sedative, analgesic, and anxiolytic effect without causing respiratory depression. It suppresses the reactions to surgical incision and reduces the need for antihypertensive treatment (14). Dexmedetomidine has become popular in DBS applications and is successfully used as an adjuvant in regional anesthesia (5, 12). In their retrospective study, Rozet et al reported that in DBS implantation cases, dexmedetomidine provides hemodynamic stability, patient comfort, and surgeon satisfaction and also does not affect electrophysiological monitoring (18). In our practice, we prefer dexmedetomidine, which is a sedative, analgesic, and anxiolytic agent that has also been shown to have adjuvant properties in regional anesthesia.

In their study, Bala et al showed that postoperative complications increased in patients aged >60 years as well as in ASA II patients. Patient tolerance to long-term and stressful tasks decreases with age, whereas their morbidity increases (13). In the present study, 80% of patients were classified as ASA II, and the mean age was <60 years in both groups; perioperative complications were rare.

Combinations of local anesthetics are commonly used in peripheral nerve blocks to enable rapid onset and long-term analgesia. Several studies have recommended the use of scalp block with long-acting local anesthetics for awake craniotomies. However, little is known about the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of different mixtures of local anesthetics, their effect on

scalp block, and their safety. The reduction in blood concentrations of long-acting local anesthetics such as bupivacaine may potentially contribute to the prevention of cardiotoxicity and neurotoxicity (19). In the present study, 0.5% bupivacaine was preferred for use in scalp blocks, and 2% prilocaine and 0.5% bupivacaine were preferred for different sites at different times in infiltration anesthesia. Combined local anesthetics, especially in blocks applied to regions with a high blood supply, such as the scalp, should be used in therapeutic doses. MetHb is likely to occur in patients receiving prilocaine; therefore, clinicians must remain aware of this issue.

In healthy individuals, the NADH cytochrome b5 reductase enzyme maintains the MetHb level at <2%. However, some studies have shown that the nitroglycerin MetHb level >2% used during general anesthesia in antihypertensive treatment is as the only cause (10). In our study, the MetHb level was >2% in two patients (20%) who underwent scalp block and in six patients (19.3%) who underwent infiltration anesthesia. The MetHb levels were not different between groups (scalp block mean MetHb: 2.11 ± 1.84 , infiltration anesthesia mean MetHb: 1.95 ± 1.56). However, in two of our patients in the scalp block group, high MetHb values (5.2% and 5.9%) were attributed to the injection of prilocaine into the incision site due to insufficient block.

The risk of MetHb increases when therapeutic doses are increased or combinations of local anesthetics are used. Then the MetHb level reaches <20%, clinical improvement is observed after cessation of the drug (2,6). In patients with high concentrations of MetHb (>20%), treatment with methylene blue and ascorbic acid is recommended (11). MetHb levels of >70% are fatal (15).

In case report by Sarsu et al of a one-year-old boy with 20% second-degree burns, the patient's MetHb level after the use of prilocaine cream was 10.9%. The peripheral oxygen saturation was 60%, and the patient had cyanosis in the lip, hands and feet, and nail folds. However, because of the patient's

poor general condition, he was intubated and followed up in intensive care conditions. In addition to burn treatment, a single dose of 1 mg kg^{-1} methylene blue and 100 mg ascorbic acid treatment was used (11). In the present study, a 59-year-old patient who underwent infiltration anesthesia developed clinical symptoms of MetHb, including gray-blue nail fold. In this patient, 20 mL of 0.5% bupivacaine and 30 mL of 2% prilocaine were applied to the stereotaxic frame entry points. The use of combined local anesthetics exceeding therapeutic doses triggered MetHb. Peripheral oxygen saturation of the patient decreased from 94% to 89% while receiving 2 L min^{-1} oxygen by mask. No known respiratory disease was reported. The MetHb level measured was 5.9%; 100% oxygen therapy was administered, and the patient was closely followed. The patient's MetHb level regressed after 24 hours postoperatively, and clinical improvement was achieved.

In the case report presented by Yamaji et al, in which a 67-year-old male patient experienced decreased saturation during gastrointestinal endoscopy, PaO_2 and SaO_2 levels in the studied blood gas were normal, and the MetHb level was 26.2%. During the procedure, 8% lidocaine spray was used as a local anesthetic. The MetHb level reduced to 1.6% after treatment with 1 mg/kg methylene, and dyspnea and cyanosis improved. However, the MetHb level gradually increased to 18% over 15 days. Congenital type 1 hemoglobinemia was considered, and treatment with 60 mg riboflavin and 600 mg/day ascorbic acid was initiated. DNA gene analysis identified a new variant CYB5R3 gene. The patient's MetHb level dropped dramatically to 5.6%, and the patient was discharged without complications (20). Although clinically acquired MetHb is commonly observed, congenital MetHb should be considered in cases of elevated MetHb despite methylene treatment. Each patient can present different methb levels with different clinical signs. The treatment of MetHb is usually presented in only case reports. Therefore, treatment arrangements should be planned according to the patient's clinic and methb level.

The study has some limitations. The data were from a single center and collected retrospectively, and the distribution between groups was uneven. MetHb is not only associated with local anesthetics but can also be affected by drugs such as antibiotics and nitroglycerin. The reported literature on MetHb consists of only case reports; therefore, multicenter and prospective studies are needed.

REFERENCES

- Krauss P, Marahori N.A, Oertel M.F, Barth F, Stieglitz L.H, Better Hemodynamics and Less Antihypertensive Medication: Comparison of Scalp Block and Local Infiltration Anesthesia for Skull-Pin Placement in Awake Deep Brain Stimulation Surgery, *World Neurosurg* 2018;120:E991-E999.
- Yeoh T.Y, Manninen P, Kalia S.K, Venkatraghavan L, Anesthesia considerations for patients with an implanted deep brain stimulator undergoing surgery: a review and update, *Can J Anesth* 2017;64:308-319.
- Bindu B, Bithal P.K, Anaesthesia and deep brain stimulation. *J Neuroanaesth Crit Care* 2016;3:197-204
- Kılıç B.B, Peker S, Deep Brain Stimulation (DBS): History, Mechanisms of Action and Indications, *Türk Nöroşir Derg* 2014;3: 250-256
- Grant R, Gruenbaum S.E, Gerrard J, Anaesthesia for deep brain stimulation: a review, *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28:505-510.
- Öztürk E, Aktaş B.T, Öztarhan K, Adal E, Lokal Anestezik Uygulanması Sonrası Gelişen Methemoglobinemi, *JOPP Derg* 2010;2:46-48
- Cortazzo J.A, Lichtman A.D, Methemoglobinemia: A Review and Recommendations for Management, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:1043-7.
- Trivedi D.J, Joshira B, Bidkar V, Rao R, Methemoglobinemia: Living with Dormant Devil, *Ind J Clin Biochem* 2017;32:248-250.
- Erkuran M.K, Duran A, Kurt B.B, Ocak T, Methemoglobinemia after local anesthesia with prilocaine: a case report, *Am J Emerg Med* 2015;33:602.e1-602.e2.
- Imani F, Behseresht A, Pourfakhr P, Moharari R.Z, Etezadi F, Khajavi M, Prevalence of Abnormal Methemoglobinemia and Its Determinants in Patients Receiving Nitroglycerin During Anesthesia, *Anesth Pain Med*, 2019;9:e85852,
- Sarsu S.B, Şahin K, Saraç F, A case of methemoglobinemia due to lidocaine-prilocaine cream used in burn, *J Pediatr Surg* 2014;28:45-48.
- Vallapu S, Panda N.B, Samagh N, Bharti N, Efficacy of Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthetic Agent in Scalp Block and Scalp Infiltration to Control Postcraniotomy Pain: A Double-Blind Randomized Trial, *J Neurosci Rural Pract*, 2018;9:073-079.
- Bala R, Chaturvedi A, Pandia M.P, Bithal P.K., Anaesthetic management and perioperative complications during deep brain stimulation surgery: Our institutional experience, *J Neuroanaesth Crit Care* 2016;3:233-238.
- Venkatraghavan L, Manninen P, Mak P, Lukitto K, Hodaie M, Lozano A, Anesthesia for Functional Neurosurgery: Review of Complications, *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2006;18:64-67
- Bala I, Gupta B, Bhardwaj N, Ghai B, Khosla V.K, Effect of Scalp Block on Postoperative Pain Relief in Craniotomy Patients, *Anaesth Intensive Care* 2006;34:224-227.
- Akcil E.F, Dilmen O.K, Vehid H, Ibisoglu L.S, Tunalı Y, Which one is more effective for analgesia in infratentorial craniotomy? The scalp block or local anesthetic infiltration, *Clin Neurol Neurosurg* 2017;154: 98-103.
- Kara M.Y, Turhan S.Ç, Ökten F, Skalp Bloğun Yeniden Gözden Geçirilmesi, derleme, *Anestezi Dergisi* 2014;22:67-73.
- Rozet I, Muangman S, Vavilala MS, et al. Clinical experience with dexmedetomidine for implantation of deep brain stimulators in Parkinson's disease. *Anesth Analg* 2006;103:1224-1228
- Chaki T, Sugino S, Janicki P.K, et al. Efficacy and Safety of a Lidocaine and Ropivacaine Mixture for Scalp Nerve Block and Local Infiltration Anesthesia in Patients Undergoing Awake Craniotomy, *J Neurosurg Anesthesiol* 2016;28:1-5
- Yamaji F, Soeda A, Shibata H, et al, A new mutation of congenital methemoglobinemia exacerbated after methylene blue treatment, *Acute Med Surg* 2018;5:199-201.

5. Conclusion

As a result, it was seen that the two techniques were not different in terms of methHb risk in this study. Although the increase in the current methb level does not show clinical signs, we think that this increase risk should be aware of.

The Characteristics of Radiographic Knee Osteoarthritis According to Age and Gender at a University Hospital

Üniversite Hastanesinde Radyografik Diz Osteoartritinin Yaş ve Cinsiyete Göre Özellikleri

¹Fulya Bakılan, ²Merih Özgen

¹Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Eskisehir City Hospital, Eskisehir, Turkey
²Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey

Abstract

Abstract: The aim of the study was to evaluate the frequency of patients who admitted to physical and rehabilitation medicine clinic of a university hospital with knee pain and to analyse the frequency and characteristics of radiographic osteoarthritis in different age groups according to gender. Patient files of 198 patients with knee pain were detected retrospectively. 146 patient (105 female, 41 male) who met our criteria included in the study and reviewed for gender, age and anterior/posterior and lateral radiographies of knee. Knee radiographies interpreted for the presence of joint space narrowing (medial-lateral), osteophyte and sclerosis. The radiographic measurements were made according to "Kellgren Lawrance Scale". It was found that 2% of all patients admitted to the outpatient clinic had knee pain complaints in 2019. 89 (60%) of 146 patients (65.7% in female, 48.7% in male) had radiographic knee osteoarthritis according to Kellgren Lawrance Scale and 44 (49%) of 89 patients were moderate to severe (Grade 3-4). There was found a narrowing in the joint space in 48 (69%) of 69 females and 10 (50%) of 20 males with knee osteoarthritis. More than half of patients with knee pain had radiographic knee osteoarthritis, and about half of patients with knee osteoarthritis were moderate to severe. The frequency of radiographic osteoarthritis were higher in females, the severity were found higher in females more than males after 50 years old. Radiographic knee osteoarthritis increased with age among both males and females,

Keywords: Kellgren Lawrance Scale; knee osteoarthritis; radiographic knee osteoarthritis

Özet

Bu çalışmada, bir üniversite hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğine diz ağrısı ile başvuran hastaların oranını belirlemek ayrıca yaşa ve cinsiyete göre radyografik osteoartritin sıklığını ve karakteristik özelliklerini belirlemek amaçlanmıştır. Diz ağrısı ile başvuran 198 hasta dosyası geriye dönük incelenerek, kriterleri karşılayan 146 (105 kadın, 41 erkek) hastanın yaş, cinsiyet, radyografi bilgileri kaydedilmiştir. Radyografik olarak eklem aralığında daralmanın varlığı ve varsa hangi kompartmanda daha fazla olduğu, osteofit, skleroz araştırılmıştır. Radyografik ölçümler Kellgren Lawrance Skalasına göre yapılmıştır. 2019 yılında ayakta hasta kliniğine başvuran hastaların %2'sinin diz ağrısı ile başvurduğu saptanmıştır. 146 hastanın 89'unda (%65.7 kadınlarda, %48.7 erkeklerde) radyografik osteoartrit saptanmıştır, 89 hastanın ise 44'ünün (%49) düzeyinin orta ve ağır (evre 3-4) olduğu gözlenmiştir. Ayrıca 69 kadın hastanın 48'inde (%69), 20 erkek hastanın ise 10'unda (%50) eklem aralığında daralma saptanmıştır. Diz ağrısıyla başvuran hastaların yarısından fazlasında radyografik olarak osteoartrit saptanmıştır. Diz osteoartriti saptanan hastaların yarısının evresi orta-ağırdır. Kadınlarda sıklığı daha fazla saptanmış olup, 50 yaş üzerindeki kadınlarda ise şiddetinin de erkeklere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Her iki cinsiyette de yaş arttıkça radyografik osteoartrit sıklığı artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diz osteoartriti; kellgren Lawrance Skalası; radyografik diz osteoartriti

Correspondence:

Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Eskisehir City Hospital, Eskisehir, Turkey
e-mail: fulyabakilan@gmail.com

Received 04.08.2020 Accepted 16.11.2020 Online published 16.11.2020

Cite this article as:

Bakılan F, Ozgen M, The Characteristics of Radiographic Knee Osteoarthritis According to Age and Gender at a University Hospital, Osmangazi Journal of Medicine, 2021, Doi: 10.20515/otd.776910

1. Introduction

A major cause of knee pain is knee osteoarthritis (OA) in worldwide (1) Direct radiography is a common, easy, and inexpensive method that has been used for many years in diagnosis of knee osteoarthritis. Kellgren Lawrance (K-L) scale is the most commonly radiologic grading system for knee osteoarthritis. It determines the severity of radiographic osteoarthritis by evaluating the degree of osteophytes, narrowing in the joint space, sclerosis. Grade 2 or higher grades are defined as radiographic knee osteoarthritis (2).

The results of prevalence studies about radiographic osteoarthritis differ to methodology and ethnic differences. In the ROAD study in Japan, the prevalence of radiographic osteoarthritis which was determined by Kellgren Lawrance Scale, was reported 47.0% of 817 men and 70.2% of 1465 women (3). The Framingham Osteoarthritis Study reported the prevalence lower, radiographic OA as 34.4% in women and 30.9% in men aged 60 and above (4).

There are conflicting results about the relation between symptomatic, immunologic (5) and radiological OA, however pain prevalence is higher and quality of life (6) was lower in severe radiological OA. Direct radiography indicates structural changes in the osteoarthritic joint, it is believed that there is a relation between structural changes and osteoarthritis (7).

Age and female gender is generally believed as a risk factor for knee osteoarthritis. Age is a risk factor due to reduced muscle strength, disruption in proprioception, cartilage thinning, increased oxidative stress with aging (8). But there are conflicting results about the association of age and radiographic OA. Some studies showed positive association (9) and some studies showed no association (10). The results of many studies demonstrated females have high risk for knee OA more than males (11,12) however a few study showed that males had more (9).

In the normally aligned, ambulating knee, load is disproportionately transmitted to the medial compartment (33).

Varus malalignment further increases the total load passing medially during gait (30). Although valgus mal-alignment is associated with an increase in lateral compartment peak pressures (32), the medial compartment often continues to bear more load than the lateral compartment until severe valgus malalignment is present (34,35). Varus malalignment increases medial compartment load; valgus malalignment increases lateral compartment load (28,31,32). In the normally aligned, ambulating knee, load is disproportionately transmitted to the medial compartment (33). Varus malalignment further increases the total load passing medially during gait (30). Although valgus mal-alignment is associated with an increase in lateral compartment peak pressures (32), the medial compartment often continues to bear more load than the lateral compartment until severe valgus malalignment is present (34,35).

In normally ambulating knee, medial compartment carries most load of the body. Furthermore, varus malalignment increases this load while ambulating. As a result, the medial compartment carries more load than lateral compartment and medial tibiofemoral OA is more often than lateral tibiofemoral OA (13). Wise et al. reported that the prevalence of medial joint space narrowing was 29.5% and lateral joint space narrowing 8.2% in 2652 subjects between 50-79 years (14).

This study was conducted: 1- to evaluate the frequency of patients who admitted to physical and rehabilitation medicine clinic of a third level hospital with knee pain, 2- to analyse the frequency and characteristics of radiographic osteoarthritis in patients with knee pain in different age groups according to gender.

2. Material and Methods

This retrospective study was an analysis of patients with knee pain, seen at Department of Physical Medicine and Rehabilitation in Eskisehir Osmangazi University (Eskisehir, Turkey) in 2019 by searching the patient files and computerized database. The medical records of 198 patients with knee pain (ICD-10 : M17, M22, M23, S83 and subgroups, M70.5, M71.2) were reviewed for gender, age

and knee radiographs. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards (16-06-2020/23/E-25403353-050.99-68776)

Patients over the age of 18 years with records of sex, age and knee radiographs (both anterior and lateral), were included to the study. Under the age of 18 and patients with knee radiography which is not suitable for accurate assessment, also patients with total knee arthroplasty and knee surgery (with nail or other implants), positivity of rheumatoid factor were excluded from the study. 146 (105 female, 41 male) patients who met the criteria were included to the study.

Anterior and lateral knee radiographs were interpreted by two physical therapy and rehabilitation specialists for the presence of osteophyte, narrowing in the joint space, sclerosis and grading was done according to Kellgren-Lawrance (K-L) Scale (2) : Grade 0-Normal, Grade 1- Doubtful narrowing in the joint space, possible osteophyte, Grade 2-Definite osteophyte, possible narrowing in the joint space, Grade 3- Moderate osteophytes, definite narrowing in the joint space, some sclerosis, Grade 4- Marked narrowing in the joint space, severe sclerosis and definite bone ends deformity. Also it will be determined whether the narrowing in the joint space is more medial or lateral by measuring the distance between the tibial plateau and the femoral condyle (15).

IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) program was used for statistical analysis. Categorical variables are

shown as frequency and percentage (%) and continuous numerical variables are shown as mean \pm standart deviation.

3. Results

A total of 9854 patients admitted to the Outpatient Clinic in 2019, 198 (2%) of them admitted with knee pain (139 female, 59 male). 12 patients with total knee arthroplasty, 40 patients with no radiography, 2 patients with knee radiography which is not suitable for accurate analysis were excluded from the study.

The radiographs of 146 patients (ages between 24-84, mean 59.1 ± 13.59) with suitable radiography were found for the analysis. 105 (70.4%) of them were female with the mean age of 60.67 ± 11.72 , 41 (29.6%) of them were male with the mean age of 55.09 ± 17.02 . Only 5 females and 5 males had the radiography of one knee, other 136 patients had the radiographies of both knees.

Most of the female patients who admitted with knee pain were over 50 years old (84%). On the other hand, most of the male patients were over 60 years old, however the age distribution of males were similar.

89 (60%) of 146 patients (65.7% in female, 48.7% in male) had radiographic knee osteoarthritis according to Kellgren Lawrance Scale and 44 (49%) of 89 patients were moderate to severe (Grade 3-4). 30.8% of the patients were K-L grade 2, 20.5% of the patients were K-L grade 3 and 9.5% of the patients were K-L grade 4. Radiographic knee osteoarthritis increased with age among both males and females. Also the severity of osteoarthritis and narrowing in the joint space increased with age in females (Table 1).

Table 1. Distribution of radiographic knee osteoarthritis by age groups and gender

Female	Definite knee OA (K-L Grade 2-4)	Moderate to severe knee OA (K-L Grade 3-4)	Narrowing in the joint space
20-29 (n=1)	0		
30-39 (n=5)	1 (20%)		
40-49 (n=10)	2 (20%)		
50-59 (n=28)	14 (50%)	5 (17.8%)	8 (28.5%)
60-69 (n=37)	29 (78.3%)	16 (43.2%)	23 (62.1%)

≥ 70 (n=24)	23 (95.8%)	14 (58.3%)	17 (70.8%)
Total (n=105)	69 (65.7%)	35 (33.3%)	48 (45.7%)
Male			
20-29 (n=2)	0		
30-39 (n=8)	1 (12.5%)		
40-49 (n=6)	1 (16.6%)	1 (16%)	1 (16%)
50-59 (n=5)	2 (40%)		
60-69 (n=10)	7 (70%)	6 (60%)	6 (60%)
≥ 70 (n=10)	9 (90%)	2 (20%)	3 (30%)
Total (n=41)	20 (48.7%)	9 (21.9%)	10 (24.3%)

(OA: Osteoarthritis, K-L : Kellgren-Lawrance Scale)

There was found a narrowing in the joint space in 48 (69%) of 69 females, 10 (50%) of 20 males with knee OA. 47 narrowings in females and all narrowings in males were

in the medial joint space. The rates of the narrowing in the medial joint space increased with the K-L Grades (Table 2).

Table 2. Distribution of the narrowing in the medial joint space by Kellgren Lawrance Grades in both gender with knee osteoarthritis

Female	K-L Grade 2 (n=34) N(%)	K-L Grade 3 (n=23) N(%)	K-L Grade 4 (n=12) N(%)	Total (n=69) N(%)
The narrowing in the medial joint space	17 (50%)	19 (82.6%)	11 (91.6%)	47 (68%)
Male	K-L Grade 2 (n=11) N(%)	K-L Grade 3 (n=7) N(%)	K-L Grade 4 (n=2) N(%)	Total (n=20) N(%)
The narrowing in the medial joint space	2 (18.1%)	6 (85.7%)	2 (100%)	10 (50%)

(K-L: Kellgren Lawrance Scale)

4. Discussion

Our study which examined the features of radiographic knee osteoarthritis in detail, showed that; the frequency of patients with knee pain were 2% of all the patients who admitted to physical and rehabilitation medicine clinic of a thirdlevel hospital. 60% of patients with knee pain had radiographic knee osteoarthritis, and about half of patients with knee OA had moderate to severe OA (K-L Grade 3-4). The frequency of radiographic OA were higher in females, the severity were found higher in females more than males after 50 years old. Radiographic knee osteoarthritis increased with age among both males and females also the rate of narrowing in the joint space increased with K-L grades. The contribution to the literature is; analysing the frequency and characteristics of radiographic osteoarthritis in different age groups according to gender at a university hospital with knee pain

The frequency of patients with knee pain were 2% of all the patients who admitted to outpatient clinic. We think that the frequency

of knee pain was low due to the fact that patients with pain mostly apply to the public hospitals. Patients with treatment resistant pain may be applying more to university hospitals. Most of the patients were female, similar to other published papers (16,17).

The results of published studies about the frequency of radiographic knee OA, can vary due to ethnic and methodologic differences. Bedson et al. discussed these epidemiologic difficulties and reported that the proportion of the radiological changes varied between 15% and 76% in patients with knee pain (18). In our study, more than half of the patients with knee pain had radiographic knee osteoarthritis. Similar to our study, in England, another study determined by K-L scale, reported radiographic OA in 69,5% of 650 patients with knee pain (19). However Hannan et al. found radiographic OA 15% of patients with knee pain (20). Grade 3 and 4 was defined as moderate to severe radiographic osteoarthritis (2). 49% of our patients with knee OA were moderate to

severe. Peat et al. reported that 56.8% of 452 patients aged 50 and above with knee pain, had moderate or severe radiographic OA (19). The fact that the study population of this study is older than our study, may explain that the frequency of moderate and severe radiographic OA is slightly more than our study.

In most of the studies, the frequency (4,11,12) and the severity (11) of knee osteoarthritis were found in females more than males, however there are a few studies showing that males had more (9) In many studies it is explained by hormonal changes in women with age, changes in the balances of bone formation and resorption, more pain perception, less ability to cope with stress in women (21,22). Similar to literature, our study showed that the frequency of radiographic OA were high in females (65.7%) more than males (48.7%) The Framingham (4) and the SEKOAI (15) studies reported the prevalence of radiographic OA higher in females. The meta-analysis reported that females had a higher risk for knee OA (11). And another study, published in Lancet reported that osteoarthritis is more common in female due to the role of hormones (12) However in the Baltimore Study, 31.6% of 547 Caucasian men and 28.5% of 351 Caucasian women aged 20 and above, were defined as radiographic osteoarthritis (9). The subjects we studied were a random sample of patients with knee pain not a population based sample. Therefore the frequencies of radiographic knee osteoarthritis is expected to be higher than the Baltimore study. Our study results showed that the severity of radiographic OA were found higher in females (50% in 69 females) more than males (40% in 20 males) aged over 50 years. We think this result may be due to decreased modulating effect of oestrogen on cartilage in females (23). Also a study reported that difference in knee cartilage volume between males and females became greater above 50 years of age due to possible hormonal mechanism (24). Also the metaanalysis reported that females ≥ 55 years of age had more severe knee osteoarthritis, they believe that it is the result of menopause (11).

Our study results showed that radiographic knee osteoarthritis increased with age among both males and females. We believe that age related changes in articular cartilage, ligaments, muscles may contribute to the development of knee osteoarthritis. Similar to our study, Cubukcu et al found a positive correlation between age and radiological findings in knee OA, they associated this finding with changes in cartilage, reduced muscle strength, loss of flexibility in subcondral bone, inadequate neuromuscular response (25). Also Baltimore Study demonstrated the prevalence of radiological OA increased with age in both gender (9). And Botha et al. reported that narrowing in the joint space and osteophyte scores increased with age (26). Age-gender interaction is poorly understood in knee osteoarthritis, many studies shows different results. According to our study, the severity of osteoarthritis increased with age in females, not in males, however it is expected increased severity in both gender due to the changes in the cartilage with aging. Similar to our study results, the Framingham Study reported that the severity of radiographic OA increased with advancing age in female but not in men (4). We think this results of our study and the Framingham study were probably because of the small sample of males.

Kellgren-Lawrence Scale has been proven to be applicable in knee OA in both gender (27), however some studies reported that patients without radiographic degeneration demonstrated a narrowing in the joint space with age (27,28). Our study results showed that narrowing in the joint space were in medial in almost all patients and all patients with narrowing in the joint space had radiographic OA. Also the rate of the narrowing in the medial joint space increased with the K-L grades. Similar to our study, there are published studies which shows the relation between K-L grades and narrowing in the joint space. The Copenhagen Osteoarthritis Study reported that the narrowing in the joint space in the subjects with radiographic OA were more than the subjects without radiographic OA (27). Also the relation between K-L grades and

narrowing in the joint space was reported in another study (29).

This study has some limitations : we could not be able to evaluate functionality and pain levels as a result of retrospective design, and also we could not be able to evaluate the progression of knee OA due to the absence of control radiographies. The strength of our study was, not only evaluating age, gender distribution and frequency of knee OA, but also evaluating the relation between

narrowing in the joint space and K-L grades in patients with knee pain.

In conclusion, the rate of the radiographic knee osteoarthritis was 60% in patients with knee pain who admitted to a thirdlevel clinic. About half of them had moderate to severe OA (K-L Grade 3-4). The frequency of radiographic OA was higher in females and increased with age among both gender. Also the rate of narrowing in the joint space increased with K-L grades.

REFERENCES

1. McAlindon TE, Bannuru R, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:363-88.
2. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502.
3. Muraki S, Oka H, Akune T, et al. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;17:1137-43.
4. Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987;30: 914-918.
5. Soyocak A, Hulyam K, Ozgen M, et al. Diz Osteoartrit hastalarının evrelerine göre nökleer faktör kapp B (NF-KB) aktivitesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38:49-54.
6. Akıncı M, Kapucu S. Total Kalça ve Diz Protezi Yapılan Osteoartritli Yaşlı Kadınların Ağrı, Fonksiyonel Durum ve Günlük Yaşam Aktivitelerinin Belirlenmesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2020;42:434-43.
7. Duncan R, Peat G, Thomas E, et al. Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? *Ann Rheum Dis*. 2007;66:86-91.
8. Gürer G, Seçkin B. Diz Biyomekaniği. *Romatizma*. 2001;16:114-24
9. Lethbridge-Cejku M, Tobin JD, Scott WW et al. The relationship of age and gender to prevalence and pattern of radiographic changes of osteoarthritis of the knee: data from Caucasian participants in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clinical and Experimental Research*. 1994;6:353-7.
10. Karabulut, M. Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evre ile q açısı, femoral kırık kalınlığı ve klinik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Uludağ University, Uzmanlık tezi. 2018.
11. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005; 13, 769-81.
12. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2015;386(9991):376-87.
13. McKellop HA, Llinas A, Sarmiento A. Effects of tibial malalignment on the knee and ankle. *The Orthopedic clinics of North America*. 1994; 25:415.
14. Wise BL, Niu J, Yang M, et al. Patterns of compartment involvement in tibiofemoral osteoarthritis in men and women and in whites and African Americans. *Arthritis care & research*. 2012; 64:847-52.
15. Piperno M, Le Graverand MPH, Conrozier T, et al. Quantificative evaluation of joint space width in femorotibial osteoarthritis: comparison of three radiographic views. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998; 6:252-9.
16. Kotevoglou N, Canik N, Icagasioglu A. Comparison of radiographic patterns of knee osteoarthritis in Turkish and British patients: relationship between symptoms and disability. *Romatizma*. 2004;19:2:93-8.
17. Edwards MH, Parsons C, Bruyère O, et al. High Kellgren-Lawrence grade and bone marrow lesions predict worsening rates of radiographic joint space narrowing; the SEKOIA study. *The Journal of rheumatology*. 2016; 43:657-65.
18. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2008;9:116.
19. Peat G, Thomas E, Duncan R, et al. Estimating the probability of radiographic osteoarthritis in the older patient with knee pain. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007; 57:794-802.
20. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology*. 2000;27:1513-7.
21. Tuncer T, Çay HF, Kaçar C et al. Diz Osteoartrit Tedavisinde Kanıtla Dayalı Öneriler: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Uzlaşma Raporu. *Türk J Rheumatol*. 2012;27:1-17.
22. Partanen J, Jamsa T, Jalovaara P. Influence of the upper femur and pelvic geometry on the risk and type of hip fractures. *J Bone Miner Res*. 2001; 16:1540-6.
23. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas*. 2000;35:183-99
24. Ding C, Cicuttini F, Scott F et al. Sex differences in knee cartilage volume in adults: role of body and bone

- size, age and physical activity. *Rheumatology*. 42:1317-23.
25. Cubukcu D, Sarsan A, Alkan H. Relationships between pain, function and radiographic findings in osteoarthritis of the knee: a cross-sectional study. *Arthritis*. 2012;984060.
 26. Botha-Scheepers S, Dougados M, Ravaud P, et al. Effect of medial tibial plateau alignment on serial radiographs on the capacity to predict progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:272-6.
 27. Laxafoss E, Jacobsen S, Gosvig KK, et al. Case definitions of knee osteoarthritis in 4,151 unselected subjects: relevance for epidemiological studies: the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Skeletal Radiol*. 2010;39:859-66.
 28. Conrozier T, Mathieu P, Piperno M, et al. Selection of knee radiographs for trials of structure-modifying drugs in patients with knee osteoarthritis: a prospective, longitudinal study of Lyon Schuss knee radiographs with the definition of adequate alignment of the medial tibial plateau. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1411-7.
 29. Agnesi F, Amrami KK, Frigo CA, et al. Comparison of cartilage thickness with radiologic grade of knee osteoarthritis. *Skeletal Radiol*. 2008;37:639-43.

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tıbbi Malpraktis Bilgi Düzeyi

Medical Malpractice Knowledge Level of Faculty of Medicine Students

Sevil Aydoğan Gedik, Alaettin Ünsal, Didem Arslantaş, Ayşegül Mutlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye

Özet

Bu çalışma, Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıbbi malpraktis bilgi düzeylerinin saptanması, ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlerin incelenmesi ve tıbbi hatalara karşı tutumlarının değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır. Çalışma, bir Tıp Fakültesinde öğrenim görmekte olan öğrenciler üzerinde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışma grubu 916 öğrenciden oluşmuştur. Malpraktis bilgi düzeyi literatürden faydalanılarak hazırlanan 25 bilgi sorusu ile, tıbbi hatalara karşı tutumları ise Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Malpraktis bilgi düzeyi yeterliliği Roc analizi ile değerlendirildi. Analizler için Ki-kare testi, lojistik regresyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Öğrencilerin %51.9'u kadın, %48.1'i ise erkektir. Yaşları 18-40 arasında değişmekte olup, ortalama 20.91±2.11 yıl idi. Öğrencilerden %66.8'inin malpraktis bilgi düzeyi yeterliydi. Parçalanmış aileye sahip olmak, 19 yaş ve altında olmak ve baba öğrenim durumunun ilkökul altında olması malpraktis bilgi düzeyi yeterliliğini azaltan faktörler olarak saptandı. Malpraktis kavramını daha önceden duyanlarda (OR: 3.54), malpraktis hakkında daha önceden bilgi alanlarda (OR: 1.75) ve hekim hak ve sorumlulukları hakkında eğitim alanlarda (OR: 1.54) malpraktis bilgi düzeyi yeterliliğinin daha yüksek olduğu bulundu. Öğrencilerin malpraktis bilgi sorularından aldıkları puanlar ile Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeğinden aldıkları puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı ($r=0.288$, $p<0.001$). Öğrencilerin çoğunun malpraktis bilgi düzeyi yeterliydi. Malpraktis bilgi düzeyi ile tıbbi hatalarda tutum düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki vardır.

Anahtar Kelimeler: Malpraktis, tıbbi hata, bilgi, tutum

Abstract

The aim of this study is to determine the medical malpractice knowledge levels of the students of the Faculty of Medicine, to examine some variables which may be related and to evaluate their attitudes towards medical errors. This is a cross-sectional study conducted in a Faculty of Medicine. The study group consisted of 916 students. The knowledge level of malpractice was evaluated with 25 information questions based on the literature and the attitudes towards medical errors were evaluated by the Medical Errors Attitude Scale (MEAS). Malpractice knowledge level sufficiency was evaluated by Roc analysis. Chi-square, logistic regression and Spearman correlation analyses were used. In the study, 51.9% of the students were female, 48.1% were male and the mean of ages was 20.9±2.1 years (ranged 18-40). The 66.8% of students had sufficient knowledge of malpractice. Having a broken family, being 19 years and under and the father's education is under primary school were identified as factors reducing the level of malpractice knowledge. It was found that the malpractice knowledge level was higher in those who had previously heard malpractice (OR:3.54), who had previously learned about malpractice (OR:1.75) and who were educated about physician rights and responsibilities (OR:1.54). There was a positive weak correlation between the scores of malpractice information questions and the MEAS ($r=0.288$, $p<0.001$). Malpractice knowledge level of most students was sufficient. There is a positive weak relationship between the malpractice knowledge level and the level of attitude in medical errors.

Keywords: malpractice, medical error, knowledge, attitude

Correspondence:

Sevil AYDOĞAN GEDİK - Eskişehir
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir,
Türkiye
e-mail: aydogan.sevil@gmail.com

Received 06.06.2020 Accepted 14.10.2020 Online published 15.10.2020

Cite this article as:
Aydogan Gedik S, Unsal A, Arslantaş D, Mutlu A, Medical Malpractice Knowledge Level of Faculty of Medicine Students,
Osmangazi Journal of Medicine, 2021 Doi: 10.20515/otd.745382

1. Giriş

Tıbbi hata bir girişim, tedavi ya da uygulamanın sadece yanlış veya eksik yapılması değil, yapılması gerektiği halde yapılmaması ve yapılmaması gerektiği halde yapılması olarak tanımlanmaktadır (1). Yorgunluk, eğitim eksikliği, özensizlik, dikkatsizlik ve iletişim eksikliği gibi kişisel faktörler; iş yeri yapısı, iş ve hasta yükü, çalışma saatleri, personelin sayıca eksikliği ve yanlış dağılımı gibi kurumsal faktörler; yanlış laboratuvar sonuçları, yetersiz ve eksik cihazlar gibi teknik faktörler tıbbi hatalara yol açabilir (2-4). Tıbbi hatalar sonucu sağlık personelinde moral ve motivasyon kaybı, depresyon, öfke ve hukuksal sorunlarla karşı karşıya gelmenin yarattığı diğer duygusal rahatsızlıklar meydana gelmektedir. Diğer yandan hastanın hastanede yatış süresi uzamakta, mortalite ve morbidite artmakta, en sonunda da toplumun sağlık düzeyinde azalma olmaktadır (5, 6). Ushie ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yarısının geçmişte bir tıbbi hataya maruz kaldığı belirtilmiştir (7).

Tıbbi hata sonucunda kişinin sağlığında herhangi bir olumsuzluk meydana gelirse, bu durum malpraktis olarak değerlendirilir (8). Hekimin tedavi sırasında standart ve güncel uygulamayı yapmaması, beceri eksikliği veya hastaya tedavi vermemesi ile oluşan zarar tıbbi malpraktis (tıbbi uygulama hatası) olarak tanımlanmaktadır (9, 10).

Türkiye’de hekimlerin cezai ve hukuki sorumluluğunu düzenleyen, malpraktis ile ilgili özel bir kanun yoktur. Malpraktis davalarında kararlar, Türk Ceza Kanunu’ndaki taksirle yaralama ve taksirle öldürme gibi maddelere göre verilmektedir. Bu da suçlayıcı-cezalandırıcı sistemi öne çıkarmaktadır. Bu sistem içinde maddi tazminat cezası verilebileceği gibi uyarma, kınama, kademe ilerlemesinin durdurulması ve maaş kesme gibi idari cezalar da verilebilmektedir (9, 11, 12). Türkiye’de 2002-2014 yılları arasında malpraktis iddiası ile toplam 4470 dava açılmış olup, bunlardan 764’ünde hekimler 7.254.000 TL maddi tazminat ödemeye mahkum edilmiştir (13).

Bir çalışmada hekim ve hemşirelerin mesleki açıdan kaygı duydukları en önemli durumun malpraktis olduğu bildirilmiştir (14). Tıbbi uygulamalardan dolayı hasta ve yakınları tarafından şikayet edilme, malpraktis davası açılma endişesi hekimin çekinik davranmasına yol açmakta, dolayısıyla hastaya sunduğu sağlık hizmetini olumsuz yönde etkilemektedir. Defansif tıp olarak tanımlanan bu anlayışta, hekimlerin riskli hastaları tedavi etmekten, riskli işlemler veya yapabilecekleri girişimlerden kaçınmaları, kendilerini güvence altına almak için gereğinden fazla tetkik ve tahlil istemeleri ve düşük riskli hastaları bile hastaneye yatırmaları sağlık hizmeti harcamalarının artmasına neden olmaktadır (9, 15-17). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ortopedistlerin %96’sının malpraktisten korunmak için defansif tıp anlayışına göre hareket ettikleri, istedikleri tahlil ve tetkiklerin %24’ünün defansif anlayıştan kaynaklandığı ve bu anlayıştan dolayı sadece ortopedistlere atfedilebilecek tıbbi maliyetin yıllık 2 milyar dolar olduğu bildirilmiştir (18). Yine ABD’de defansif tıp anlayışından dolayı toplam yıllık 45.6 milyar dolar ekonomik yük olduğu rapor edilmiştir (19). Defansif anlayış nedeniyle artan bu mali yük, halkın gerçekten ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetlerine sınırlama getirmekte, halk sağlığını olumsuz etkilemektedir (20). Türkiye’de yapılan bazı çalışmalarda defansif tıp anlayışına göre hareket eden hekimlerin %77.6-%93.6 arasında değiştiği bildirilmiştir (21-23). Hekimlerin %75.7’sinin malpraktis iddiasından korunmak için daha fazla tetkik istediği, %81.7’sinin malpraktis davası açılma korkusunun hastaya sunulan hizmeti olumsuz etkileyeceğini düşündüğü rapor edilmiştir (21, 23). Ceza alma, şiddet görme ve itibar kaybı korkusu gibi nedenlerle hekimler yaptıkları tıbbi hataları bildirmekten kaçınabilirler. Tıbbi hataların bildirilmemesi ise tıbbi hata nedenlerinin belirlenmesini, yapılan hatanın bir daha tekrarlanmaması için çözümler üretilip gerekli iyileştirmelerin yapılmasını engeller (12, 24). Tıp öğrencilerinde ise defansif tıp anlayışının yansımaları, malpraktisten korunmak için riskli branşları seçmeme olarak kendini göstermektedir.

Tıpta ve sağlık hizmetlerinin sunumunda meydana gelen gelişmelerle hastaların beklentilerinin ve taleplerinin artması, medyada malpraktis davaları ve hekim hataları ile ilgili haberlerin çoğalması ve iletişim teknolojilerinin gelişmesiyle hastaların bilgiye ulaşmasının kolaylaşması, bilinçlenmeleri ve haklarını daha fazla aramaları malpraktis davalarının sayısında artışa yol açmıştır (4, 13, 21, 25).

Malpraktis, hekimlerin çoğunun karşılaşılabileceği ve hukuki süreçler yaşayabileceği önemli bir durum olmasına rağmen, hekimlerin bu konudaki bilgilerinin yetersiz olduğu görülmektedir. Roy ve arkadaşları hekimlerin çoğunun malpraktis ile ilgili herhangi bir eğitim almadığını ve bilgilerinin yetersiz olduğunu belirtmiştir (6). Kumral ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mezuniyet öncesi ve sonrası malpraktis ile ilgili verilen eğitimi yeterli bulan hekimlerin sadece %11.7 olduğu, Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında da hekimlerin %85.9'unun tıp eğitimi boyunca hekim hak ve sorumlulukları ile ilgili verilen eğitimi yetersiz bulduğu bildirilmiştir (9, 23). Zhao ve arkadaşları da tıp fakültesinde standart müfredat olmaması sonucu, tıp hukuku ve adli bilgiler konusunda eğitimin eksik olduğunu bildirmiştir (26). Hekimlerin malpraktisten korunmaları için malpraktis konusunda bilgili olmaları, hak ve sorumluluklarını bilmeleri önemlidir. Bunun için de tıp fakültesinde malpraktis ile ilgili verilen eğitim son derece önemlidir.

Bu çalışma, Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıbbi malpraktis bilgi düzeylerinin saptanması, ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlerin incelenmesi ve tıbbi hatalara karşı tutumlarının değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 01.02.2019-30.04.2019 tarihleri arasında bir Tıp Fakültesinde öğrenim görmekte olan öğrenciler üzerinde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır.

Çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun

15.02.2019 tarih ve 25403353-050.99-E.20485 sayılı onayı ve Tıp Fakültesi Dekanlığından gerekli olan izin alınmıştır.

Bu çalışmanın amacına uygun olarak literatürden de faydalanılarak bir anket form hazırlanmıştır (4, 11-13, 27-29). Anket form 3 bölümden oluşmakta olup, birinci bölümü öğrencilerin bazı sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sınıf, anne öğrenim durumu, baba öğrenim durumu, aile tipi, gelir durumu) ve malpraktis bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenleri (malpraktis kavramını daha önce duyma durumu, malpraktis hakkında önceden bilgi alma durumu, tıp eğitimi boyunca hekim hak ve sorumlulukları hakkında bilgi alma durumu, aile ve yakın çevresinde malpraktis nedeniyle dava açılan birinin varlığı ve malpraktise yol açan önemli sebepler neler olduğu), ikinci bölümü malpraktis bilgi düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla literatürden faydalanılarak hazırlanan 25 bilgi sorusunu, üçüncü bölümü ise Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeğinin sorularını içermektedir.

Çalışmanın yapıldığı üniversitede 2018-2019 eğitim öğretim yılında öğrenim görmekte olan öğrenci sayısı toplam 31.748 olup, bunlardan 1519'u (%4.7) Tıp Fakültesi öğrencisidir. Bu çalışmada Tıp Fakültesinde öğrenim görmekte olanların tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Tıp Fakültesi öğretim üyeleri ile görüşülerek veri toplama gün ve saatleri belirlendi. Belirlenen gün ve saatlerde öğrencilerin sınıflarında ve staj yapmakta oldukları bölümlerde toplanmaları sağlandı. Öğrenciler çalışmanın konusu ve amacı hakkında bilgilendirildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden sözlü onamları alındı. Önceden hazırlanmış olan anket formlar gözlem altında öğrencilerin kendileri tarafından dolduruldu. Bu işlem yaklaşık 10-15 dakika sürdü. Çalışma süresince okulda bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 916 öğrenci (%60.3) çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışmamızda öğrencilerin malpraktis ile ilgili bilgi düzeyleri, literatürden faydalanılarak hazırlanan 17'si doğru, 8'i yanlış olmak üzere toplam 25 bilgi sorusu ile değerlendirildi (4, 11, 12, 28, 29). Malpraktis bilgi düzeyi için

oluşturulan 25 bilgi sorusu için Cronbach's Alpha 0.926 olarak hesaplandı. Bilgi sorularına verilen her bir doğru cevap "1 puan" olarak değerlendirildi. Öğrencilerin bilgi sorularından alabilecekleri puanlar 0-25 arasında değişmekte olup, puan arttıkça malpraktis bilgi düzeyi de artmaktadır. Bilgi sorularından alınan puanlar K-Means kümeleme analizi ile 2 kümeye ayrıldı. Daha sonra bu küme özellikleri referans alınarak elde edilen puanlar Roc Analizi ile değerlendirildi (30). Roc Analizi sonucunda 8.5 ve üzeri puan alanlar malpraktis bilgi düzeyi yeterli olarak kabul edildi.

Öğrencilerin tıbbi hatalara karşı tutumları, Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Bu ölçek, 2012 yılında Güleç tarafından geliştirilmiş olup, 5'li Likert tipi 16 sorudan oluşmaktadır. Sorulara verilebilecek cevaplar 'tamamen katılıyorum' 5 puan, 'katılıyorum' 4 puan, 'kararsızım' 3 puan, 'katılmıyorum' 2 puan, 'hiç katılmıyorum' 1 puan şeklinde değerlendirilir. Ölçekte yer alan 10 ve 13. sorular ters puanlanır. Ölçek toplam puanı 16 sorudan alınan puanların toplanarak soru sayısına bölünmesi ile elde edilir. Ölçekten

alınabilecek toplam puan 1-5 arasında değişmekte olup, alınan puanlar arttıkça olumlu tutum düzeyi de artar. Yani tıbbi hata ve hata bildiriminin önemi hakkındaki farkındalığın arttığı şeklinde yorumlanmaktadır (27).

Elde edilen verilerin analizi SPSS (versiyon 15.0) İstatistik Paket Programında değerlendirilmiştir. Ölçülebilir verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. İstatistiksel analizler için Ki-kare testi, Lojistik Regresyon analizi (Backward: Wald) ve Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p \leq 0.05$ kabul edilmiştir.

3. Bulgular ve Analizler

Çalışma grubunu oluşturanların 475'i (%51.9) kadın, 441'i (%48.1) ise erkektir. Yaşları 18-40 arasında değişmekte olup, ortalama 20.91 ± 2.11 yıl idi. Öğrenciler arasında malpraktis bilgi düzeyi yeterli olanların sayısı 612 (%66.8)'dir. Çalışma grubunda malpraktis bilgi düzeyi yeterli olan ve olmayanların bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunda malpraktis bilgi düzeyi yeterli olan ve olmayanların bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Bazı sosyodemografik özellikler	Malpraktis bilgi düzeyi			İstatistiksel değer χ^2 ; p
	Yetersiz n (%)*	Yeterli n (%)*	Toplam n (%)**	
Yaş grubu				
≤19	136 (53.8)	117 (46.2)	253 (27.6)	71.892; 0.000
20-21	102 (29.3)	246 (70.7)	348 (38.0)	
≥22	66 (21.0)	249 (79.0)	315 (34.4)	
Cinsiyet				
Kadın	154 (32.4)	321 (67.6)	475 (51.9)	0.262; 0.609
Erkek	150 (34.0)	291 (66.0)	441 (48.1)	
Sınıfı				
≤3	248 (40.8)	360 (59.2)	608 (66.4)	47.123; 0.000
≥4	56 (18.2)	252 (81.8)	308 (33.6)	
Aile gelir durumu				
Kötü	13 (48.1)	14 (51.9)	27 (2.9)	6.877; 0.032
Orta	248 (34.3)	476 (65.7)	724 (79.0)	
İyi	43 (26.1)	122 (73.9)	165 (18.0)	
Aile tipi				
Çekirdek aile	256 (31.9)	547 (68.1)	803 (87.7)	11.950; 0.003
Geniş aile	35 (37.2)	59 (62.8)	94 (10.3)	

Parçalanmış aile	13 (68.4)	6 (31.6)	19 (2.1)	
Anne öğrenim düzeyi				
Okulsuz	22 (47.8)	24 (52.2)	46 (5.0)	4.681; 0.096
İlkokul ve ortaokul	91 (32.4)	190 (67.6)	281 (30.7)	
Lise ve üzeri	191 (32.4)	398 (67.6)	589 (64.3)	
Baba öğrenim düzeyi				
Okulsuz	11 (61.1)	7 (38.9)	18 (2.0)	6.670; 0.036
İlkokul ve ortaokul	63 (34.1)	122 (65.9)	185 (20.2)	
Lise ve üzeri	230 (32.3)	483 (67.7)	713 (77.8)	
Toplam	304 (33.2)	612 (66.8)	916 (100.0)	

*Satır toplamına göre **Sütun toplamına göre yüzde alınmıştır.

Çalışma grubunu oluşturanların %17.8'i (n=163) tıp fakültesini seçmekten dolayı memnun olmadığını bildirdi. Daha önce malpraktis kavramını duyanların sayısı 607 (%66.3), malpraktis hakkında bilgi alanların

sayısı ise 489 (%53.4) idi. Çalışma grubunda malpraktis bilgi düzeyi yeterli olan ve olmayanların malpraktis bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışma grubunda malpraktis bilgi düzeyi yeterli olan ve olmayanların malpraktis bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlere göre dağılımı

Malpraktis bilgi düzeyi ile ilişkili bazı değişkenler	Malpraktis bilgi düzeyi			İstatistiksel değer χ^2 ; p
	Yetersiz n (%)*	Yeterli n (%)*	Toplam n (%)**	
Tıp Fakültesini seçmekten dolayı memnuniyet durumu				
Memnun değil	66 (40.5)	97 (59.5)	163 (17.8)	4.769; 0.029
Memnun	238 (31.6)	515 (68.4)	753 (82.2)	
Malpraktis kavramını daha önceden duyma durumu				
Duymamış	188 (60.8)	121 (39.2)	309 (33.7)	160.819; 0.000
Duymuş	116 (19.1)	491 (80.9)	607 (66.3)	
Malpraktis hakkında daha önceden bilgi alma durumu				
Almamış	220 (51.5)	207 (48.5)	427 (46.6)	121.260; 0.000
Almış	84 (17.2)	405 (82.8)	489 (53.4)	
Tıp eğitimi boyunca hekim hak ve sorumlulukları hakkında eğitim alma durumu				
Almamış	183 (39.8)	277 (60.2)	460 (50.2)	18.124; 0.000
Almış	121 (26.5)	335 (73.5)	456 (49.8)	
Ailesi / yakın çevresinde malpraktis davası açılan birinin varlığı				
Yok	289 (34.0)	561 (66.0)	850 (92.8)	3.510; 0.061
Var	15 (22.7)	51 (77.3)	66 (7.2)	
Toplam	304 (33.2)	612 (66.8)	916 (100.0)	

*Satır toplamına göre **Sütun toplamına göre yüzde alınmıştır.

Çalışmamızda malpraktis bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu saptanan yaş, sınıf, aile gelir durumu, aile tipi, baba öğrenim durumu, tıp fakültesini seçmekten dolayı memnuniyet durumu, malpraktis kavramını daha önceden duyma durumu, malpraktis hakkında daha

önceden bilgi alma durumu, tıp eğitimi boyunca hekim hak ve sorumlulukları hakkında eğitim alma durumu ve ailesi/yakın çevresinde malpraktis davası açılan birinin varlığı gibi değişkenlerle oluşturulan Lojistik

Regresyon Analizi sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

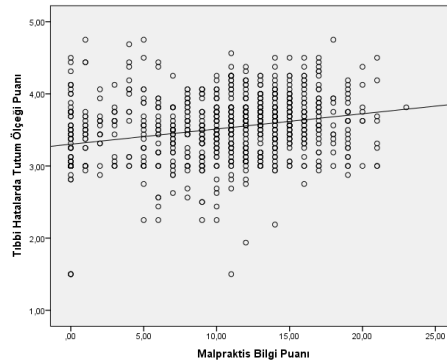
Tablo 3. Çalışma grubunda malpraktis bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu saptanan değişkenlerle oluşturulan Lojistik Regresyon Modeli sonuçları (final step)

Değişkenler	β	SE ^a	p	OR ^b	%95 CI ^c
Yaş grubu (referans: ≤19)					
20-21	0.586	0.192	0.002	1.796	1.233-2.616
≥22	0.841	0.217	0.000	2.319	1.516-3.547
Aile tipi (referans: parçalanmış aile)					
Geniş aile	1.488	0.613	0.015	4.426	1.332-14.707
Çekirdek aile	1.711	0.565	0.002	5.535	1.828-16.759
Baba öğrenim durumu (referans: Okulsuz)					
İlkokul-ortaokul	1.399	0.576	0.015	4.051	1.309-12.538
Lise ve üzeri	1.396	0.561	0.013	4.040	1.346-12.129
Malpraktis kavramını daha önceden duyma durumu (referans: duymamış)					
Duymuş	1.264	0.217	0.000	3.541	2.315-5.415
Malpraktis hakkında daha önceden bilgi alma durumu (referans: almamış)					
Almış	0.562	0.219	0.010	1.753	1.141-2.695
Hekim hak ve sorumlulukları hakkında eğitim alma durumu (referans: almamış)					
Almış	0.434	0.162	0.007	1.543	1.123-2.120
Sabit	-4.033	0.815	0.000	-	-

SE^a: Standard hata, OR^b: Odd's ratio, CI^c: Güven aralığı

Çalışma grubundakiler malpraktis bilgi sorularından aldıkları puanlar 0-23 arasında değişmekte olup, ortalama 9.95±5.58 (ortanca 11.0) idi. Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeğinden aldıkları puanlar ise 1.50-4.75 arasında değişmekte olup, ortalama 3.51±0.43 (ortanca 3.56) idi. Çalışma grubundakilerin malpraktis

bilgi sorularından aldıkları puanlar ile Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeğinden aldıkları puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı ($r=0.288$, $p<0.001$). Malpraktis bilgi sorularından alınan puanlar ile Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeği'nden alınan puanların dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Malpraktis bilgi sorularından alınan puanlar ile Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeği'nden alınan puanların dağılımı

Öğrencilerden 489'u (%53.4) daha önceden malpraktis hakkında bilgi aldığını bildirdi. Malpraktis hakkında bilgi edinilen kaynaklar arasında en çok %40.2 ile tıp eğitimi, en az ise

%5.6 ile bilimsel yayınların yer aldığı saptanmıştır. Öğrencilerin malpraktis hakkında bilgi edindikleri kaynakların dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Öğrencilerin malpraktis hakkında bilgi edindikleri kaynaklar

Bilgi Kaynağı	n*	%
Tıp Eğitimi	227	40.2
Tv / Gazete / İnternet	119	21.1
Kongre, Sempozyum ve Diğer Bilimsel Etkinlikler	109	19.3
Hekimler	78	13.8
Bilimsel Yayınlar	32	5.6
Toplam	565	100.0

*Sayılar bilgi edinilen kaynaklar üzerinden hesaplanmıştır.

Öğrenciler malpraktise yol açan önemli sebepler içinde en çok hekimin kişisel kusurları (%11.2) ve aşırı hasta yükü (%11.2), en az ise yönetimsel sorunlar

(%5.3) olduğunu bildirmişlerdir. Öğrencilere göre malpraktise yol açan önemli durumların dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Öğrencilere göre malpraktise yol açan önemli durumlar

Malpraktise yol açan durumlar	n*	%
Hekimin kişisel kusurları (bilgi, deneyim, dikkat eksikliği)	637	11.2
Aşırı hasta yükü	637	11.2
Uzun çalışma saatleri	609	10.7
Sağlık personelinin olumsuz çalışma koşulları	535	9.4
İletişim sorunları	493	8.6
Gerekli sayıda ne nitelikte ekip üyesinin bulunmaması	492	8.6
Ekipman, araç-gereç ve mekan yetersizliği	465	8.1
Sağlık finansmanındaki yetersizlik	410	7.2
Fiziksel ortamın olumsuz olması (ısı, ışık, gürültü)	397	7.0
Diğer sağlık personelinin hatalı uygulamalar yapması	380	6.6
Hastanın konsültasyonundaki sorunlar	349	6.1
Yönetimsel sorunlar	303	5.3
Toplam	5707	100.0

*Sayılar malpraktise yol açan durumlar üzerinden hesaplanmıştır

4. Tartışma ve Sonuç

Günümüzde giderek artan malpraktis davaları, tıp fakültesi öğrencilerinin ileride meslek hayatlarında sıkça karşılaşabilecekleri bir sorun haline gelmiştir. Öğrencilerin malpraktis hakkında bilgi düzeyleri çeşitli faktörlerce belirlenmektedir.

Çalışmamızda öğrencilerin %66.8'inin malpraktis bilgi düzeyinin yeterli olduğu bulundu. Topal tarafından yapılan çalışmada sağlık programı stajyer öğrencilerinin %46.6'sının malpraktisle ilgili bilgi sahibi

olmadığı rapor edilmiştir (31). Cerrahlar ve hemşirelerde yapılan bazı çalışmalarda da malpraktis bilgisinin yetersiz olduğu görülmektedir (24, 32). Türkiye'de hekimlerin %57.7-%82.0'sinin malpraktisle ilgili yasal düzenlemeler hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı bildirilmiştir (9, 10, 22, 23). Aygün ve arkadaşları acil servislerde çalışan hekimlerin %42'sinin hukuki sorumlulukları ile ilgili bilgi düzeylerini yetersiz olarak tanımladığını raporlamıştır (22). Zhao ve arkadaşları cerrahi asistanlarının %68.7'sinin

tıp hukuku ve adli bilgilerini yetersiz olarak değerlendirdiğini bildirmiştir (26). Çalışmalar farklı gruplarda yapıldığı, standart bir ölçüm aracıyla yapılmadığı ve bazı sonuçlar kişilerin kendi bildirimlerine dayandığı yani sübjektif olduğu için çalışmamızda bulunan yeterli bilgi düzeyi literatürdekenden daha yüksek bulunmuş olabilir.

Yaş arttıkça öğrencilerin genel tıp bilgilerinin artması, hekimlik mesleği, görev ve sorumlulukları hakkında farkındalıklarının artması, beraberinde malpraktis bilgilerinin de artması beklenir. Çalışmamızda da yaş arttıkça malpraktis bilgi düzeyi yeterliliğinin arttığı saptanmıştır. Arıkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuç rapor edilmiştir (28). Çeşitli ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda ise yaş ile tıbbi uygulama hataları ve yasal bilgi düzeyleri arasında fark bulunamadığı bildirilmiştir (9, 32, 33).

Çalışmada erkekler ve kadınlar arasında malpraktis bilgi düzeyi yeterliliği açısından fark bulunamadı. Farklı sağlık meslek mensupları arasında yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (9, 32). Tıp fakültelerinin hem kadın hem erkeklerce benzer oranlarda tercih edilmesi, tıp öğrencilerinin eğitim müfredatları ve staj programlarının, karşılaşılabilecekleri vakalar ve hataların cinsiyete göre değişiklik göstermeyecek durumlar olmasından dolayı çalışmada cinsiyete göre fark bulunamamış olabilir.

Sağlık hizmetleri sunulan yerlerde aktif olarak çalışmaya başlamak ve deneyim kazanmak tıbbi hatalar konusunda bilinci artırarak yapılan hataları azaltmaktadır (1, 34). Arıkan ve arkadaşları mesleğe yeni başlayan hekimlerin malpraktis bilgi düzeylerinin, daha uzun yıllar çalışmış hekimlere göre düşük olduğunu bildirmiştir (28). Tıp fakültelerinde klinik stajlara başlayan ve pratik eğitim alan, hastalara tıbbi uygulamalarda bulunan 4. sınıf ve üzerindeki öğrencilerin malpraktis bilgi düzeyinin daha yüksek olması olasıdır. Çalışmamızda da 4. sınıf ve üzerindeki öğrencilerin malpraktis hakkındaki bilgi düzeylerinin daha yeterli olduğu saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre ise öğrenim görülen sınıfın malpraktis

bilgi düzeyini etkileyen önemli bir faktör olmadığı görüldü. Annandale ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tıp fakültesi 5. sınıf öğrencilerinin malpraktis farkındalıklarının 1. sınıfa göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (25). Yıldırım ve arkadaşlarının hukuk fakültesi öğrencilerinde yaptıkları bir çalışmada ise eğitim görülen sınıflar arasında malpraktis bilgi düzeyi açısından bir fark bulunamadığı rapor edilmiştir (35).

Çalışmamızda aile tipinin malpraktis bilgi düzeyini etkileyen bir faktör olduğu, çekirdek tipi aile yapısına sahip olanlarda malpraktis bilgi düzeyi yeterliliğinin daha yüksek olduğu saptandı. Çekirdek aile içinde çocuğa daha fazla ilgi gösterilmesi ve daha çok zaman ayrılması çocuğun psikolojisini olumlu yönde etkileyerek, daha başarılı bir eğitim hayatı sürdürmesine ve okula daha az devamsızlık yapmasına olanak sağlar. Bu öğrencilerin tıpla ilgili genel bilgi düzeylerinin yanında malpraktis bilgilerinin de yüksek olması olasıdır.

Çalışmada anne öğrenim durumu ile malpraktis bilgi düzeyi yeterliliği arasında bir ilişki bulunamadı. Oysa baba öğrenim düzeyi arttıkça öğrencilerin malpraktis bilgi düzeyi de artmaktaydı. Öğrenim düzeyi yüksek olan ebeveynlerin çocukları daha bilinçli bir ortamda yetişmekte, eğitim ve öğretimlerine daha çok önem verilmektedir. Bu durum da, bu öğrencilerin diğer arkadaşlarına göre meslekleri hakkında daha bilinçli ve farkındalıklarının yüksek olmasına, meslekleri ile ilgili güncel konuları ve olayları takip etmelerine, daha çok araştırmalarına sebebiyet vermektedir. Çalışmamızda baba öğrenim düzeyi arttıkça öğrencilerin malpraktis bilgi düzeylerinin artmasının sebepleri arasında, aile içinde çocuk eğitiminde babanın daha baskın olması ve rol model olarak görülmesi sayılabilir.

Tıbbi hatalar ve malpraktis ile ilgili önceden alınan eğitimlerin malpraktis bilgi düzeyini yükseltmesi beklenen bir durumdur (36). Çalışmamızda da malpraktis kavramını önceden duymuş olanlarda, malpraktis hakkında önceden bilgi alanlarda ve tıp eğitimi boyunca hekim hak ve sorumlulukları

hakkında eğitim almış olanlarda malpraktis bilgi düzeyi yeterliliğinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (her biri için $p<0.05$). Yapılan çeşitli çalışmalarda da malpraktis hakkında mezuniyet öncesinde veya sonrasında eğitim alan hekimlerin, malpraktis hakkında daha çok bilgiye sahip olduğu bildirilmiştir (6, 22, 23).

Hekimlerin malpraktis konusunda doğru bilgiler edinmesi, malpraktis davalarından korunmaları, şikayet edilmeleri durumunda izleyecekleri yolu, hak ve sorumluluklarını bilmeleri için, konuyla ilgili bilgi edindikleri kaynaklar güvenilir olmalıdır. Çalışmamızda öğrencilerin malpraktis hakkında bilgi edindikleri kaynaklar en çok tıp eğitimi, medya ve kongre gibi bilimsel etkinlikler olarak saptandı. Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında en çok söylenen yanıtlar bilimsel etkinlikler ve hekimler iken, tıp eğitimi son sıralarda yer almıştır (9). Annandale ve arkadaşları öğrencilerin malpraktis hakkında bilgi edinme kaynağı olarak ilk sırada medyanın, son sırada tıbbi dergilerin yer aldığını bildirmiştir (25). Texas'ta yapılmış bir çalışmada ise doktorların malpraktisle ilgili bilgilerini kişisel deneyimler ve ağızdan ağza yayılan söylentilerden edindikleri rapor edilmiştir (37).

Çalışma grubunda aile veya yakın çevresinde malpraktis davası açılan birinin olup olmaması durumları arasında, malpraktis bilgi düzeyi yeterliliği açısından fark bulunamadı. Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da soruşturma geçiren hekimlerle geçirmeyenler arasında tıbbi uygulama hataları ile ilgili bilgi düzeylerinin farklılık göstermediği rapor edilmiştir (9). Odabaşı ve ark. hekimlerin %15.6'sının meslek uygulamalarından dolayı bir soruşturma geçirdiğini, %72.5'inin ise Türk Ceza Kanunu'ndaki cezai sorumlulukları ile ilgili maddeleri bilmediğini bildirmiştir (38). Çevresinde malpraktis davası açılmış biri bulunan öğrencilerde, bu olayı duydukları ve farkındalıkları arttığı için malpraktis bilgi düzeyinin daha yüksek olması beklenir. Çalışmamızda beklenen farkın bulunamamasının sebepleri arasında, çevresinde malpraktis davası açılan öğrenci

sayısının az olması ve bilgi düzeyini etkileyen daha önemli faktörler bulunması sayılabilir.

Malpraktisle ilgili bilgi düzeyi yüksek olan öğrencilerin tıbbi hatalara yönelik tutumlarının olumlu olması beklenen bir durumdur. Tutum bireyin çevresindeki bir olgu veya nesneye karşı sergilediği davranış biçimi olup, kişinin bilgi, deneyim, inanç ve düşüncelerine bağlı olarak şekillenir (27). Çalışmamızda beklenen durumla uyumlu olarak malpraktis bilgi sorularından alınan puanlar ile Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeğinden alınan puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı. Yani malpraktis bilgi düzeyi arttıkça tıbbi hatalara karşı tutumların olumlu yöne kaydığı, tıbbi hataların ve hata bildiriminin önemi konusunda farkındalığın arttığı söylenebilir. Kılıç ve arkadaşları, tıbbi hataların farkında olduğunu fakat hata bildirimini ile ilgili eğitime ihtiyacın olduğunu rapor etmiştir (39). Bodur ve arkadaşları ebellek ve hemşirelik öğrencilerinde yaptıkları bir çalışmada, hasta güvenliğinin önemini farkında olduğunu, tıbbi hata yapma yüzdesinin yüksek fakat hata bildiriminin düşük olduğunu bildirmiştir (40). Skeikh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada cerrahların çoğunun malpraktis tanımını bilmediği, malpraktisle ilgili farkındalıklarının düşük olduğu, fakat malpraktis yaptıklarında bunu hastaya açıklayacakları rapor edilmiştir (24).

Sonuç olarak çalışmamızda öğrencilerin üçte birinin malpraktis bilgi düzeyinin yetersiz olduğu olduğu tespit edildi. Daha genç yaşta olanlarda, parçalanmış ve geniş aile yapısına sahip olanlarda, baba öğrenim durumu düşük olanlarda, malpraktis kavramını daha önceden duymamış olanlarda, malpraktis hakkında daha önceden bilgi almamış olanlarda, hekim hak ve sorumlulukları ile ilgili eğitim almamış olanlarda malpraktis bilgi düzeyinin daha yetersiz olduğu bulundu. Malpraktis bilgi düzeyi düştükçe, tıbbi hatalara karşı tutumların da olumsuz yönde değiştiği görüldü.

Malpraktis bilgi düzeyinin daha da artırılması için tıp fakültesi eğitim müfredatlarına konuyla ilgili dersler eklenmeli, malpraktisle ilgili konular daha yoğun bir şekilde işlenmeli, öğrenciler hekim hak ve

sorumlulukları, tıbbi hatalar, hata bildirim sistemleri ve hasta güvenliği hakkında daha çok eğitim almalıdır. Kongre, sempozyum gibi bilimsel etkinliklerde ve internet üzerinde tıbbi forumlarda malpraktis konusu daha sık

ele alınmalı ve tartışılmalıdır. Literatürde malpraktisle ilgili tıp fakültesi öğrencilerinde yapılmış benzer çalışmalara çok az rastlanmıştır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Dikmen YD, Yorgun S, Yeşilçam N. Hemşirelerin tıbbi hatalara eğilimlerinin belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2014;1:44-56.
2. Caymaz M. Sağlık personelinin tıbbi uygulama hataları üzerine bir araştırma. *Uluslararası Yönetim ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2015;2:1-14.
3. Huntington B, Kuhn N. Communication gaffes: a root cause of malpractice claims. *BUMC Proceedings*. 2003;16:157-61.
4. Ersoy LV. Tıbbi malpraktis. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2014;5:29-32.
5. Işık O, Akbolat M, Çetin M, Çimen M. Hemşirelerin bakış açısıyla tıbbi hataların değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull*. 2012;11:421-30.
6. Roy AD, Chen L, Santucci K. What do pediatric residents know about malpractice? *Pediatric Emergency Care*. 2011;27:586-90.
7. Ushie BA, Salami KK, Jegede AS, Oyetunde M. Patients' knowledge and perceived reactions to medical errors in a tertiary health facility in Nigeria. *African Health Sciences*. 2013;13:820-8.
8. Çakmak C, Konca M, Teleş M. Türkiye ulusal güvenlik raporlama sistemi (GRS) üzerinden tıbbi hataların değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2018;21:423-48.
9. Yıldırım A, Aksu M, Çetin İ, Şahan AG. Tokat ili merkezinde çalışan hekimlerin tıbbi uygulama hataları ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. *Cumhuriyet Med J*. 2009;31:356-66.
10. Teke HY, Alkan HA, Başbulut AZ, Cantürk G. Tıbbi uygulama hataları ile ilgili kanuni düzenlemelere hekimlerin bakışı ve bilgilendirme düzeyi: anket çalışması. *Türkiye Klinikleri J Foren Med*. 2007;4:61-7.
11. Koç S. Yasal düzenlemeler çerçevesinde hekim sorumluluğu. *Türkderm*. 2007;41:33-8.
12. Altun G, Yorulmaz AC. Yasal değişiklikler sonrası hekim sorumluluğu ve malpraktis. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*. 2010;27:7-12.
13. Yıldırım İ. Tıbbi malpraktis ve hekim mesleki sorumluluk sigortası. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2015;6:121-9.
14. Tülin T, Kutanis RÖ. Doktor ve hemşirelerde kaygı nedenleri: bir üniversite hastanesi örneği. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi*. 2015;6:62-71.
15. Sungur C. Tıbbi görüntüleme hizmetlerinin gereksiz kullanımını ve buna karşı öneriler. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2018;8:67-86.
16. Thomas JW, Ziller EC, Thayer DA. Low costs of defensive medicine, small savings from tort reform. *Health Affairs*. 2010;29:1578-84.
17. Katz DA, Williams GC, Brown RL, et al. Emergency physicians' fear of malpractice in evaluating patients with possible acute cardiac ischemia. *Annals Of Emergency Medicine*. 2005;46:525-33.
18. Sethi MK, Obremskey WT, Natividad H, Mir HR, Jahangir AA. Incidence and costs of defensive medicine among orthopedic surgeons in the United States: a national survey study. *The American Journal of Orthopedics*. 2012;41:69-73.
19. Mello MM, Chandra A, Gawande AA, Studdert DM. National costs of the medical liability system. *Health Affairs*. 2010;29:1569-77.
20. Badri M. Medical malpractice litigation: a fellow's perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:418-9.
21. Özata M, Kubilay Ö, Akkoca Y. Konya il merkezinde çalışan hekimlerde defansif (çekinik) tıp uygulamalarının araştırılması. *GÜSBD*. 2018;7:132-9.
22. Aygün A, Karabacak V, Işık HS. Acil servis hekimlerinin tıbbi hukuki sorumlulukları hakkında bilgi, tutum ve davranışlar. *KÜ Tıp Fak Derg*. 2018;20:321-8.
23. Kumral B, Özdeş T. Tekirdağ ilindeki hekimlerin tıbbi uygulama hatalarına (malpraktis) bakışı ve değerlendirmeler. *Int J Basic Clin Med*. 2013;1:83-93.
24. Sheikh A, Ali S, Ejaz S, et al. Malpractice awareness among surgeons at a teaching hospital in Pakistan. *Patient Safety in Surgery*. 2012;6:26.
25. Annandale E, Cunningham-Burley S. Medical students' perceptions of medical malpractice. *Medical Education*. 1996;30:253-8.
26. Zhao B, Cajas-Monson LC, Ramamoorthy S. Malpractice allegations: A reality check for resident physicians. *The American Journal of Surgery*. 2019;217:350-5.
27. Güleç D. Tıbbi hatalarda tutum ölçeğinin geliştirilmesi (Yüksek Lisans Tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, (2012). İzmir.
28. Arıkan A, Çınarlı S, Aykar FS, Sayan A. Attitudes of medical malpractice in pediatric surgery. *J Pediatr Res*. 2017;4:117-22.
29. Türk Ceza Kanunu, Kanun Numarası: 5237 Kabul Tarihi:26.09.2004 <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>.

30. Özdamar K., Paket programlar ile istatistiksel veri analizi (çok değişkenli analizler), Kaan Kitapevi, Eskişehir, (2004)-324-54.
31. Topal E. Sağlık programı stajyer öğrencilerinin malprastis bilgi düzeyi ve malpraktis ile ilgili tutumları. *1. Sağlık Mesleki Eğitim Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı*, 2018;34.
32. Kumar R, Mehta S, Kalra R. Knowledge of staff nurses regarding legal and ethical responsibilities in the field of psychiatric nursing. *Nursing and Midwifery Research*. 2011;7:1-11.
33. Yöntem S.. Hemşirelerin ilaç hatalarına yönelik bilgi ve tutumları (Yüksek Lisans Tezi). İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, (2016)İzmir.
34. Yıldız T, Eriten G, Erdem İ, et al. Mezuniyetin ve profesyonel sağlık personeli olarak çalışmanın hasta güvenliği bilinci üzerine etkileri. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2012;:94-8.
35. Yıldırım İ, Karvan K, Karakaptan E, Ece H. Marmara Üniversitesi hukuk fakültesi öğrencilerinin malpraktis bilgi düzeyleri. *MaSCO Öğrenci Kongresi Kitabı*. 2011; 17.
36. Babacan E, Öztürk H, Kahrıman İ. Tıbbi hatalar ve hasta güvenliği: hemşirelere yönelik eğitimlerin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*. 2018;14:57-72.
37. Carter MH. Physicians and medical malpractice: Why do doctors have unwarranted fears? 2015;1-204.
38. Odabaşı AB, Tümer AR, Odabaşı O. Bir grup hekimin 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu ile ilgili değerlendirmeleri anket çalışması. *Adli Tıp Bülteni*. 2008;13:49-56.
39. Kılıç HS, Elbaş NÖ. Bir eğitim araştırma hastanesinde çalışan hemşire ve doktorların hasta güvenliği hakkındaki bilgileri ve tıbbi hataların bildirilmesi hakkındaki görüşleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014;17:97-104.
40. Bodur S, Filiz E, Çimen A, Kapçı C. Ebelik ve hemşirelik son sınıf öğrencilerinin hasta güvenliği ve tıbbi hatalar konusundaki tutumu. *Genel Tıp Derg*. 2012;22:37-42.

Is Aripiprazole the Most Appropriate Option in the Treatment of Niemann Pick Type C Disease Psychosis?

Aripiprazol Nieman Pick Psikozunda En Uygun Tedavi Seçeneği midir?

¹Yuksel SumeYra Karagoz, ²Pinar Uran Kurtgoz, ²Birim Gunay Kilic

¹Speicalist of Child and Adolescent Psychiatry, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Child and Adolescent Psychiatry, Erzurum, Turkey

²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Niemann Pick Type C (NPC) is a rare autosomal recessive lysosomal depot disease. It has highly heterogeneous appearance characterized by progressive neurological deterioration and premature death. The disease manifests itself as visceral, neurological, psychiatric disorders alone or in various combinations. The clinical presentation varies according to the age of onset. A 17-year-old girl was referred with the diagnosis of NP-C, consulted by Pediatric Metabolism Department due to the referential and persuasion delusions. After Psychiatric examination and psychometric evaluations the patient was given the diagnosis of acute psychotic episode and mental retardation. We started the risperidone treatment after evaluations. After risperidone treatment epileptic seizures have occurred. After controlling the seizures, we switched the risperidone treatment to aripiprazole. Aripiprazole treatment and psychosocial intervention of the patient whose psychotic symptoms have diminished continues. NP-C disease is a rare disease and may cause psychiatric symptoms. The questioning of developmental history and associated neurological symptoms in juvenile-onset psychotic conditions may suggest underlying NP-C disease. There is no much research with respect to treatment of psychiatric symptoms seen in NP-C. In this case report, the treatment of NP-C disease with psychiatric symptoms and treatment of psychiatric symptoms were emphasized. Aripiprazole might be an option for treatment of psychotic symptoms seen in NP-C.

Keywords: Adolescent, Metabolic Disorder, psychosis

Özet

Niemann Pick Tip C (NPC) nadir görülen otozomal resesif lizozomal depo hastalığıdır. Progresif nörolojik bozulma ve erken ölüm ile karakterize oldukça heterojen bir görünüme sahiptir. Hastalık kendisini tek başına veya çeşitli kombinasyonlarda visceral, nörolojik, psikiyatrik bozukluklar olarak gösterir. Klinik tablo başlangıç yaşına göre değişir. Çocuk Metabolizması Bölümünden NP-C tanısı ile takipli 17 yaşında kız hasta referansiyel ve perseküsyon sanrıları nedeniyle danışıldı. Yapılan psikiyatrik muayene ve psikometrik değerlendirmelerden sonra hastaya akut psikotik atak ve mental retardasyon tanısı konuldu. Değerlendirmelerden sonra risperidon tedavisine başlandı. Risperidon tedavisinden sonra epileptik nöbetler meydana geldi. Nöbetleri kontrol ettikten sonra risperidon tedavisini aripiprazole çevirildi. Psikotik belirtileri azalan hastanın aripiprazol tedavisi ve psikososyal müdahalesi devam etmektedir. NP-C hastalığı nadir görülen bir hastalıktır ve psikiyatrik semptomlara neden olabilir. Juvenil başlangıçlı psikotik durumlarda gelişim öyküsü ve ilişkili nörolojik semptomların sorgulanması, altta yatan NP-C hastalığını düşündürülebilir. NP-C'de görülen psikiyatrik semptomların tedavisi ile ilgili çok fazla araştırma bulunmamaktadır. Bu olgu sunumunda NP-C hastalığının psikiyatrik semptomlarla tedavisi ve psikiyatrik semptomların tedavisi vurgulanmıştır. Aripiprazol, NP-C'de görülen psikotik semptomların tedavisi için bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ergen, metabolik hastalık, psikoz

Correspondence:

Yuksel SumeYra KARAGÖZ
Erzurum Regional Training and Research Hospital, Child and Adolescent Psychiatry, Erzurum, Turkey.
e-mail:
drsumeyrakaragoz@yahoo.com

Received 01.04.2020 Accepted 28.04.2020 Online published 22.06.2020

Cite this article as:
Karagoz YS, Uran P, Kilic BG, Is Aripiprazole the Most Appropriate Option in the Treatment of Niemann Pick Type C Disease Psychosis? Osmangazi Journal of Medicine, 2021 Doi: 10.20515/otd.712492

1. Introduction

Niemann - Pick disease type C (NP-C) is a rare autosomal recessive disorder with an estimated incidence of 1 / 100,000 births (1). NP-C is characterized by the accumulation of non-esterified cholesterol in various tissue lysosomes because of a biochemical defect in the intracellular metabolism of exogenous cholesterol (2-5). The disease can present with visceral, neurologic, and psychiatric symptoms, and its clinical findings vary according to age (1,5,6). NP-C can present with various clinical phenomena. The prenatal-perinatal-onset type often presents with visceral conditions such as neonatal cholestasis and liver failure. Neurologic disturbances are not seen in the neonatal period. The early-infantile-onset type often manifests with motor mental retardation and hypotonia; late-infantile-onset type usually presents with walking disorder, apraxia, delayed speech, catalepsy, and vertical supranuclear gaze paralysis (VSGP), and the juvenile-onset type commonly presents with failure in school, ataxia, VSGP, epileptic seizures and catalepsy. The latter is the most common form. The adult-onset type often manifests with VSGP, ataxia, dystonia, dementia, and psychiatric symptoms (5,6). In patients presenting with psychiatric symptoms, the age of diagnosis is later 6. The diagnosis is made by the presence of filipin staining in the fibroblast culture of biopsy taken from skin or by showing the mutation in NPC1-2 genes (1). The only known treatment is miglustat, which is used to prevent progressive neurologic symptoms in adult and pediatric age groups (3,7).

In this article, we aimed to present a patient with NP-C who had juvenile-onset psychotic symptoms to draw attention to this rare metabolic disease, which may present with psychiatric symptoms, and to discuss the psychiatric symptoms of NP-C and its treatment and to contribute to the literature.

2. Case

A 17-year-old female was referred to the Ankara University Faculty of Medicine, Child and Adolescent Psychiatry Department by the

Pediatric Metabolic Diseases Department with symptoms of explosive sudden anger and skepticism. In her history, it was learned that after the onset of miglustat treatment due to NP-C disease, the patient became easy to anger, had anger-control problems, and talked obsessively about a one subject with her friends she was living with. Her family stopped the treatment of miglustat due to the sudden anger explosions at their own discretion. In her history, it was learnt that she had been followed up with a pre-diagnosis of NP-C at an external center due to having downward gaze paralysis when she was aged 10 years, that the metabolic tests, electroencephalogram (EEG), and cranial magnetic resonance imaging (MRI) performed at that time were normal, and that the diagnosis of NP-C was genetically confirmed approximately three years ago.

In the prenatal, natal, postnatal history of the patient, who was born term through a normal spontaneous vaginal delivery with a birth weight of 3500 gr, it was found that the patient completed her developmental steps on time. She was admitted to a child psychiatrist for the first time when she was aged 10 years because of her low school achievement. Psychiatric and psychometric examinations revealed mild 'mental retardation' at that time. In her family history, it was learned that there was no kinship between the parents, that her sister was followed up with diagnoses of epilepsy, NP-C, and mental retardation, and that her uncle's daughter died of epilepsy when she was aged 18 years.

A psychiatric examination showed that she was consciousness, her orientation to place and time was intact, but orientation to persons was impaired. Her appearance was appropriate for her age and socioeconomic status. Her instant memory was intact, her short-term memory was impaired and her long-term memory was intact. It was observed that she was distracted during the examination and her intelligence was clinically slightly retarded. Her speech was dysarthric and was difficult to understand, her flow of thoughts was inappropriate, and her thoughts were

filled with derailment and flying ideas. In the content of her thoughts, she had referential delusions against her friends. Her abilities to judge, and to abstract were impaired. She had visual hallucinations in the form of cat, dog, and human, and she had auditory hallucinations in the form of hearing voices about herself. She had no olfactory or tactile hallucinations. Her affect was superficial and her mood was dysphoric. Her psychomotor activity was slow.

The treatment of risperidone was initiated with a NP-C pre-diagnosis presenting juvenile-onset psychotic symptoms and a dosage of 2 mg/day was titrated slowly due to possible neurologic and metabolic adverse effects. The patient, who had a reduction in positive psychotic symptoms and anger bursts, had a generalized tonic clonic seizure in the second year of treatment with risperidone 2 mg/day. Risperidone therapy was discontinued due to the recommendation of the Pediatric Neurology Clinic. An EEG showed epileptic abnormalities in bilateral frontal regions and levetiracetam 2000 mg/day was started. The patient's generalized tonic clonic seizures continued and oxcarbazepine 600 mg/day was started and no seizures were observed following oxcarbazepine treatment. An MRI scan revealed cerebral atrophy. Upon the continuation of the patient's referential delusions, persecution delusions and visual hallucinations, she was redirected to our clinic by the Metabolic Diseases department. Before treatment, the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was performed and the positive symptoms (P) subscale score was 26, the negative symptoms (N) subscale score was 30, and the general psychopathology (G) subscale score was 52.

A pediatric neurologist recommended evaluating the use of antipsychotics in terms of epilepsy. Aripiprazole 2.5 mg/day and haloperidol 18 mg/day were initiated in the patient who had no active seizures. After a month, haloperidol was gradually reduced and ceased and the aripiprazole dosage was gradually increased to 7.5 mg/day, according to the clinical response.

The family was given psychosocial training on psychotic symptoms and course. Eight sessions of cognitive behavioral therapy for social skills were administered to the patient. With aripiprazole treatment, sudden anger bursts, flying thoughts, auditory-visual hallucinations, and psychomotor retardation were improved completely. Her referentiality reached a tolerable level. In the PANSS applied in the third month of treatment, the P subscale score was 12, the N subscale score was 14, and the G subscale score was 25. In the PANSS applied in the eighth month of aripiprazole treatment, the P subscale score was 10, the N subscale score was 13, and the G subscale score was 22. The patient is currently being treated with 7.5 mg/day aripiprazole and the treatment compatibility is good.

Written informed consent was obtained from the patient's family.

3. Discussion

Juvenile-onset NP-C, the most common form of NP-C, is often accompanied by failure in school, ataxia, vertical supranuclear gaze paralysis, epileptic seizures, and catalepsy (5). According to our patient's medical history, and psychiatric and psychometric examinations, it was found that her symptoms began at the age of 10 years in the form of a limitation of eye movements in down gaze and decreased success at school. As a result of a genetic examination, an NPC-2 gene mutation was detected and the patient was diagnosed as having NP-C with juvenile-onset psychotic symptoms. Psychiatric problems are common in juvenile and adult-onset NP-C types (8). Juvenile-onset type often manifests with school problems, failing courses, and learning problems. The leading psychiatric findings are cognitive decline and psychosis (5,8). These findings tend to increase in patients over the age of 16 years (8). People with NP-C may exhibit paranoid delusions, auditory-visual hallucinations, thoughts that comment about themselves, behavioral disorder, self-mutilation, and social isolation (8,9). Other psychiatric disorders are reported as depressive disorder, bipolar disorder,

obsessive-compulsive disorder, and destructive-aggressive behaviors (6).

In addition, psychiatric disorders seen in patients with NP-C may be resistant to treatment (6,8). It was observed that the decrease in the school success, diagnosis of mild mental retardation, auditory and visual hallucinations, and referential delusions seen before treatment were compatible with the literature on the course of NP-C. In addition, no publication was found showing that the use of miglustat caused anger-control problems.

The only known treatment for the disease, miglustat, reduces the storage of lysosomal lipid in neuronal and glial cells, preventing the progression of neurologic symptoms (7). There are no known psychiatric adverse effects of miglustat treatment (7). When the literature on miglustat was examined, it was thought that psychiatric symptoms seen in our case were not related to the drug, but might be associated with the clinical presentation of NP-C. In the literature, antipsychotic drug use is recommended for the treatment of psychotic symptoms in the course of NP-C (10). In a systematic review of Bonnetiet al., it was reported that 22 of 50 patients with NP-C were using psychopharmacological drugs and 12 of 22 patients were using antipsychotic drugs (olanzapine, risperidone, haloperidol) (11). In a review published in 2017 on psychiatric presentation of NP-C, it was reported that psychotic symptoms could be resistant to treatment and atypical antipsychotics could be useful, but could also worsen the clinical picture due to causing dystonia (12). In 2014, an adolescent girl from Belgium reported that psychotic symptoms were in remission with olanzapine depot form (13). A male adolescent showing partial improvement with risperidone, an atypical antipsychotic, was reported (14). A patient who did not respond to olanzapine and risperidone and responded partially to haloperidol but developed dystonia was

reported from Hungary. Haloperidol was ceased and aripiprazole, which has relatively fewer extrapyramidal system adverse effects, was initiated but the patient still developed dystonia. It was reported that the antipsychotic drug treatment was discontinued and the patient was followed up with miglustat treatment for 3 years. It was reported that the psychotic symptoms of the patient completely disappeared in the third month of treatment and did not repeat in the follow-up (15).

As seen in our case, epileptic seizures, which can be seen in the course of NP-C, can be triggered during antipsychotic treatment of psychotic symptoms. There was epilepsy in the family history of our patient. Therefore, the risk of epilepsy should not be attributed only to NP-C in our case. Concomitant epilepsy should be investigated before the treatment of psychotic symptoms in NP-C and treatment options should be reviewed according to the presence of epilepsy. Aripiprazole may be considered as a safer choice than other antipsychotics in the treatment of patients with NP-C with psychotic symptoms associated with seizures due to the lower risk of development of dystonia and possible metabolic adverse effects. However, animal studies and larger double-blind randomized placebo-controlled studies on the use of aripiprazole and miglustat in patients with NP-C with psychotic symptoms and more extensive are needed.

As a result, NP-C is a rare disease that can be accompanied by psychiatric symptoms. In juvenile-onset psychosis, the questioning of developmental history and accompanying neurologic symptoms may suggest underlying NP-C disease. The aim of this case presentation was to draw attention to this rare disease and to the treatment of psychiatric symptoms, and to provide treatment alternatives to the literature.

REFERENCES

1. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M et al., Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab.* 2012;106:330-44.
2. Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol.* 2012;199:723-34.
3. Madra M, Sturley SL. Niemann-Pick type C pathogenesis and treatment: from statins to sugars. *Clin Lipidol.* 2010;5:387-95
4. Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem.* 2011;116:789-95.
5. Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C et al., Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25:491-500.
6. Iturriaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM et al. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *JNeurol Sci.* 2006;249:1-6.
7. Actelion, miglustat (Zavesca) Summary of product characteristics. EMA (EudraPharm); 2010. <http://www.ema.europa.eu/>
8. Sévin M, Lesca G, Baumann N et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain.* 2007;130:120-33.
9. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA et al., Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:12.
10. Bonnot O, Klünemann HH, Velten C et al., Systematic review of psychiatric signs in Niemann-Pick disease type C. *World J Biol Psychiatry.* 2019;20:320-32
11. Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F et al. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:65.
12. Evans WR, Hendriksz CJ. Niemann-Pick type C disease - the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull.* 2017;41:109-14.
13. Wouters S, De Meirleir L, Campforts E, Lampo A. Psychosis in an adolescent girl: a common manifestation in Niemann-Pick Type C disease. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2014;8:20.
14. Sandu S, Jackowski-Dohrmann S, Ladner A et al., Niemann-Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009;18:583-5.
15. Szakszon K, Szegedi I, Magyar A et al., Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann-Pick C patient. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:75-8.

Avrupa Konseyi Biyoetik Komitesi'nin Psikiyatriye İlişkin Ek Protokol Çalışması Neler Söylüyor?

What Does The Council of Europe Committee on Bioethics's Additional Protocol for Psychiatry Study Say?

Abdullah Yıldız, Ayşe Kurtoğlu, Berna Arda,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Özet

Psikiyatrik sorunlara ve psikiyatri pratiğine ilişkin etik duyarlılık örneklerini Dünya Psikiyatri Birliği'nin bildirelerinde, ulusal hekim birliklerinin etik kodlarında ve uzmanlık derneklerinin konuya ilişkin metinlerinde görmek mümkündür. Bu bağlamda Türkiye Psikiyatri Derneği'nin ilke olarak benimsediği, "bilim, etik, dayanışma" söylemini ve 2002 yılında kapsamlı bir biçimde ortaya koyduğu "Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları"nı görmek mümkündür. Bu çalışmada ülkemizin iç hukukunu biyoetik bağlamında "İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi" ile etkilemiş olan Avrupa Konseyi'nin Biyoetik Komitesi'nin psikiyatriye ilişkin ek protokol çalışmalarının ortaya konulması ve tartışılması amaçlanmıştır. Protokol çalışmaları Biyoetik Komitesi tarafından yürütülmektedir. Süreç, hasta ve yakınlarının, hekimlerin ve ilgili diğer sağlık çalışanları ile insan hakları derneklerinin görüşlerinin alınarak ek protokol oluşturulması için organize edilmiştir. Ayrıca kamuoyu görüşlerinin alınması da önemsenmektedir. Protokolün üzerinde durduğu öncelikli konuların başında ülkelerin yasal düzenlemelerinde boşluklar olduğu görülen istem dışı yatış ve tedavi konusu yer almaktadır. Taslak protokolda istem dışı yatış ve tedavi kavramlarının, bunlara konu olan kişilerin durumunun, istem dışı yatış sürecinde değerlendirici olarak psikiyatristler ve yetkinlikleri konularının ayrıntılı şekilde ele alındığı görülmektedir. Ülkemizde henüz yasallaşmamış olsa da Türkiye Psikiyatri Derneği'nin önemli düzeyde katkı sunduğu "Ruh Sağlığı Yasası Taslağı" ile "Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları" içerisinde konunun ayrıntılı biçimde yer aldığı dikkate değerdir.

Anahtar kelimeler: Psikiyatri etiği; biyoetik; Avrupa Konseyi

Abstract

Examples for Ethical sensitivity in the psychiatric problems and psychiatric practice can be found in the declarations of the World Psychiatric Association, ethical codes of national physician associations, and expert associations' texts about the issue. It is possible to conceive the practices of the Psychiatric Association of Turkey such as issuing "Psychiatry Rules of Occupational Ethics" in 2002 and accepting "science, ethics, solidarity" discourse as a principle within this context. This study aimed to present and discuss the Council of Europe Committee on Bioethics's additional protocol for psychiatry studies that influenced the internal law of our country with the "Convention on Human Rights and Biomedicine" within the context of bioethics. Protocol studies are carried out by the Committee on Bioethics. The process is organized to establish an Additional Protocol by taking the opinions of patients and relatives, physicians, other healthcare professionals, and human rights associations. Opinions of the public about the issue are also deemed important. Involuntary placement and treatment, about which there are legal gaps, is the leading important issue on which the protocol focused. In the draft protocol, involuntary placement and treatment concepts, the status of persons subject to these concepts, psychiatrists and competencies as evaluators during involuntary hospitalization are addressed elaborately. Although it has not yet been legalized in Turkey, it is worth noting the issue addressed in "Mental Health Act Draft" and "Rules of Occupational Ethics of Psychiatry" to which the Psychiatric Association of Turkey contributed to significantly.

Keywords: Psychiatric ethics; bioethics; Council of Europe

Correspondence:

Abdullah YILDIZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
e-mail:
dr.abdullahyildiz@hotmail.com

Received 06.09.2020 Accepted 28.12.2020 Online published 28.12.2020

Cite this article as:
Yildiz A, Kurtuglu A, Arda B, What Does The Council of Europe Committee on Bioethics's Additional Protocol for Psychiatry Study Say?, Osmangazi Journal of Medicine 2021, Doi: 10.20515/otd.791025

1. Giriş

Tıp, etik duyarlılığın geçmişinin oldukça eskiye dayandığı mesleklerin başında gelmektedir. Genel olarak eski çağlardan itibaren hekimlerin kendilerine kurallar koyduğunu görmek mümkündür; bunun en bilinen kanıtlarına hekim antlarında rastlanmaktadır. Bir tıp dalı olarak psikiyatri, gerek hasta-hekim ilişkisinin özellikli yapısı bakımından gerekse de uğraşısının doğasına bağlı olarak toplum, hasta ve hekim üçgeninde zorlayıcı etik kararların alınabildiği, zaman zaman da tartışmalı konuların gündeme geldiği alanlardan biridir.

Psikiyatrik sorunlara ve psikiyatri pratiğine ilişkin etik duyarlılık örneklerini Dünya Hekimler Birliği'nin (WMA) çeşitli bildirgelerinde, özellikle Dünya Psikiyatri Birliği'nin Hawaii ile Madrid Bildirgelerinde, ulusal hekim birliklerinin etik kodlarında ve uzmanlık derneklerinin konuya ilişkin metinlerinde görmek mümkündür. Bu bağlamda, Türkiye Psikiyatri Derneği'nin (TPD) ilke olarak benimsediği, "bilim, etik, dayanışma" söylemini ve 2002 yılında oldukça kapsamlı bir biçimde ortaya koyduğu "Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları" ülkemizde psikiyatri pratiği açısından belirleyici role sahiptir (1,2). Üyesi olduğumuz Avrupa Konseyi ise genel olarak insanlık onuru ve insan haklarının korunmasını önemli bir öncelik alanı olarak kabul etmiştir. Konsey'in 4 Nisan 1997 tarihinde imzaya açtığı ve biyoetik alanında standartlar sağlama açısından en önemli belgelerden biri olarak kabul edilen Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (Oviedo Sözleşmesi)'nin en önemli özelliklerinden biri, ek protokoller aracılığıyla gelişime ve dönüşüme açık olan yapısı ve salt etik kodları aşarak biyoetik ile hukuk arasında adeta bir köprü görevi görmesidir (4,5). 2003 yılında 5013 kanun sayısı ile ülkemiz tarafından onaylanan ve 2004 yılında yürürlüğe giren Sözleşme'nin 7. maddesi, özel olarak ruhsal sorun yaşayan bireyleri ilgilendirmektedir (3).

Bu çalışmada daha önce ülkemizin iç hukukunu özellikle biyoetik bağlamında "İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi" ile etkilemiş olan Avrupa Konseyi'nin Biyoetik Komitesi (DH-BIO)'nin psikiyatriye ilişkin ek protokol çalışmalarının ortaya konulması ve tartışılması amaçlanmıştır. Bu protokol "Ruhsal Rahatsızlığı Olan Bireylerin İstem Dışı Yatış ve İstem Dışı Tedavisine İlişkin İnsan Hakları ve Onurunun Korunması Hakkında Ek Protokol (Additional Protocol concerning the protection of human rights and dignity of persons with mental disorder with regard to involuntary placement and involuntary treatment)" adını taşımaktadır. Bu protokolün oluşturulma kararındaki rasyonel, konunun özellikli bir konu olması ve üye ülkelerin iç hukuklarında konuya ilişkin düzenlemelere ilişkin eksikliklerin görülmüş olmasıdır (3). Bu bağlamda protokol çalışmalarına başlanmıştır. Uzun ve kapsamlı sayılabilecek taslak çalışmaları son aşamalarına yaklaşmış olup Konsey onayına sunulması beklenmektedir. Etik bildirgeler ile ek protokol arasındaki en temel fark, yasal yönden yaptırım potansiyelleridir. Bu açıdan gerek İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi gerekse de onun ek protokoller ile genişleyen etki alanının hem etiği hem hukuku ilgilendirdiğini ifade etmek olanaklıdır. Ek Protokol kabul edilip ülkemiz tarafından da onaylandığı takdirde psikiyatri etiği ve iç hukukumuz açısından etkin bir metin olacağı düşünülmektedir. Ek Protokolün ortaya konulmasından önce, kısaca Dünya Psikiyatri Birliği tarafından ortaya konulmuş psikiyatri etiğine ilişkin bildirgeler hakkında da bilgi verilmesi planlanmıştır. Sonrasında ülkemiz için önemli metinler olan Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları ve Ruh Sağlığı Yasası Taslağı'ndan kısaca bahsedilecek ve ek protokol çalışmaları konusu ele alınacaktır.

Dünya Psikiyatri Birliği Bildirgeleri: Hawaii ve Madrid Bildirgeleri

Tıp etiği açısından psikiyatriye ilişkin düzenlemelerin en spesifik olanlarının Hawaii ve Madrid Bildirgeleri olduğunu söylemek mümkündür. Hawaii Bildirgesi'nin arka planına bakıldığında, konumuzun esasını temsil eden psikiyatriye ilişkin ek protokolle benzer bir konu alanına yönelik kaygılardan doğduğu anlaşılmaktadır. Bir yönüyle bu Bildirge özellikle bazı ülkelerde psikiyatrinin politik amaçlarla kötüye kullanılmasına, bazı politik rakiplerin psikiyatrik hastalıkları olduğu iddiası ile zorla yatırılmasına bir tepkidir. 1977'de Dünya Psikiyatri Kongresi'nde kabul edilen Bildirge, genel anlamda psikiyatrinin politik kullanımına bir reddiye niteliği taşımakta ve psikiyatristlerin psikiyatri ve hekimlik etiği ilkelerini öncelikle vurgulamaktadır (4-6).

Bildirgede bilimsel ve etik gerekçelerle uyumlu olarak gerekli durumlarda zorla yatırma ve tedavilerden bahsedilirken, mümkün olduğunca hasta ve/veya yakınlarının onamı ile hastanın üstün yararı ve onuruna ağırlık verilmesine gönderme yapılmaktadır. Yine, eğer hasta gönüllü olarak tedaviyi yatarak sürdürmek istemez ise zorla yatış koşulları ortadan kalkar kalkmaz hastanın taburculuğunun yapılması gereğine vurgu yapılmaktadır. Bu süreçlerin tarafsız ve bağımsız kişilerce yürütülmesi ve denetlenmesine de göndermede bulunulmakta, ayrıca hastaların yakınları dışında temsilcilerinin de sürece dahil edilmesinin teşvik edilmesi önerilmektedir. Özellikle bireysel olarak psikiyatristlerin profesyonel bilgilerini kişi veya gruplara yönelik kötüye kullanmamaları, tedavilerini olumsuz etkileyecek kişisel arzu ve önyargılara izin vermemeleri belirtilmiştir. Bildirgeye göre, gerçek bir psikiyatrik tablo ve bu bağlamda hastanın yararı olmaksızın asla üçüncü tarafların ısrarı ile zorla tedavi ve yatırma gibi işlemlerde yer alınmamalı ve bu talepler reddedilmelidir (4-6).

Hastanın terapötik süreçte getirdiği bilgilerin gizliliği konusu da bir diğer önemli konu olarak Hawaii Bildirgesi'nde yer almıştır. Bilimsel psikiyatrik bilginin gelişimi açısından hastaların katılımının önemine

değinilirken, hastaların onamlarının aranması önemli bir gereklilik olarak deklare edilmiş ve araştırma etiği ilkelerine uyulmasına, hastaların tedavilerinin aksamaması gibi konulara dikkat çekilmiştir (6). Şüphesiz zaman akıp toplumsal yapı değişirken, bilimsel bilgi ve uygulamalar da gelişmekte ve değişmektedir. Bu durum da kaçınılmaz olarak yeni sorunlar ve çözüm arayışlarını gündeme getirmektedir.

Genel olarak Hawaii Bildirgesi, daha sonra Dünya Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan etik kodlar ve bildirgeler için temel bir zemin oluşturmaktadır. Süreç içinde Madrid Bildirgesi'nin ortaya çıkmasına gereksinim duyulmuştur (4).

Dünya Psikiyatri Birliği'nin 1977'de Hawaii Bildirgesi ile başlayan etik standartlar koyma çabası, zaman içinde sosyal ve kültürel değişikliklerle birlikte psikiyatri ve tıp pratiğindeki değişikliklerin dinamik yapısına paralel olarak yeni ve kapsamlı çalışmaları gerekli kılmıştır (4,7). Bu bağlamda 1996 yılında düzenlenen genel kurul toplantısında Madrid Bildirgesi kabul edilmiş ve zaman içinde de değişikliklerle gelişimini sürdürmüştür. Son değişiklikler 2011 yılında Arjantin'de gerçekleştirilen toplantıda yapılmıştır. Madrid Bildirgesi'nin kapsamının Hawaii Bildirgesi'ne oranla oldukça geniş olduğunu söylemek mümkündür (7). Bildirge'nin üzerine yükseldiği temel söylem; psikiyatristlerin sürekli bir biçimde hekim-hasta ilişkisinin sınırlarına dikkat etmeleri gereği ve hastaların kişisel bütünlük ve iyilik hallerini merkeze alan bir sorumluluk bilincinin rehberliğine başvurmaları gerektiğidir. Madrid Bildirgesi bu temel felsefe üzerinden etik standartlar koyma amacı taşımaktadır. Bu bağlamda 7 temel etik standardın yanı sıra özelleşmiş 16 alt başlık ile psikiyatristlere rehberlik edilmesi amaçlanmıştır.

Temel etik standartlar özetle: toplumun ruh sağlığını korumak ve en iyi psikiyatrik hizmeti sunmak; bilimsel gelişmelere ve bilimsel bilgiye dayalı bir psikiyatrik hizmet sunumu; hastaların terapötik süreçte sürecin önemli bir parçası ve partneri olarak kabul görmeleri gereği ve kurulacak güven ilişkisinin önemi; ağır psikiyatrik tablolar ve

yeterliğin kaybedildiği durumlarda hastanın üstün yararının gözetilmesi koşuluyla sürecin hasta yakınlarının bilgisi dahilinde ve yasal hakların gözetilerek sürdürülmesi; bireylere ilişkin üçüncü tarafların taleplerine dayanan değerlendirme süreçlerinde de değerlendirilen bireyin sürece ilişkin uygun biçimde bilgilendirilmesi gereği; hastayla terapötik süreç içinde ortaya çıkan bilgilerin gizliliği ve güven ilişkisine özen gösterilmesi, bu bilginin ancak hasta yararı ve izniyle/onayına başvurulabilir oluşu ya da başkalarına yönelmiş bir tehdit içermesi; araştırmalarda etik ilkelere uyulmayan çalışmaların bilimsel anlamda da geçerli olamayacağı, bu bağlamda etik kurul onayı ve etik standartlara bağlı kalınması gereği şeklindedir (7).

Özelleşmiş 16 alt başlık ise genel olarak burada ifade edilmiş olan etik standartların hem genişletilmiş hem de özel olgulara uygulanmış formlarıdır. Bu başlıklar ise: Ötanazi, işkence, ölüm cezası, cinsiyet seçilimi, organ transplantasyonu, psikiyatristlerin medyadaki konuşmaları, psikiyatristin ayrımcılık ve etnik-kültürel konulardaki tutumu, psikiyatristin genetik araştırma ve danışmanlıklardaki yeri, tıpta psikoterapi etiği, endüstri ile ilişkiler ve çıkar çatışmaları, üçüncü taraflarla ortaya çıkan sorunlar, psikiyatrist ve hasta arasındaki güven ilişkisi ve klinik sınırların ihlali, psikiyatristlerin haklarının korunması, Alzheimer ve diğer demans tanılarının açıklanması, psikiyatristin ikili sorumluluğu (özellikle yasal-mahkeme süreçleri bağlamında), hastalar ve bakım verenlerle çalışma şeklindedir (7).

Türkiye Psikiyatri Derneği (Tpd) Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları ve Ruh Sağlığı Yasası Taslağı

Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları, 22 Haziran 2002 tarihinde TPD'nin I. Olağanüstü Genel Kurulu'na kabul edilmiştir. Psikiyatrinin tıbbın önemli bir parçası olduğu ve tıp etiğinin genel etik ilkelerine uyulması gereği vurgulanmıştır. Bu bağlamda tıp etiğinin genel etik ilkelerinden kopmamakla birlikte psikiyatrinin kendi dinamikleri açısından özel etik ilkelerinin olması gerektiği belirtilmiştir. Özellikle

toplumsal, kültürel ve ulusal değişkenler düşünüldüğünde etik ilkelerin değişken olabilecek yapısının göz önünde bulundurulması ve sürekli gözden geçirilmesi gereğine değinilmiştir.

Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları'nın oldukça kapsamlı olduğundan bahsetmek mümkündür. Kurallar, 8 bölüm ve 50 maddeden oluşmaktadır. Birinci bölümde amaç ve kapsama yer verilmiştir. İkinci bölümde genel ilkeler ve kurallar yer alırken özellikle psikiyatristin mesleki sorumluluklarının etik çerçevesi çizilmektedir. Üçüncü bölümde ise hasta hakları ve hasta-hekim ilişkisi ele alınmıştır. Bu bölümde yer alan 17. madde özel olarak istem dışı yatış konusunun etik yönüyle ilişkilidir. Bu bağlamda istem dışı yatış durumunda tıbbi-psikiyatrik gerekçenin ortaya çıkması ile hekimlik bilgisi ve vicdani sorumluluğun birlikteliğine değinilmektedir. Özellikle yasalara uygunluk ile birlikte insan hakları ve onuruna özen gösterilmesi gerektiği de vurgulanmıştır. Kuralların dördüncü bölümünü meslektaşlar arası ilişkiler oluştururken; beşinci bölümde insan haklarına ilişkin konular kapsanmış ve uluslararası ilkelere uyma, işkenceye yardım etmeme, ölüm cezası uygulamasına katılmama, tutuklu ve yükümlüler ile ilişkiler ile olağanüstü durumlarda psikiyatristin konumu ele alınmıştır. Altıncı bölüm araştırma ve yayın etiği konusuna ayrılmıştır. Yedinci bölüm de çeşitli hükümler başlığı altında ara durumlarda dayanak olabilecek tüzük ve metinlere değinilmektedir. Sekizinci ve son bölümde ise kuralların değiştirilme ve uygulanma esasları yer almaktadır (2).

Ruh Sağlığı Yasası Taslağı, 6 bölüm ve 22 maddeden oluşmaktadır. Taslağın ilk iki maddesi oldukça kapsamlı olarak amaç ve kapsam konularına ayrılmıştır. Ruh sağlığının geliştirilmesi ve sürdürülmesi için standartların belirlenmesi ve en iyi tedavi ve rehabilitasyon olanaklarının sağlanması ile mümkün olan en az kısıtlayıcı yöntemlerin kullanılması gibi konular öncelenmektedir. 3. maddede ise yasa taslağında yer alan kavramlara ilişkin ayrıntılı bir tanımlama çabası mevcuttur. Örneğin; istemsiz yatış ve zorunlu yatış ve/veya tedavi kavramlarına bu madde içinde ayrı ayrı yer verilmiştir.

İstemsiz yatış için; “Bir çocuk, ergen ya da erişkin ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanının muayenesi sonrası gerekli görmesiyle, yakın zamanda ruhsal hastalığa bağlı risk potansiyelinin olduğu ve başka tedavi olanaklarının olmadığı bir durumda hastanın istemi dışında, çocuk ve ergenlerde kendisinin ve/veya yasal temsilcinin istemi dışında bir psikiyatri kliniğine yatırılmasıdır.” ifadesine yer verilmiştir (8). Zorunlu yatış ve/veya tedavi için ise; “Ruh sağlığı yasası dışındaki yasalar gereği ya da ruhsal hastalığa bağlı kendine ya da başkalarına zarar verme ve/veya zarar görme riski olduğunda, hem kişinin tedavisini, hem de kişinin ve toplumun güvenliğini sağlamak amacıyla, risk halinin ortadan kalkmasına ya da önemli ölçüde azalmasına dek kişinin kendisinin ve yasal vasisinin rızasının olup olmamasına bakılmaksızın mahkeme kararıyla yatırılması ve/veya tedavi edilmesidir.” ifadesi kullanılmıştır. Taslağın 15 ve 16. maddeleri ise özel olarak istemsiz tedavi ve yatış ile istemsiz yatışta karar ve denetleme mekanizmaları konularına ayrılmıştır. Bu bağlamda oldukça ayrıntılı bir içeriğin taslakta yer aldığını söylemek mümkündür (8).

Avrupa Konseyi Biyoetik Komitesi'nin Psikiyatriye İlişkin Ek Protokol Taslağı

Avrupa Konseyi'nin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi biyoetik alanında uluslararası hukuk ve politikalar anlamında en önemli metinlerden biri olarak kabul edilmektedir (9). 1997'de kabul edilen Sözleşme, özellikle hasta hakları ve araştırmalara katılımcı olarak dahil edilen bireylerin hakları ile genetik ve embriyo çalışmaları gibi güncel etik tartışmaları ele alarak temel bir çerçeve çizmeyi amaçlamıştır (10). Ülkemiz tarafından 3 Aralık 2003 tarih ve 5013 sayılı kanun ile söz konusu Sözleşme uygun bulunmuş ve 16 Mart 2004 tarihinde onaylanmıştır (11). Anayasa'nın milletlerarası antlaşmaları uygun bulmasını düzenleyen 90. maddesince de iç hukuktaki yerini almıştır. Sözleşme'nin en önemli özelliklerinden birisi, dinamik bir yapıya sahip olmasıdır. Bu dinamik yapı ise ek protokoller yoluyla Sözleşme'nin geliştirilmesi ve desteklenmesi sayesinde sağlanmaktadır (12). İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin 7. maddesi, ruhsal

rahatsızlığı bulunan bireylerin korunması konusunu içermektedir. Ancak süreç içerisinde Sözleşme'nin dinamik yapısına uygun olarak ruhsal rahatsızlığı olan bireyler ve psikiyatrik tedavilere ilişkin ek protokol oluşturulması konusu gündeme gelmiştir.

Bu sürece kısaca bakılacak olursa; ruhsal rahatsızlığı olan bireylerin haklarının ve onurlarının korunması konusu, 2004 yılından itibaren, Avrupa Konseyi için önemli bir gündem maddesi olmuş ve aynı yıl yapılan Bakanlar Komitesi toplantısında bu konu ile ilgili bir tavsiye kararı yayımlanmıştır (3). Bu kararda, istem dışı yatış veya istem dışı tedavi; (i) içinde bulunduğu durumu anlayan ve sonuçları düşünebilen, onam verme kapasitesine sahip olup reddeden bireye; (ii) içinde bulunduğu durumu tam olarak kavrayamayan ve sonuçları öngöremeyen, onam verme kapasitesine sahip olmayıp karşı çıkan bireye uygulanan yatış veya tedavi olarak tanımlanmıştır (13). Bu tavsiye kararı üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış ve üye ülkelerin yasal düzenlemelerinde, özellikle istem dışı yatış ve istem dışı tedavi gibi konularda, çeşitli boşluklar bulunduğu görülmüştür. Bu bağlamda, kişileri ve kişilerin haklarını koruyacak referansların oluşturulması, önemli bir gereklilik olarak değerlendirilmiştir ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'ne ek bir protokolün hazırlanması uygun görülmüştür (3).

Biyoetik Yönlendirme Komitesi'nin 2011 yılında gerçekleştirilen 40. Genel Kurul toplantısında, 2013 yılı programı için ruhsal rahatsızlıklara sahip bireylerin hak ve onurlarının korunmasını içeren ek bir protokolün düzenlenmesi üzerinde uzlaşılmıştır. Ek Protokol ile İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin akıl hastalığı bulunan kişilerin korunmasını içeren 7. maddesi ile Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi'nin 5/1-e maddesi hükümlerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Ek Protokol'ün asıl amacı ise olası istisnai ve uç durumları dikkate alarak, insan haklarının ve özerkliğin gözetilmesini garanti altına almaktır. Ek Protokol'ün hazırlanmasına ilişkin çalışmaların referans metinlerini, İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi ve Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi ile bu Sözleşmelerin Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi tarafından

verilen kararları oluşturmaktadır. Bununla birlikte, Birleşmiş Milletler Engellilerin Haklarına İlişkin Sözleşme (2006) başta olmak üzere, diğer uluslararası sözleşmeler de dikkate alınmıştır (3).

Ruhsal Rahatsızlığı Olan Bireylerin İstem Dışı Yatış ve İstem Dışı Tedavisine İlişkin İnsan Hakları ve Onurunun Korunması Hakkında Ek Protokol ilk olarak, Biyotik Komisyonu tarafından bir ön taslak geliştirilmesi şeklinde hazırlanmış; bu bağlamda 11 Mart 2014 tarihinde bu konuya ilişkin, hastalar ve hastaların aileleri, hekimler ve konuya ilişkin diğer sağlık çalışanları, insan hakları, hasta hakları ve ruhsal sorunu olan hastaları savunan gruplar gibi farklı alanlardan temsilcilerin katıldığı bir toplantı gerçekleştirilmiştir. Biyotik Komisyonu, 22 Haziran 2015 - 15 Kasım 2015 tarihleri arasında, Ek Protokol taslağının üzerinde çalışılabilmesi ve konuya duyarlı farklı grupların yorumlarının ve görüşlerinin hazırlık sürecine yansması amacıyla taslağın geniş kesimler için de ulaşılabilir kılmaya karar vermiştir (3). 22 Nisan 2016 tarihinde Avrupa Konseyi Parlamenter Meclisi'nde 2091 numaralı tavsiye kararı kabul edilmiş ve bu kararda Ek Protokol'ün taslağına ilişkin birtakım endişeler dile getirilmiştir. Hazırlanan taslağın Birleşmiş Milletler Engellilerin Haklarına İlişkin Sözleşme'nin maddeleri ile uyumlu olması ve hazırlanma sürecine engelli hakları örgütlerinin de dahil edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bununla beraber, istem dışı tedavi sürecinde alternatif yöntemlere dikkat çekilmesi ve mümkün olduğu ölçüde bireylerin kararlarının sürece yansıtılması yönünde tavsiyelerde bulunulmuştur (14).

9 Kasım 2016 tarihinde gerçekleştirilen Avrupa Konseyi Genel Kurulu'nda Bakanlar Komitesi tarafından, Biyotik Komitesi, İnsan Hakları Yönlendirme Komitesi (CDDH) ve Engellilerin Haklarına İlişkin Ad-hoc Komite'nin (Ad-hoc Committee of Experts on the Rights of Persons with Disabilities) yorumlarını da göz önünde bulundurularak Parlamenter Meclisi'ne bir cevap kararı oluşturulmuştur (15). Karar'da taslak Ek Protokol'e ilişkin olarak, Birleşmiş Milletler Engellilerin Haklarına İlişkin Sözleşme'nin ruhuna uygun bir sürecin yürütülmesi,

ülkelerin bu konuda benzer uygulamaları kullanmaya cesaretlendirilmesi ve hastaların istemli yatış veya istemli tedavi süreçlerine katılımları konusu üzerine katkıda bulunulması konularına değinilmiştir. Bununla birlikte, Bakanlar Komitesi, Biyotik Komisyonu'na engellilik hakları ile ilgili örgütlerin sürece katılımına teşvik etmesini önermiştir (15).

Taslak metnin gözden geçirilmesinden ve kamuoyu görüşünün de alınmasından sonra, Biyotik Komitesi 23-25 Mayıs 2018 tarihlerinde yapılan 13. Genel Kurul toplantısında taslak Ek Protokolünü ve buna ilişkin gerekçesini Avrupa İnsan Hakları Yönlendirme Komitesi'ne (CDDH), Avrupa İşkenceyi Önleme Komitesi'ne (CPT), Parlamenter Meclisi'ne, İnsan Hakları Komiseri'ne, Sivil Toplum Kuruluşları Konferansı'na ve Suç Sorunları Avrupa Komitesi'ne (CDPC) görüş almak amacıyla gönderme kararı almıştır (3). Biyotik Komitesi'nin 1 Ocak 2020-31 Aralık 2021 tarihleri arasındaki çalışma takviminde taslak metnin son halinin verilmesi kararlaştırılmıştır (16).

Ek Protokol'ün İçeriği

Mevcut hali 8 bölüm ve 23 maddeden oluşan Ek Protokol'de istemsiz yatış ve tedavi kavramlarının, bunlara konu olan kişilerin durumunun, istemsiz yatış sürecinde değerlendirici olarak hekimler ve yetkinlikleri gibi konularının ele alındığı görülmektedir. Genel hatları ile protokol bölümleri ve bölümlerin içerikleri şu şekildedir (17):

1. Bölüm; amaç ve kapsama ayrılmıştır. Ek Protokol'ün temel amacının, gerekli durumlarda başvurulacak istem dışı yatış ve tedavi olgularında insan onurunun, kişiliğinin ve haklarının korunmasının olduğu ifade edilmektedir. Yine bu bölümde Ek Protokolde yer alan kavramlara açıklık getirilmektedir.
2. Bölüm; alternatif tedbirlere/önlemlere ayrılmıştır. İstem dışı tedavi ya da yatış sürecine başvurulmadan önce daha az sınırlayıcı yöntemlere ilişkin gösterilmesi gereken çabaya atıf yapılmaktadır.

3. Bölüm; genel hükümlere ayrılmıştır. İstem dışı yatış ve tedavi sürecinin iç hukuka uygun olması gereği, uygun ve gereklilik hallerinin oluşması gibi durumlarda başvurulacak bir yöntem oluşundan bahsedilmektedir. Ayrıca istem dışı yatış veya tedaviye konu olan bireyin yasal haklarının güvence altına alınması bağlamında yasal bir temsilcisi ya da güvenilir bir tanıdığıının olması gibi konular ele alınmıştır. Bu başlıkta süreçte değerlendirici pozisyonda olan bireylerin yetkinlikleri ile tanışal olarak istem dışı yatış ve tedaviye ilişkin tıbbi bilginin uluslararası standartlar ve bilimsel bilgiyle uyumluluğu konusuna da yer verilmiştir. Yani tedavi edici ve bakım verici pozisyonda olan bireylerin gerekli mesleki yetkinlik ve deneyime sahip olmalarına atıf yapılmaktadır. Bu başlıkta ayrıca ek protokole taraf olan ülkelerin istem dışı yatış ve tedavi bağlamında uygun koşullara sahip alt yapıyı planlamaları istenmektedir.
4. Bölüm; istem dışı yatış ve tedavi kriterlerine ayrılmıştır. “Kişinin ruhsal sağlığı nedeniyle kendi sağlığına yönelmiş zarar verme riskinin ortaya çıkması ve kişinin yatış konusundaki karar yetisinin ciddi biçimde zarar görmesi; kişinin ruhsal sağlığının ötekilere yönelmiş ciddi zarar verme riski taşınması; yatışın terapötik bir amaçla ve; mevcut istemli tedbir olanaklarının bahsedilen riskleri azaltmak için yeterli olmaması” şeklindeki durumlar istem dışı yatış kriterlerini oluşturmaktadır. “Kişinin ruhsal sağlığı nedeniyle kendi sağlığına yönelmiş zarar verme riskinin ortaya çıkması ve kişinin tedavisi konusundaki karar yetisinin ciddi biçimde zarar görmesi; kişinin ruhsal sağlığının ötekilere yönelmiş ciddi zarar verme riski taşınması; tedavinin terapötik bir amaçla ve; mevcut istemli tedbir olanaklarının bahsedilen riskleri azaltmak için yeterli

- olmaması” ise istem dışı tedavi kriterlerini oluşturmaktadır.
5. Bölüm; istem dışı yatış ve tedaviye ilişkin prosedürleri içermektedir. Bu bölümde istem dışı yatış ve tedavi kararına ilişkin standart prosedürler, acil durumlardaki prosedürler, istem dışı yatış veya tedavi sürecinin kapsamının uzatılması ve sonlandırılması ve tüm bu süreçlerin hukukla olan ilişkisi ele alınmıştır. Bu başlık altında istem dışı yatış ve tedavi kararının en az bir yetkin ve deneyimli hekimin uygun değerlendirmesine dayanması gerektiği belirtilmektedir. Standart süreçte zorunlu yatış ve tedavi kararı bir mahkeme kararı ya da yasal olarak yetkili bir kurumun kararına dayanmalıdır ve bu karar “daha önce referans verilen tıbbi bir değerlendirmeye, istem dışı yatış ve tedavi kriterlerine uygunluğa, yine uygun yasal temsilcisi veya güvendiği kişi varsa onların bilgilendirilmesine, yatışına veya tedavisine karar verilen bireyin öncesinde gerçekleştirdiği bir isteği veya koyduğu bir çekincesi varsa” bunların dikkate alınmasına dayanmalıdır. Gerekli durumlarda en az iki hekimin değerlendirmesi de uygun olabilir ki, bu durumda “bu hekimlerden birisi hastanın primer bakım sürecinde yer almayan biri olmalıdır” şeklinde bir değerlendirmeye de yer verilmiştir. Bu tür hukuksal bir süreci olanaklı kılmayan acil durumlarda ise: İstem dışı yatış veya tedavi kararı, daha önce sayılan koşullara uygun olmak kaydıyla, yalnızca uygun tıbbi değerlendirmeye bağlı olarak gerçekleştirilebilir denilmektedir. İstem dışı yatış ve tedavi süreçlerine ilişkin olarak yasal düzenlemeler gerçekçi olarak ve periyodik değerlendirmeleri de içerecek şekilde düzenlenmelidir. İstem dışı yatış veya tedavi sürecinin sonlandırılması, başka bir yasal sonlandırma kararı süreci devreye girmediyse, kriterlerin ortadan kalkmasına dayanır ve bu konuda sorumlu karar verici otorite, kişinin

hekim ya da mahkeme tarafından atanmış hekimdir. Tüm bu süreçte istem dışı yatışı olan ya da tedavi edilen bireyin bireysel haklarını işletebilmesi desteklenmeli, yasal temsilcisi ya da güvendiği kişilerce desteklenmesi sağlanmaya çalışılmalıdır. Yine kişi ve yakınlarının mahkemeye başvurma haklarının olduğunun bilinmesi ve bu konuda kişilere bilgi verilmesi gerektiği konusuna değinilmiştir. Ancak böyle bir durumda mahkemelerin ivedilikle karar vermesi gerektiğine de vurgu yapılmıştır.

6. Bölüm; özel durumlar başlığını taşımaktadır. Bu bölümde izolasyon ve kısıtlama seçenekleri ele alınmıştır. Ayrıca geri dönüşümsüz biçimde zarar verebilecek tedavi seçeneklerine başvurulamayacağı da belirtilmiştir.
7. Bölüm; bilgi ve iletişim başlığını taşımaktadır. Hastaların bilgi edinme ve iletişim haklarına değinilmektedir. Hasta tedavi ve yatış konusunda ve verilen ilaçlar konusunda bilgilendirilmelidir. Yine yasal temsilcisi veya güvenilen kişiler de sürece, karar değişikliklerine, yatış veya tedavi sürecinin uzamasına ve kriterlere ilişkin bilgilendirilmelidir. Bu bilgilendirmelerin yapıldığı da belgelenmeli ve gerekirse bu bilgilendirmenin yapıldığı konusu mahkemelere de sunulabilir olmalıdır. Kısıtlama veya izolasyon yapıldığında da ilgili bireyler bilgilendirilmelidir. Hastanın diğer bireylerle iletişimi ancak sağlığına veya diğer kişilere yönelik bir risk taşıyorsa kısıtlanabilir.
8. Bölüm; kayıt tutma, şikayet süreci ve monitörizasyon hakkındadır. İstem dışı yatış ve tedavi sürecine giren hastaların ayrıntılı ve kapsamlı tıbbi kayıtları tutulmalıdır. Bu verilere kimlerin erişebileceği ve ne kadar süreyle saklı tutulacakları konusu yasayla belirlenmelidir. Hasta veya yakınlarının sürece ilişkin işletilebilir şikayet mekanizmalarına ulaşabilir olmaları gerekmektedir. Son olarak, hazırlanan ek protokolün uygun bir

şekilde işleyip işlemediği bağımsız bir taraf tarafından değerlendirilmeye açık olmalıdır.

2. Tartışma

Ek Protokol'ün oluşturulma gerekçeleri içinde yer alan "bazı ülkelerdeki yasal düzenlemelerdeki boşluklar" önemli bir tartışma konusu olduğu gibi, Ek Protokol ülkemizde konuya ilişkin olarak ruh sağlığı çalışanlarının beklenti ve çalışmalarının gerçekçi doğasını yansıtmaktadır. Ülkemizde henüz yasalaşmamış olsa da TPD'nin önemli düzeyde katkı sunduğu "Ruh Sağlığı Yasa Taslağı" ile "Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları" içerisinde konunun ayrıntılı biçimde yer almış olduğu dikkate değerdir (2,8).

Karşılaştırma yapmak gerekirse TPD'nin meslek etiği kurallarının oldukça kapsayıcı olduğunu ifade etmek mümkündür. Bu bağlamda meslek etiği kurallarının 4. maddesinin ilkesel olarak konuya ilişkin olarak tüm çekinceleri gözettiğini söylemek mümkündür. Yine etik kuralların 17. maddesi istem dışı yatış ve tedavi konusuna ayrılmıştır, madde genel olarak ek protokol ile uyumlu ve adeta protokolü özetler niteliktedir. 30. madde ise insan haklarına saygı konusuna ayrılmış ve bu maddede insan onuru ve kişiliğinin öncelenmesi ve gereklilik hallerinde mümkünse en az kısıtlayıcı tedavilerin uygulanmasına atıf yapılmıştır (2).

Ruh Sağlığı Yasa Taslağı, taslak kapsamlı bir metin olma özelliğine sahiptir ve ek protokole benzer bir biçimde taslakta yer alan kavramlar ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. İstem dışı tedavi ve yatış kavramlarına ek olarak zorunlu yatış ve tedavi kavramlarına yer verilmiştir. Bu bağlamda, kavramsal açıklığın daha net olduğu ifade edilebilir. Bu tür bir kavramsal çerçevenin protokole acil durumlar ve normal süreç şeklinde yer aldığı görülmektedir (8).

Ruh Sağlığı Yasa Taslağı'nda 15, 16 ve 17. maddeler ayrıca zorla yatış konusuna ayrılmıştır. Yasa taslağında konu üç madde ile sınırlı olmakla birlikte, alt başlıkları ile düşünüldüğünde oldukça kapsayıcı ve açıklayıcı nitelikte olduğu söylenebilir. Taslak metinde, Ek Protokol'de yer alan tüm ifade ve

başlıkların kapsandığını görmek mümkündür, ayrıca hukuki haklar konusunda bilgilendirme ve hastaya temsilci vb. kişilerin atanması konularına kapsamlı açıklamalar getirilmiştir. Bununla beraber, Ek Protokol'de açık bırakılan mahkemelere bildirim ve bilgilendirme zamanları ile bir defada istenebilecek en uzun istemsiz yatış süreleri ile bu sürelerin uzatılması gibi konular yasa taslağında ayrıntılı bir biçimde ele alınmıştır (8). Tıp kurumunun sorumlulukları ile hukuk kurumunun yetki ve sorumlulukları ayrıntılı bir biçimde ele alınmıştır. Bu farklılığın ek protokolün bir ilke metni olması ve yasa taslağının ise iç hukuk için bağlayıcı ve işe vuruk olmasıyla açıklanabilir.

İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi içinde yer alan kişinin kendi sağlığına yönelik ciddi risklerin varlığında onam alınmama konusunun ek protokolde diğer kişilerin iyiliğine yönelmiş bir risk için de genişletilmiş olduğu söylenebilir ki; bu gerek hukuk alanının gerekse de tıp kurumunun toplumsal sorumluluğuna işaret etmektedir (11,17). Ek Protokol'ün kabul edilmesi ve ülkemiz iç hukukunda da onaylanması halinde; gerek zorla yatış ve tedavinin yasal zeminin açıklığa

kavuşması gerekse de ruh sağlığı çalışanlarının meslek sınırlarının netleşmesi açısından olumlu katkıları olacağını söylemek mümkündür.

3. Sonuç

Ek Protokol, kabul edilmesi halinde ülkemiz iç hukukunu etkileme potansiyeli taşımaktadır. Dolayısıyla protokole ilişkin ilkesel duyarlılık önemli bir gereksinimdir. Ancak yapılan değerlendirmede ülkemiz ruh sağlığı profesyonellerinin ortaya koydukları metinlerin de oldukça kapsayıcı oldukları ve uygulanabildikleri takdirde pek çok etik sorunun aşılacağı sonucuna varılmıştır. Bu bağlamda, eksikliği dillendirilen Ruh Sağlığı Yasası'nın çıkmasının da önemli bir gereksinim olduğunu ve pek çok pratik sorunun çözümünde yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Bu makale 23-27 Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul'da gerçekleştirilen 55. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde sunulan "Avrupa Konseyi Biyoetik Komitesi'nin Psikiyatriye İlişkin Ek Protokolü Neler Söylüyor?" başlıklı poster sunumuna dayanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Uluğ B. Türkiye Psikiyatri Derneği 6. Olağan Genel Kurulu'na Doğru, *Türkiye Psikiyatri Derneği Bülteni*. 2005;8:3.
2. Türkiye Psikiyatri Derneği. Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları. <https://www.psikiyatri.org.tr/tpd-kutuphanesi/belge/311>. Erişim tarihi: 03 Eylül 2020.
3. Council of Europe. About Psychiatry. <https://www.coe.int/en/web/bioethics/psychiatry/about>. Erişim tarihi: 19 Mart 2019.
4. Helmechen H, Okasha A. From the Hawaii Declaration to the Declaration of Madrid. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:20-23.
5. Steinfeldt-Foss OW. Ethical Principles in Psychiatry: The Declarations of Hawaii and Madrid. In: Helmchen H, Sartorius N, editors. *Ethics in Psychiatry: European Contributions*. Dordrecht: Springer; 2010. p. 129-137.
6. World Psychiatric Association. Declaration of Hawaii. *J Med Ethics*. 1978;4:71-3.
7. World Psychiatric Association. Declaration of Madrid. 2011.
8. Ruh Sağlığı Yasa Taslağı. <https://www.psikiyatri.org.tr/uploadFiles/2811201717434-Ruh-Sagligi-Yasa-Taslagi.pdf>. Erişim tarihi: 3 Eylül 2020.
9. Hottois G. A Philosophical and Critical Analysis of the European Convention of Bioethics. *J Med Philos*. 2000;25:133-46.
10. Callard F. Between Legislation and Bioethics: The European Convention on Human Rights and Biomedicine. In: Helmechen H, Sartorius N, editors. *Ethics in Psychiatry: European Contributions*. Dordrecht: Springer; 2010. p. 73-96.
11. Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetini Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun. Resmi Gazete; 2003.
12. Uerpmann-Witzack R. The Council of Europe: Its Law and Policies. In: Schmahl S, Breuer M, editors. *The Council of Europe: Its Law and Policies*. Oxford: Oxford University Press; 2017. p. 572-88.

13. Committee of Ministers. Recommendation No. Rec(2004)10 of the Committee of Ministers to Member States concerning the Protection of the Human Rights and Dignity of Persons with Mental Disorder. Strazburg; 2004.
14. Parliamentary Assembly of the Council of Europe. The Case Against a Council of Europe Legal Instrument on Involuntary Measures in Psychiatry. Strazburg; 2016.
15. Committee of Ministers. “The Case Against a Council of Europe Legal Instrument on Involuntary Measures in Psychiatry” Parliamentary Assembly Recommendation 2091 (2016) Reply of the Committee of Ministers. Strazburg; 2016.
16. Committee on Bioethics (DH-BIO) 16th meeting 19-21 November 2019. Strasbourg; 2019.
17. Council of Europe. Draft Additional Protocol Concerning the Protection of Human Rights and Dignity of Persons with Mental Disorder with regard to Involuntary Placement and Involuntary Treatment (DH-BIO/INF (2018) 7). Strazburg, 2018.

©Copyright 2021 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr ©Telif Hakkı 2021 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.org.tr/otd web sayfasından ulaşılabilir.