



Medical Journal of Mustafa Kemal University

e-ISSN

2149-3103

Yıl / Year

2021

Cilt / Volume

12

Sayı / Issue

43

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP DERGİSİ



Medical Journal of Mustafa Kemal University

e-ISSN

2149-3103

Yıl / Year

2021

Cilt / Volume

12

Sayı / Issue

43

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP DERGİSİ

e-ISSN 2149-3103

Yıl / Year 2021

Cilt / Volume 12

Sayı / Issue 43



MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını
Published by Hatay Mustafa Kemal University

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 kez çevrimiçi yayınlanır
Published online three times a year on April, August, and December.

DİZİNLER / INDEXED BY
Tübitak TR Dizin
Türk Medline
Türkiye Atıf Dizini
DOAJ
Index Copernicus World of Journals

Etik Beyan

Bu Dergide; Helsinki Beyannamesi 2013 [Ref: World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053], ICJM (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile COPE (Committee on Publication Ethics)'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzlar [Ör: International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals issued by CIOMS. Vol. 8, Veterinary Quarterly. 1986. p. 350–2. doi: 10.1080/01652176.1986.9694068] dikkate alınmaktadır.

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi
Medical Journal of Mustafa Kemal University

Cilt/Volume 12, Sayı/Issue 43, 2021

Sahibi: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi adına Rektör Prof. Dr. Hasan Kaya

Yayınlayan: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Atakan Öztürk

Adres: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, 31100 Hatay

Eposta: tip.dergi@mku.edu.tr

Yayın Tarihi: 18 Ağustos 2021, Hatay

Tasarım ve Düzenleme: Cetus Publishing

Yayımcı: Cetus Publishing
İletişim: +90 850 380 08 02
Eposta: info@cetuspublishing.com
Web Adresi: www.cetuspublishing.com



MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

Medical Journal of Mustafa Kemal University

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Adına Sahibi

Rektör, Prof. Dr. Hasan Kaya

Baş Editör / Editor-in-Chief

Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Yusuf Önlü

Baş Editör Yardımcısı/ Associate Editor-in-Chief

Dr. Öğr. Üyesi Uğur Koçak

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Editörü/ Surgical Medical Sciences Section Editor

Prof. Dr. Ayşe Güler Okyay

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Editörü/ Internal Medical Sciences Section Editor

Doç. Dr. Onur Kaypaklı

Yardımcı Editörler / Assistant Editors

Prof. Dr. Cahit Özer	Doç. Dr. Mehmet Cabalak
Prof. Dr. Burçin Özer	Doç. Dr. Tayibe Bal
Prof. Dr. Hülya Yalçın	Dr. Öğr. Üyesi Pınar Döner Güner
Prof. Dr. Alparslan Kurtul	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Emin Çelikkaya
Doç. Dr. Hasan İkbâl Atılğan	

Biyoistatistik Editörü / Biostatistics Editor

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Karadağ

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Atakan Öztürk

Kurumsal İletişim Adresi / Institutional Contact

Eposta: tip.dergi@mku.edu.tr

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
31100 Antakya/Hatay

Tel:(326) 2213317

Faks:(326) 2213320

e-ISSN: 2149-3103

2014'ten önceki adı: Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Önceki ISSN: 1308-7185

Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yılda 3 kez çevrimiçi yayınlanır.

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

DANIŐMA KURULU / ADVISORY BOARD

Dr. Abdullah Arpacı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya AD, Hatay

Dr. Abdullah Sayınır Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları AD., İzmir

Dr. Ali Karakuş, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp AD, Hatay

Dr. Ali Ulvi Hakverdi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Hatay

Dr. Asena Çiğdem Doğramacı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Hatay

Dr. Ashraf Mozayani, Texas Southern University Department of Administration of Justice, USA

Dr. Aydiner Kalacı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, Hatay

Dr. Ayşe Yıldırım, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Hatay

Dr. Bahri Aydın, Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları AD, Ankara

Dr. Bengi Ece Kurtul, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları AD, Hatay

Dr. Bülent Akçora, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Cerrahisi AD, Hatay

Dr. Cemil Tümer, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji AD, Hatay

Dr. Çağla Özbakış Akkurt, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Hatay

Dr. Erkan Melih Şahin, Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakóltesi Aile Hekimliği AD, Çanakkale

Dr. Esin Atik Doğan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji AD, Hatay

Dr. Fatih Yalçın, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji AD, Hatay

Dr. Gülnaz Çulha, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Parazitoloji AD, Hatay

Dr. Harun Alp, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Farmakoloji AD, Konya

Dr. Hasan Kaya, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları-Hematoloji AD, Hatay

Dr. Halil Ögüt, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Hatay

Dr. İbrahim Keleş, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üroloji AD, Afyonkarahisar

Dr. İmdat Dilek, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları- Hematoloji AD, Ankara

Dr. İyad Fansa, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Hatay

Dr. Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Farmakoloji AD, Konya

Dr. Kültigin Türkmen, Necmettin Erbakan Üniversitesi İç Hastalıkları Nefroloji AD, Konya

Dr. Mehmet Hanifi Kokaçya, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ruh Hastalıkları AD, Hatay

Dr. Mehmet Yıldız, Mersin Üniversitesi Patoloji AD, Mersin

Dr. Meral Urhan Küçük, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji AD, Hatay

Dr. Michal Kaliszán, Medical University of Gdansk Department of Forensic Medicine, Poland

Dr. Muhyittin Temiz, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi AD, Hatay

Dr. Mustafa Aras, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Samsun

Dr. Mustafa Uğur, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi AD, Hatay

Dr. Mustafa Arı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ruh Hastalıkları AD, Hatay

Dr. Mustafa Öncel, Medipol Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi AD, İstanbul

Dr. Mustafa Şit, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Genel Cerrahi AD, Bolu

Dr. Nizami Duran, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Mikrobiyoloji AD, Hatay

Dr. Nurdan Köktürk Gazi Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara

Dr. Nursel Dikmen, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları AD, Hatay

Dr. Orhan Ayyıldız, Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları-Hematoloji AD, Diyarbakır

Dr. Sadık Görür, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji AD, Hatay

Dr. Senem Erdoğan Koç, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anatomi AD, Hatay

Dr. Serdar Doğan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya AD, Hatay

Dr. Sinem Karazincir, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyoloji AD, Hatay

Dr. Şemsettin Okuyucu, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Hatay

Dr. Tacettin İnandı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı AD, Hatay

Dr. Taşkın Duman, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji AD, Hatay

Dr. Yurdal Seraslan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Hatay

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt / Volume: 12, Sayı / Issue 43, Yıl / Year: 2021

ÖZGÜN MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

59-64. Trombosit-Lenfosit Oranı ve Nötrofil-Lenfosit Oranı Böbrek Taşının Sertliğini Öngörür mü?

Do Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict the Hardness of Kidney Stone

Onur Karşlı, Murat Üstüner, Ahmed Omer Halad, Levent Özcan, Fatih Gökalp, Ömer Koras, Bekir Voyvoda, Omur Memik

65-72. Yakınlarında Meme Kanseri Bulunan Kişilerde Tutum ve Davranış Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Attitudes and Behavioral Changes in Relatives of Patients with Breast Cancer

Pınar Döner Güner, Hilal Aksoy, Hande Bölükbaşı, İsa Dede

73-76. Brotizolamla İndüklenen İştahın Farelerde Ghrelin Seviyeleri Üzerine Etkisi

The Effect of Brotizolam Induced Appetite on Serum Ghrelin Levels in Mice

Atakan Öztürk, Aliye Sağan Öztürk

77-82. Çocuklarda Kalıtsal Ataksili Hastalarda Tanısal Değerlendirme: Onüç Hasta ve Kapsamlı Yaklaşım

The Diagnostic Evaluation of Patients with Hereditary Ataxia in Children: Thirteen Patients And Comprehensive Approach

Cengiz Havalı, Zeynep Beyza Kuşku, Yılmaz Akbaş

83-87. Kardiyologlar için 2020 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Atriyal Fibrilasyon Kılavuzunun Anket Çalışması

A Questionnaire of 2020 European Society of Cardiology Atrial Fibrillation Guideline for Cardiologists

Mehmet Özgeyik

88-93. Warfarin Tedavisi Alan Serebrovasküler Hastalığı Olan Hastalarda Terapötik Aralıkta Olma Oranlarının (TTR) değerlendirilmesi

Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Cerebrovascular Disease Receiving Treatment with Warfarin

Neslihan Eşkut, Pınar Tamer, Özge Yılmaz Küsbeci, Ceyla Ataç, İpek İnci

94-99. Enerji İçeceklerine Bağlı Akut Tubulointerstisyel Nefrit Vakalarının Retrospektif Analizi ve Literatür Taraması

Retrospective Analysis and Literature Review of Acute Tubulointerstitial Nephritis Cases Linked to Energy Drinks

Mehtap Çelaklı, Aysel Taktak

100-105. Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi

Relationship Between Diabetic Peripheral Neuropathy and Vitamin D

Murat Güntel, Alper Uysal

106-113. COVID-19 Salgınında Sağlık Çalışanlarının Stres Algı Düzeyinin Kas İskelet Sistemi Ağrılarına Etkisi

The Effect of the Stress Perception Level of Health Care Workers on the Musculoskeletal Pain in the COVID-19 Outbreak

Sibel Gayretli Atan, Mesut Arslan, İsmail Palalı

114-118. Migren Baş Ağrısının Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı Ve Eritrosit Dağılım Genişliği ile ilişkisi

The Relationship Of Migraine Headache With Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio And Erythrocyte Distribution Width

Özgül Ocak, Erkan Melih Şahin

119-130. Pediatri Ünitelerinde Aile Merkezli Bakım ile Ebeveynlere Sağlanan Destek Düzeyi Arasındaki İlişki

Relationship Between Family-Centered Care in Pediatric Units and The Level of Support Provided to Parents

Hilal Yılmaz, Aysel Kökcü Doğan

131-135. HIV ile Enfekte Hastalarda Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi: Tek Merkez Deneyimi

Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: A single-centre experience

Heval Can Bilek, Aydın Deveci, Esra Tanyel

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

136-139. Covid 19 Pnömonisi Olan Bir Hastada Akut Pankreatit

Possible Acute Pancreatitis In A Patient With Covid 19 Pneumonia

Sevil Alkan, Mustafa Yılmaz, Cemile Uyar, Ali Cihat Yıldırım, Emine Kübra Dindar Demiray



Do Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict the Hardness of Kidney Stone

Onur Karalı¹, Murat Üstüner², Ahmed Ömer Halad², Levent Özcan³, Fatih Gökalp⁴, Ömer Koras⁴, Bekir Voyvoda⁵, Ömür Memik⁶

¹ Asst. Prof., University of Health Sciences, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey

² M.D. Spec., University of Health Sciences, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey

³ Assoc. Prof., University of Health Sciences, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli

⁴ Asst. Prof., Hatay Mustafa Kemal University, Department of Urology, Hatay, Turkey

⁵ Asst. Prof., University of Health Sciences, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli

⁶ M.D. Spec., University of Health Sciences, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli

Öz

Trombosit-Lenfosit Oranı ve Nötrofil-Lenfosit Oranı Böbrek Taşının Sertliğini Öngörür mü?

Amaç: Hounsfield ünitesi (HU), taş oluşumunu değerlendirmek için en yaygın değer ve aynı zamanda yönetim başarısı için öngörücü bir faktördür. Bu çalışmada, sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri kullanarak taşın sertliğini tahmin etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2015 ve 2020 yılları arasında konvansiyonel perkütan nefrolitotomi uygulanan 192 hastaya (61 kadın ve 131 erkek) ait veri retrospektif olarak gözden geçirildi. Malignite, preoperatif idrar kültürü pozitif olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR) ve NCCT'den elde edilen böbrek taşı Hounsfield Ünitesi (HU) verilere kaydedildi.

Bulgular: Ortalama yaş $47,2 \pm 14,11$ (11-82) yılıdır. Hastaların taşlarının ortalama HU değeri $1135,47 \pm 362,19$ (348-2096) olarak bulundu. Taşların yeri pelvis (n: 64, %33,3), tek kaliks (n: 14, %7,2), iki kaliks (n: 93, %48,4) ve staghorn (n: 21, %10,9) olarak gruplandı. Alt grup analizinde taş lokalizasyonuna göre, pelvis ve staghorn taşlar için HU ve NLR arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Bu korelasyonlar arasında sadece pelvis taş grubunda HU ve NLR arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0.318$, $p=0.03$). HU için 1000'in altında bir kesme değeri varsayıldığında ise, NLR ve HU arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r=0.266$, $p=0.171$). Bununla birlikte, HU 1000'in üzerinde, NLR ve HU arasında anlamlı bir pozitif korelasyon vardır ($r=0.145$, $p=0.045$).

Sonuç: Bu çalışma, NLR'nin uygun tedaviyi seçmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve HU değerini tahmin ederek böbrek taşının sertliğini tahmin etmeye yardımcı olabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Taşı, Hounsfield Ünitesi, Ürolitiazis, Nötrofil

Abstract

Do Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict the Hardness of Kidney Stone

Objective: The Hounsfield unit (HU) is the most common value to assess the stone formation and a predictive factor for the management success. In this study, it was aimed to investigate the prediction of the hardness of the stone using systemic inflammatory response markers.

Methods: 192 patients (61 female and 131 male) patients who underwent conventional percutaneous nephrolithotomy (PCNL) between 2015 and 2020 were reviewed retrospectively. Patients with malignancy and history of preoperative urinary tract infection were excluded from this study. Patients' neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and HU of the kidney Stone, which was obtained from NCCT, were recorded to data.

Results: The mean age was 47.2 ± 14.11 (11-82) years. The average HU value of the patients' stones was 1135.47 ± 362.19 (348-2096). The location of the stones was grouped as pelvis (n:64, 33.3%), single calyx (n:14, 7.2%), two calyces (n:93, 48.4%) and staghorn (n:21, 10.9%). In subgroup analysis, when divided by stone location, a negative correlation was found between the HU and N/L ratio in the single calyceal stone group, and a positive correlation was found between the HU and N/L ratio for pelvis and staghorn stones. Among these correlations, only the positive correlation between the HU and N/L ratio in the pelvis stone group was statistically significant ($r=0.318$, $p=0.03$). Assuming an arbitrary cut-off value for HU below 1000, there was no significant correlation between NLR and HU ($r=0.266$, $p=0.171$). However, HU above 1000, there was a significant positive correlation between NLR and HU ($r=0.145$, $p=0.045$).

Conclusion: The findings suggest that NLR could be used as a biomarker to choose appropriate management and be helpful to anticipate the hardness of kidney stones by predicting the HU value.

Keywords: Kidney Calculi, Hounsfield Unit, Urolithiasis, Neutrophil

Nasıl Atıf Yapmalı / How to Cite: Karalı O, Üstüner M, Halad AÖ, Özcan L, Gökalp F, Koras Ö, Voyvoda B, Memik Ö., Do Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict the Hardness of Kidney Stone. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):59-64. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.873615>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: M.D. Fatih Gökalp

Email: fatihgokalp85@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3099-3317

Geliş/Received: 4 Şubat 2021

Kabul/Accepted: 18 Haziran 2021

INTRODUCTION

Kidney stones are among the most common urological diseases, with an incidence of 5% to 10% (1). The ideal treatment of renal stone must achieve stone-free status with lower morbidities (2). The success of treatments depends on operation type, operation time, the number of sessions, stone size and stone composition (3). The stones which are containing calcium are the hardest to fragment, and the Hounsfield unit (HU) value of stones obtained from non-contrast computed tomography (NCCT) can predict stone hardness and composition (4,5). The average HU was useful for predicting stone composition, but peak HU was not found convincing. Although some molecular markers have been investigated in urine and serum, an ideal feature to aid treatment selection has not been found (6).

As in many diseases, it is thought that there is a relationship between stone formation and the inflammatory process. An early study showed that Calcium oxalate induced IL1 secretion and activated NLRP3 (7). There is a change in the proportion of blood cells formed due to the systemic inflammatory response in some diseases and cancers. In the presence of systemic inflammatory response, blood cell markers whose distribution varies are neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNL), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte to monocyte ratio (LM) (8,9). Although these markers are used in the diagnosis and follow-up of many diseases and to predict their prognosis, to our knowledge, there is no study on these biomarkers' behavior in kidney stone patients (9).

In this study, we aimed to estimate the stone's hardness by comparing systemic inflammatory response markers with HU.

MATERIALS AND METHODS

In this retrospective study, the data of patients who underwent conventional percutaneous nephrolithotomy (PCNL) between 2015 and 2020 were reviewed retrospectively. In this study, 192 patients (61 female and 131 male) were included.

The inclusion criteria were determined as conventional PCNL made, no malignancy or chronic inflammatory disease history, no perioperative mortality, no preoperative and postoperative fever, no preoperative infection treatment, negative preoperative urine culture, no hydronephrosis, available preoperative blood parameters, available preoperative non-contrast computed tomography (NCCT).

Patients' neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and Hounsfield Unit (HU) of the kidney stone, which was obtained from NCCT, were recorded to data. The correlation between the HU and blood parameters was evaluated in all patients. Besides, the patients were di-

vided into the single calyx, two calyces, pelvis, and staghorn groups according to the stone's location, and the correlation between the HU and blood parameters was examined in these groups. The arbitrary cut-off of HU was 1000, which was described in the literature (5). Data were split into two groups, group 1: HU of renal stone <1000 and group 2: HU of renal stone >1000.

The study protocol was implemented in accordance with the Declaration of Helsinki. Local ethics committee approved this study (2020-20). Written informed consent was obtained from all patients that patient data will be used for scientific purposes.

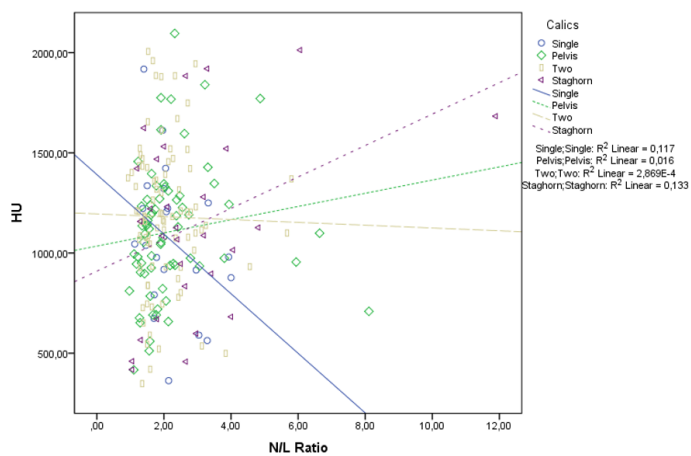


Figure 1. Positive correlation between HU and NLR for pelvis and staghorn stones

Statistical Analysis

Statistical Package 23.0 (Social SPSS Statistics; New York, USA) was used for statistical analysis. The distribution was examined by the Shapiro Wilk test and Q-Q plots. For continuous variables were expressed as mean and standard deviation. Data for categorical variables were expressed as percentage and frequency. The mean values were compared using an analysis of variance (ANOVA). In the case of categorical data, the comparison was made using the chi-squared test. Spearman test was used for correlation. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

The mean age of 192 patients participating in this study was 47.2 ± 14.11 years. The male patient number was 131 (68.2%), and the female patient number was 61 (31.8%). The locations of the stones were grouped as pelvis (n:64, 33.3%), single calyx (n:14, 7.2%), two calyces (n:93, 48.4%) and staghorn (n:21, 10.9%). The stone size was larger in two calyces and staghorn than the other ($p < 0.001$). The average HU of the stones was similar in all calyx groups ($p = 0.463$). The mean NLR of the patients was 2.25 ± 1.29 (0.93-11.89), and

Table 1. Comparison parameters of different calyx stones

	Stone location				p-value
	Renal pelvis	Single calyx	Two calyces	Staghorn	
Operation time (min.)	51.99±18.54	61.90±24.26	70.06±30.12	117.24±36.78	<0.001
Fluoroscopy time (min.)	3.35±2.09	3.38±2.58	3.77±2.27	4.57±2.67	0.105
Stone size	401.62±389.74	322.74±181.92	639.56±352.54	1443.52±772.73	<0.001
HU	1107.10±327.45	1059.19±366.79	1180.70±365.55	1137.83±450.96	0.463
Neutrophil	5137.68±1861.14	4842.86±1709.26	4553.57±1505.85	5727.59±2260.04	0.012
Lymphocyte	2555.07±778.11	2304.76±790.24	2354.76±670.44	2227.59±682.90	0.145
Platelet	265275±70691	260381±67518	256405±100649	261414±69987	0.936
NLR	2.20±1.26	2.23±0.85	2.06±0.88	2.91±2.10	0.015
NLR	115.55±66.48	123.41±48.58	115.54±48.70	127.31±51.92	0.738

*All data were expressed as mean±SD.

HU: Hounsfield unit, NLR: Neutrophil lymphocyte ratio, PLR: platelet lymphocyte ratio

the mean PLR was 117.73 ± 56.33 (Table 1). The neutrophil and NLR was significantly higher in staghorn stones when compared to the other calyces ($p=0.012$, and $p=0.015$, respectively)

Table 2. Correlation between HU, N/L and P/L ratio in different calyx

Stone Location	HU	r	p-value
Renal pelvis	NLR	0.318*	0.08*
	PLR	-0.02	0.86
Single calyx	NLR	-0,363	0.10
	PLR	-0,455*	0.03*
Two calyces	NLR	-0,012	0.91
	PLR	-0,186	0.09
Staghorn	NLR	0,266	0.16
	PLR	0,292	0.12

* Correlation is significant at the 0.05 level.

NLR: Neutrophil lymphocyte ratio, PLR: platelet lymphocyte ratio.

Spearman correlation test was used to investigate the relationship between HU and NLR, but there was no exact correlation between the two parameters. However, when the

correlation was investigated in subgroups divided by stone location, a negative correlation was found between HU and NLR in the single calyceal stone group. A positive correlation was found between HU and NLR for pelvis and staghorn stones ($r=0.318$, $p=0.008$, and $r=0.266$, $p=0.163$, respectively) (Figure 1). There was a statistically significant correlation between NLR and pelvis stone. When the ratio of HU and PLR was examined, there was also a negative correlation in one calyx and was statistically significant ($r = -0.455$, $p=0.038$) (Table 2). Assuming an arbitrary cut-off value for HU below 1000, there was no significant correlation between NLR and HU ($p=0.171$). However, for HU above 1000, there was a significant positive correlation between NLR and HU ($r=0.145$, $p=0.045$) (Table 3).

DISCUSSION

Nephrolithiasis is a common disease that recurrence rates are up to 50% within the first five years (8). Stone clearance is the key factor for preventing recurrence. It is essential to determine the stone composition and the hardness of the stone before the management chooses an effective treatment method. This study demonstrated that inflammation parameters could be useful to predict the HU unit of the kidney stone. To our knowledge, this is the second study investigating the role of inflammation parameters to determine the HU unit in patients with a kidney stone.

Predicting stone parameters, including size, density and composition, is crucial to prevent inappropriate or excessive treatments and investigate the most effective treatment. This study showed that the elevation of the NLR ratio increases

the value of HU in staghorn and pelvis stones. In this case, a surgical treatment option instead of ESWL due to failure, will reduce cost. A novel study has investigated the association between NLR with infectious complications, such as sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS), after surgery (9). Additionally, NLR and PLR are predictive factors to determine stone impaction and spontaneous stone passage for ureteral stone disease (10). All these results are thought to be related to hydronephrosis. Similar to these results, we think that our positive correlation is also related to the hydronephrosis that pelvis and staghorn stones commonly cause. Besides, the larger stones contain more bacteria. Staghorn stones are mostly struvite stones, i.e., infection stones. It has been found that more infection complications develop after PCNL after the infection stone (11). In the study conducted by Sen et al., infection complications developed more in patients with a stone composition of struvite and they found that the NLR cut-off value of 2.5 to be a statistically significant predictor for sepsis (12). Similar to the literature, in this study, it was found that NLR was higher in patients with staghorn stones than in patients with other calyceal stones. Published literature recommended that NLR be used as a marker of infection and predict disease severity in patients with sepsis (13). Additionally, pro-inflammatory cytokines, including IL1, IL 2, IL 6, IL 7, IL 8, IL 12, increased by NLR (14,15). Increased NLR seems to be a good indicator of immunity, and also, NLR is thought to represent the underlying inflammatory process accurately (16). We suggest that it is significant to suggest less invasive surgery in patients with high NLR due to reducing postoperative complications.

Table 3. Correlation between blood parameters and HU in different HU groups.

	HU <1000 p-value	HU >1000 p-value
Neutrophil	0.144	0.554
Lymphocyte	0.843	0.045*
Platelet	0.343	0.097
NLR	0.171	0.048*
PLR	0.871	0.872

* Correlation is significant at the 0.05 level.

HU: Hounsfield unit, NLR: Neutrophil lymphocyte ratio, PLR: platelet lymphocyte ratio

Some metabolic and radiographic tests are used to estimate chemical structure before the kidney stones' treatment selection. Thus, molecular concentration measurements, such as urinary sodium, calcium, oxalate and uric acid, may provide a suggestion for stone composition (6). With the help of non-contrast CT, the hardness of the stone can be calculated

by measuring the HU value (17). Many researchers think that because of the widespread and effective use of CT, CT can be used to describe the contents of stones (18–21). In general, CT has been reported to consistently distinguish stones composed of uric acid (UA) from stones composed primarily of calcium. However, it is controversial whether CT imaging can distinguish stones composed of different calcium salts, such as calcium phosphate (CaP) stones from calcium oxalate (CaOx) stones. Matlaga et al. showed that better stone type determination could be made using dual-energy CT (DECT). In this study, Uric acid, calcium phosphate, and calcium oxalate stones used in DECT were distinguished (22). In another study supporting these findings, it has been shown that DECT is superior to conventional CT in determining stone composition, especially in distinguishing from non-uric acid uric acid stones (23). In this study, we used CT to measure the HU value and investigate the hardness of the stone. When an arbitrary cut-off of >1000, NLR is a positive correlation with HU. The hardness of the stone suggests to us the type of stone and treatment modality. In another study by Valente et al., it has been shown that stones with low HU value in patients with metabolic syndrome are more likely to be uric acid stones (24). Also, PLR is high in patients with metabolic syndrome (9). In this study, the increase of PLR in a single calyx correlates negatively with the HU value and indicates that the stone is not too hard. If the HU value of the stone is low in single calyx stones and the PLR is high, it may be considered as a possible uric acid stone, and oral chemolysis is treatment may be tried in such patients. Tang et al. showed that the high PLR was also associated with the development of post-PCNL SIRS (9). Oral chemolysis administration protects the patients from the high risk of post-PCNL SIRS and operation-related complications.

There are some limitations to this study. This study was performed retrospectively. A prospective study would have been more reasonable. Another important limitation is the absence of the stone analysis, metabolic analysis of patients and follow-up. The other limitation is the small number of patients.

CONCLUSIONS

The findings obtained in this study suggested that NLR could help anticipate the hardness of the kidney stone by assisting the HU to value. Therefore, NLR could be used as an objective biomarker to manage the disease and choose the appropriate treatment. Further large-scale studies are needed.

ACKNOWLEDGEMENT

Peer-Review

Externally Peer Reviewed

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Financial Support

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from University of Health Sciences, Kocaeli Derince Training and Research Hospital Clinical Research Ethical Committee with date 02.27.2020 and number 2020-20, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

REFERENCES

- Ziembra JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol*. 2017 Sep;58(5):299-306. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.5.299>
- Zisman AL. Effectiveness of Treatment Modalities on Kidney Stone Recurrence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct;12(10):1699-708. <https://doi.org/10.2215/CJN.11201016>
- Mahalingam H, Lal A, Mandal AK, Singh SK, Bhattacharyya S, Khandelwal N. Evaluation of low-dose dual energy computed tomography for in vivo assessment of renal/ureteric calculus composition. *Korean J Urol [Internet]*. 2015/08/10. 2015 Aug;56(8):587-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279828> <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.8.587>
- Joseph P, Mandal AK, Singh SK, Mandal P, Sankhwar SN, Sharma SK. Computerized tomography attenuation value of renal calculus: can it predict successful fragmentation of the calculus by extracorporeal shock wave lithotripsy? A preliminary study. *J Urol*. 2002 May;167(5):1968-71. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65064-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65064-1)
- Anastasiadis A, Onal B, Modi P, Turna B, Duvdevani M, Timoney A, et al. Impact of stone density on outcomes in percutaneous nephrolithotomy (PCNL): an analysis of the clinical research office of the endourological society (CROES) pcnl global study database. *Scand J Urol*. 2013 Dec;47(6):509-14. <https://doi.org/10.3109/21681805.2013.803261>
- Torricelli FCM, De S, Liu X, Calle J, Gebreselassie S, Monga M. Can 24-Hour Urine Stone Risk Profiles Predict Urinary Stone Composition? *J Endourol [Internet]*. 2014 Jan 27;28(6):735-8. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0769>
- Mulay SR, Kulkarni OP, Rupanagudi KV, Migliorini A, Darisipudi MN, Vilaysane A, et al. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 secretion. *J Clin Invest [Internet]*. 2012/12/10. 2013 Jan;123(1):236-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221343> <https://doi.org/10.1172/JCI63679>
- Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2012 Aug;107(4):695-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.292>
- Tang K, Liu H, Jiang K, Ye T, Yan L, Liu P, et al. Predictive value of preoperative inflammatory response biomarkers for metabolic syndrome and post-PCNL systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis. *Oncotarget [Internet]*. 2017 Aug 18;8(49):85612-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156745> <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20344>
- Abou Heidar N, Labban M, Bustros G, Nasr R. Inflammatory serum markers predicting spontaneous ureteral stone passage. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Mar;24(3):277-83. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01807-5>
- Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, Degirmenci T, Arslan B, Gunlusoy B, et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis*. 2015 Feb;43(1):55-60. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0730-8>
- Sen V, Bozkurt IH, Aydogdu O, Yonguc T, Yarimoglu S, Sen P, et al. Significance of preoperative neutrophil-lymphocyte count ratio on predicting postoperative sepsis after percutaneous nephrolithotomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016 Oct;32(10):507-13. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2016.08.008>
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
- Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.017>
- Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995 Mar;61(3):257-9.
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008 Sep;102(6):653-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.006>
- Patel SR, Haleblan G, Zabbo A, Pareek G. Hounsfield units on computed tomography predict calcium stone subtype composition. *Urol Int*. 2009;83(2):175-80. <https://doi.org/10.1159/000230020>
- Newhouse JH, Prien EL, Amis ESJ, Dretler SP, Pfister RC. Computed tomographic analysis of urinary calculi. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Mar;142(3):545-8. <https://doi.org/10.2214/ajr.142.3.545>
- Mostafavi MR, Ernst RD, Saltzman B. Accurate determination of chemical composition of urinary calculi by spiral computerized tomography. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):673-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63698-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63698-X)

20. Saw KC, McAteer JA, Monga AG, Chua GT, Lingeman JE, Williams JCJ. Helical CT of urinary calculi: effect of stone composition, stone size, and scan collimation. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Aug;175(2):329-32. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.2.1750329>
21. Matlaga BR, Kawamoto S, Fishman E. Dual source computed tomography: a novel technique to determine stone composition. *Urology*. 2008 Nov;72(5):1164-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.03.051>
22. Wisenbaugh ES, Paden RG, Silva AC, Humphreys MR. Dual-energy vs conventional computed tomography in determining stone composition. *Urology*. 2014 Jun;83(6):1243-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.12.023>
23. Valente P, Castro H, Pereira I, Vila F, Araújo PB, Vivas C, et al. Metabolic syndrome and the composition of urinary calculi: is there any relation? *Cent Eur J Urol [Internet]*. 2019/09/16. 2019;72(3):276-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720030>



Evaluation of Attitudes and Behavioral Changes in Relatives of Patients with Breast Cancer

©Pınar Döner Güner¹, © Hilal Aksoy², © Hande Bölükbaşı,³ © İsa Dede⁴

¹Asst. Prof., Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Family Medicine Department, Hatay, Turkey

²M.D. Spec., Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Ankara, Turkey

³M.D. Spec., Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Family Medicine Department, Hatay, Turkey

⁴Asst. Prof., Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Oncology Division, Hatay, Turkey

Öz

Yakınlarında Meme Kanseri Bulunan Kişilerde Tutum ve Davranış Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı yakınlarında meme kanseri bulunan kişilerin bilgi ve destek ihtiyaçlarının ne ölçüde karşılandığını belirlemektir.

Yöntem: Bu kesitsel tanımlayıcı çalışma, Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında Onkoloji Bilim Dalı'nda yakınları meme kanseri tanısı ile izlenen 177 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara anket ve sosyodemografik özellikler ile "Bilgi ve Destek İhtiyaçları Ölçeği" uygulanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların ortalama yaşı 39,70 ± 14,10 idi. 66'sı (% 37,30) ilköğretim mezunu, 106'sı (% 59,90) ev hanımı ve 124'ü (% 70,10) evliydi. Kadınlarda en yaygın meme kanseri tarama yöntemleri % 68,40 (121) ile kendi kendine muayene ve % 54,20 (96) ile mamografi idi. Meme kanseri taraması yaptıran katılımcı sayısı 78 (% 44,30) idi. Bilgi gereksinimleri ortalama puanı 3,50 ± 0,09 ve destek gereksinimleri ortalama puanı 3,30 ± 0,18 idi. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 programı ile yapıldı.

Sonuç: Yakın çevresinde meme kanseri olan kadınların meme kanserinin nedenleri, tarama yöntemleri, tedavi yöntemleri ve önlenmesi konusunda sağlık profesyonelleri tarafından bilgi durumlarının, tutumlarının ve ihtiyaçlarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu sayede meme kanseri taramasının yaygınlaşması sağlanarak erken tanı konulan hasta sayısı artacak ve tedavide daha yüksek başarı sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Kendi Kendine Muayene, Bilgi, Destek

Abstract

Evaluation of Attitudes and Behavioral Changes in Relatives of Patients with Breast Cancer

Objective: The aim of this study was to determine the information and support needs of breast cancer patients' relatives and to what extent they were met.

Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted with 177 participants whose relatives were followed up with breast-cancer diagnosis in the Oncology Department between May and September 2019. The questionnaire and sociodemographic characteristics and "Information and Support Needs Scale" were applied to the participants.

Results: The mean age of the participants was 39.70±14.10. 66 (37.30%) were primary school graduates, 106 (59.90%) were housewives and 124 (70.10%) were married. The most common breast cancer screening methods for women were 68.40% (121) self-examination and 54.20% (96) mammography. The number of participants who had breast cancer screening was 78 (44.30%). The mean score of information requirements was 3.50±0.09 and the mean score of support requirements was 3.30±0.18. with Statistical analysis were performed with SPSS 21.0 program.

Conclusion: It is necessary to determine the knowledge status, attitudes and needs of women who have breast cancer in their neighborhood by the health professionals about the causes, screening methods, treatment methods and prevention of breast cancer. In this way, it will increase the spread of breast cancer screening, the number of patients diagnosed early and the success of treatment.

Keywords: Breast Cancer, Self-Examination, Information, Support

Nasıl Atf Yapmalı / How to Cite: Güner PD, Aksoy H, Bölükbaşı H, Dede İsa. Evaluation of Attitudes and Behavioral Changes in Relatives of Patients with Breast Cancer. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):65-72. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.893872>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: M.D. Spec., Hilal Aksoy

Email: hilal.aksoy35@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3330-9317

Geliş/Received: 9 Mart 2021

Kabul/Accepted: 15 Haziran 2021

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer in women and is among the leading causes of cancer-related deaths worldwide (1, 2). It is the most common cause of cancer-related death in women in the United States (US) (3). According to GLOBOCAN 2018 data published by the World Health Organization and the International Cancer Agency (IARC-International Agency for Research on Cancer), there were 2.100.000 new breast cancer cases and 627.000 cancer-related deaths. It has been observed that 25% of cancers in women and 15% of cancer-related women deaths are because of the breast cancer. In 2018, there were 522.513 new cancer cases in Europe and 234.087 in the US. In Turkey 22.345 new cases of breast cancer were detected as 24.30% of all cancer cases. Breast cancer is the first in cancer-related deaths and constitutes 13% of this group with 5452 cases (4). Breast cancer is the second most common cancer diagnosed worldwide, including low and middle income countries (5). Incidence rates are highest in North America, Australia and New Zealand, lowest in Western and Northern Europe, and Asia and Sub-Saharan Africa (2). These international differences are probably associated with social changes as a result of industrialization (for example, changes in fat intake, body weight, age of menarche, breastfeeding, less pregnancy and first birth age). Studies on immigration models to the US are consistent with the importance of cultural and / or environmental changes (3). In the US, breast cancer accounts for more than 260.000 cases each year and is responsible for more than 40.000 deaths (3).

Although the etiology of breast cancer is not fully known, hormonal, environmental and genetic factors are defined as risk factors (6). Female gender, advanced age, having a history of breast cancer in the first-degree relatives, BRCA-1 and BRCA-2 gene mutations are defined as the greater risk factors. In addition, early menarche (<12 years old), late menopause (> 55 years old), age of first birth over 30 years of age, alcohol, smoking, fatty eating and high Body Mass Index (BMI) are also identified as risk factors (7).

Although it increases the success rate of early diagnosis of breast cancer, it prolongs the life span. For this purpose, breast examination and breast examination mammography are recommended by the physician within the scope of screening programs (1). Awareness for breast cancer in women is possible by providing training and consultancy on the importance of early diagnosis and breast cancer screening methods.

A population-based screening, which starts at the age of 40 and ends at age 69, is recommended for the breast cancer target population and screening frequency in women throughout our country. The ideal method is screening with mammography (MG) every two years and clinical breast ex-

amination should be performed in every woman who participates in cancer screening in order to increase the effectiveness of mammography. In addition, after the age of 20, every woman should be given counseling to perform breast self-examination (BSE) (8). Additionally women who have a family history of breast cancer in their first-degree relatives and who do not have a genetic syndrome are at a moderate risk of breast cancer. In other words, there is an approximately 15-20 percent chance of having breast cancer in their lifetime. Therefore, it is important that first-degree relatives are informed about this issue and that they are included in the screening.

This study was carried out to determine the information and support needs of breast cancer patients' relatives and to what extent these needs were met.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional descriptive study was carried out in May 2019-September 2019 with relatives of patients diagnosed with breast cancer who were followed and treated at the Hacettepe University Medical Faculty, Oncology Department. A post-consent questionnaire was administered to 177 patients with breast cancer over 18 years old who agreed to participate.

In the survey, sociodemographic characteristics and a number of personal attitudes were questioned and the "Information and Support Requirements Scale" developed in 2001 by Chalmers and colleagues was applied in order to determine the information and support needs of women with first-degree breast cancer (9). The scale has two sub-dimensions. The Importance of Requirements Scale consists of 29 items, 18 items are for information needs and 11 items are for support needs. In this scale, the order of necessity is determined. Requirements Meeting Scale is also used in the Importance of Requirements Scale, but this section determines to what extent the requirements are met. The scales are Likert type and on the Importance of Requirements Scale, "1 = not important", "2 = less important", "3 = somewhat important", "4 = very important"; It is evaluated as "1 = never met", "2 = less met", "3 = slightly met", "4 = fully met" in the Requirements Meeting Scale. In addition, since each item is not applicable for all participants, there is also the option "0 = not applicable". Firstly, women chose the importance of information and support needs and to what extent they were met. The total score is not obtained from the scales, the average score for each item is determined. So "importance of requirements" and "meeting the requirements" are prioritized due to scores.

Statistical analysis

The data obtained were evaluated with SPSS 21.0 program. The relationship between categorical variables was evaluated

by Chi-Square and Fisher's exact test, the relationship between continuous variables was evaluated by Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis Students' t test. The relationship between continuous variables was evaluated with the Spearman correlation test. $p < 0.05$ was considered significant.

Table 1. Sociodemographic Characteristics of the Participants (n: 177).

Features	Mean \pm SD
Age	39.75 \pm 14.10
Size	163.75 \pm 6.13
Weight	67.31 \pm 12.27
BMI	25.17 \pm 4.84
Age of menarche	12.81 \pm 1.24
Age of Menopause	48.09 \pm 3.57
Age of first birth	21.9 \pm 4.53
The age of relatives when diagnosed with breast cancer	48.81 \pm 11.47

RESULTS

One hundred and seventy-seven female patients' relatives participated in the study. The ages of the women included in the sample group ranged between 18 and 79. Sociodemographic characteristics of the participants were given in Table 1.

Sixty six (37.30%) of women were primary school graduates, 106 (59.90%) were housewives, 124 (70.10%) were married and 122 (68.90%) had children. The other features about education, profession, income status and marital status were stated in Table 2.

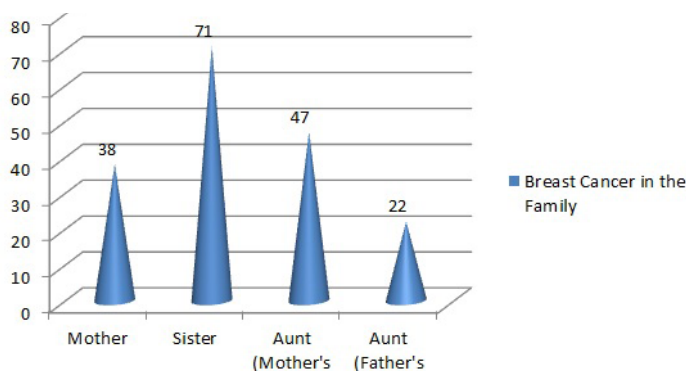


Figure 1. Breast Cancer Distribution in the Family of the Participants

When we look at the status of breast cancer in the family of the participants, most of the siblings who had breast cancer from their siblings were present (Figure 1). One hundred and twenty one (68.40%) of women knew breast cancer screening methods, 46 (26%) knew breast ultrasonography (USG) and 96 (54.20%) knew MG. The number of participants

who had breast cancer screening was 78 (44.10%).

Of those undergoing breast cancer screening, 57 (32.20%) had BSE, 22 (12.40%) had breast USG and 43 (24.30%) had MG (Figure 2).

Reasons for not being screened were given in Table 3.

Breast Cancer Screening

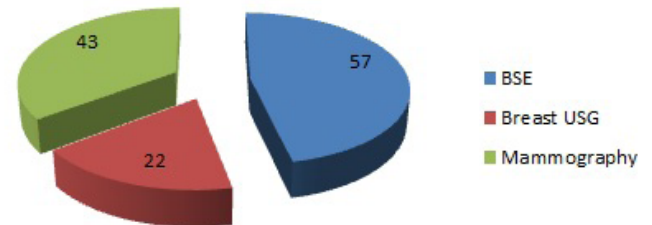


Figure 2. Distribution of the Methods Applied in Breast Cancer Screeners

Table 2. Distribution of Introductory Information of Women (n: 177).

Features	Number (%)
Education Status	
literate	19 (10.7%)
Illiterate	9 (5.1%)
Primary education	66 (37.3%)
High school	39 (22%)
University	44 (24.9%)
Profession	
Retired	6 (3.4%)
Housewife	106 (59.9%)
Self-employment	5 (2.8%)
Officer	12 (6.8%)
Health employee	8 (4.5%)
Other	40 (22.6%)
Income status	
Income less than expenses	114 (64.4%)
Income and expense are equal	50 (28.2%)
Income more than expenses	13 (7.3%)
Marital status	
The married	124 (70.1%)
Single	50 (28.2%)
Other	3 (1.7%)

Table 3. Reasons for not Screening

Reason	Number/Ratio
Ignorance	47 (26.6%)
Do not be afraid of the result	19 (10.7%)
Discomfort of the application	15 (8.5%)
Not seeing yourself at risk	35 (19.8%)
Lack of time	11 (6.2%)
Accessibility to health services	10 (5.6%)
Not relying on screening tests	2 (1.1%)
Monetary deficiency	4 (2.3%)

In the last year, 38 (21.50%) of those who applied to the doctor for information were found. 34 of them (19.20%) followed the advice given by the physician. The participants' information needs importance mean averages 3.50 ± 0.09 and support needs importance averages 3.30 ± 0.18 were found. Participants' overall level of information needs meeting were found to be average scores of 2.18 ± 0.15 and support needs meeting were found to be average scores of 1.92 ± 0.20 .

Information requirement items specified by the participants as very important; "Information about the causes of breast cancer" in the first place (3.66 ± 0.64), "Information about the risk of my own breast cancer" in the second place (3.60 ± 0.79), "Information about the changes I can make in my health habits to reduce my risk of having breast cancer" (3.60 ± 0.69) and "information about what I can do to reduce the pain suffered by my relatives with breast cancer" (3.60 ± 0.65) (Table 4). The first two items, which are crucially important for women among the support need items, are "having someone I can discuss my concerns about my relatives with breast cancer" (3.46 ± 0.84) and "supporting me to reduce my concerns about breast cancer" (3.46 ± 0.88) (Table 4).

The items that the participants stated that they were a bit met among the information requirements items were "giving information about breast examination and showing how it was done" (2.43 ± 1.12) and "what women who have recently been diagnosed with breast cancer can feel (eg fear, anger etc.) information" (2.33 ± 1.01). The information requirements item they stated were never met, "information about genetic counseling for myself and my children" and "information about my daughter's risk of getting breast cancer" (Table 5). Among the support requirements items, the items that are stated to be a bit met are "having someone I can talk about with my concerns about breast cancer" (2.20 ± 1.06), "supporting me to reduce my concerns about breast cancer" (2.09 ± 1.16) and "supporting me to cope with my concerns about my family's disease" (2.08 ± 1.08). The support requirement items that they stated that they were never met were "I do not join a group that will support me", "remind me of mammography appointments" and "remind me of BSE" (Table 5).

DISCUSSION

This study is an important study to determine the information and support needs of the relatives of breast cancer patients and to what extent they are met. Mortality and morbidity of the disease can be reduced with early diagnosis of breast cancer screening programs (1).

When we look at the literature, there are studies on this subject. When we look at the study of Gencturk that the relatives of women with breast cancer examine their intimacy, it is found that there are breast cancer at equal rates of 43.80% (6). In a study by Chalmers et al. 64% of women were found to have breast cancer (10).

Through literature search it was found that BSE rates were similar. In the study conducted by Uzun et al. about the information of nursing students about BSE, it was determined that 31% of the participants performed BSE regularly (11). In the study conducted by Karayurt et al. with 100 participants, BSE rate was found to be 32% (12). In another study conducted with university students the rate of BSE was found to be 47.70% (13).

In previous studies the reasons for not having breast cancer screening were asked and participants stated that they did not get it due to lack of information with the highest rate (1,11,14). This was in line with our findings We think that the lack of information about screening is high due to the low level of education of the participants in this study.

In the research of Guzel et al. about determining the knowledge of women about the early diagnosis methods of breast cancer, women gave the answer that they knew the breast examination the most (15). These findings are in line with our research results.

In the study of Chalmers et al. using the same scale in Canada, the top three information requirement importance items that women stated as very important; It was found as "giving information about breast examination and showing how it is done", "regularly examining my breasts by a health-care professional who is knowledgeable about the subject" and "information about MG screening" (10). In the study of determining the information, support and needs of women with first degree relatives of breast cancer by Andic, the information requirement items that are stated as very important by women are "information about the treatment of breast cancer", and the three items in the second place are; "Information about the causes of breast cancer", "Information about the conditions that cause the risk of developing breast cancer", "Giving information about breast examination and showing how it is done" (15). Tunin et al. performed with the same scale in 2010, the first three information requirement importance items, which were stated as very important by

women; “Information about MG screening”, “Information about my own risk of breast cancer”, “Information about the causes of breast cancer” (16). In this study, the first three items about information needs are “information about the causes of breast cancer”. It was found as “information about the risk of myself becoming breast cancer” and “information about the changes I can make to my health habits to reduce my risk of having breast cancer.”

In Chalmers et al.’s study, the importance of support requirement items that women stated as “very important, regularly examine my breasts by a healthcare professional who is knowledgeable about the subject”, “while learning to perform a BSE, a healthcare professional knowledgeable about the subject is watching me and checking if I am doing it correctly and “supporting me to regularly perform a BSE” (10). In Andic’s study the item, which is mentioned as very important among the support requirement items, is that “a healthcare

Table 4. Item Scores Averages of the Importance of Information and Support Requirements Scale

Item	The Importance of Requirements	Mean \pm SD
2	Information about the causes of breast cancer	3.66 \pm 0.64
7	Information about my own risk of getting breast cancer	3.60 \pm 0.79
11	Information about the changes I can make to my health habits to reduce my risk of having breast cancer	3.60 \pm 0.69
12	Information about what I can do to reduce the pain (sadness) experienced by my relatives with breast cancer	3.60 \pm 0.65
14	Information about conditions that create the risk of developing breast cancer (eg high-fat diet. hormone supportive therapy. etc.)	3.57 \pm 0.75
3	Information about the treatment of breast cancer (eg surgery. radiotherapy. chemotherapy. hormone therapy. side effects etc.)	3.55 \pm 0.81
1	Information on how to talk to my relatives with breast cancer about their lives	3.55 \pm 0.75
4	Information about how women who have been diagnosed with breast cancer can feel (eg fear. anger etc.)	3.51 \pm 0.78
5	Information about how women treated for breast cancer can feel (eg fear. anger. etc.) and physical symptoms of the disease	3.51 \pm 0.75
13	Information on how I can support my relatives with breast cancer	3.47 \pm 0.80
9	Information about my daughter’s risk of getting breast cancer	3.46 \pm 1.05
15	Giving information about breast examination and showing how it is done	3.46 \pm 0.96
17	Information about how I should change my behavior to be healthier	3.44 \pm 0.89
8	Information on how to talk to my family about my risk of having breast cancer	3.44 \pm 0.83
10	Information on how to talk to my children about their risk of getting breast cancer	3.42 \pm 1.03
16	Information about mammography screening (breast film) (eg: how often should I do)	3.41 \pm 0.96
6	Information on how to talk to my family (spouse. children. siblings. etc.) about my relatives with breast cancer.	3.38 \pm 0.91
18	Information on genetic counseling for myself and my children	3.31 \pm 1.01
29	* Supporting me to reduce my concerns about breast cancer	3.46 \pm 0.88
25	* I have someone to talk about my concerns about my breast cancer	3.46 \pm 0.84
23	* Supporting me to deal with my concerns about my relative’s disease	3.45 \pm 0.95
28	* Helping me to make a plan that I can apply if I get breast cancer one day in the future	3.42 \pm 0.95
22	* Supporting me to do breast self-examination on a regular basis	3.41 \pm 0.98
27	* Supporting me to cope with my feelings about my risk of getting breast cancer	3.34 \pm 0.96
21	* Regular examination of my breasts by a healthcare professional with knowledge of the subject (eg doctor. nurse etc.)	3.26 \pm 1.13
24	* While learning to perform a breast self-examination. a knowledgeable healthcare professional will monitor me and check if I am doing it correctly.	3.26 \pm 1.13
19	* Reminding me of my mammography (breast film) appointments (wire etc.)	3.2 \pm 1.1
20	* Reminding me to do my breast self-examination (wire etc.)	3.16 \pm 1.12
26	* I do not join a group that can support me	2.84 \pm 1.36

* Support requirement items

personnel knowledgeable about the subject should monitor me and check whether I have done it correctly while learning to perform a breast examination”, “if I become breast cancer one day, assisted” and “supporting me to regularly perform a BSE” (15). Similarly, Tunin stated that the first three items of support need importance, which are considered as very

important by women; “Regular examination of my breasts by a healthcare professional who is knowledgeable about the subject”, “while learning to perform a BSE, a health care professional knowledgeable about the subject should follow me and check if I am doing it correctly” and “I have someone to discuss my concerns about my relatives with breast

Table 5. Information and Support Requirements Meeting Ranking

Item	Requirement Level	Mean ± SD
15	Giving information about breast examination and showing how it is done	2.43 ± 1.12
4	Information about how women who have been diagnosed with breast cancer can feel (eg fear. anger etc.)	2.33 ± 1.01
13	Information on how I can support my relatives with breast cancer	2.32 ± 0.99
12	12- Information on what I can do to reduce the pain (sadness) experienced by my relatives with breast cancer.	2.32 ± 0.94
5	Information about how women treated for breast cancer can feel (eg fear. anger. etc.) and physical symptoms of the disease	2.30 ± 1.03
1	Information on how to talk to my relatives with breast cancer about their lives	2.26 ± 1.07
17	Information about how I should change my behavior to be healthier	2.26 ± 1.02
7	Information about my own risk of getting breast cancer	2.24 ± 1.15
16	Information about mammography screening (breast film) (eg: how often should I do)	2.21 ± 1.15
11	Information about the changes I can make to my health habits to reduce my risk of having breast cancer	2.19 ± 1.11
3	Information about the treatment of breast cancer (eg surgery. radiotherapy. chemotherapy. hormone therapy. side effects etc.)	2.19 ± 1.00
6	Information on how to talk to my family (spouse. children. siblings. etc.) about my relatives with breast cancer.	2.16 ± 1.14
14	Information about conditions that create the risk of developing breast cancer (eg high-fat diet. hormone supportive therapy. etc.)	2.15 ± 1.16
8	Information on how to talk to my family about my risk of having breast cancer	2.08 ± 1.14
2	Information about the causes of breast cancer	2.09 ± 1.00
10	Information on how to talk to my children about their risk of getting breast cancer	2.00 ± 1.15
9	Information about my daughter's risk of getting breast cancer	1.99 ± 1.18
18	Information on genetic counseling for myself and my children	1.79 ± 1.14
25	* I have someone to talk about my concerns about my breast cancer	2.20 ± 1.06
29	* Supporting me to reduce my concerns about breast cancer	2.09 ± 1.16
23	* Supporting me to deal with my concerns about my relative's disease	2.08 ± 1.08
22	* Supporting me to do breast self-examination on a regular basis	2.05 ± 1.14
27	* Supporting me to cope with my feelings about my risk of getting breast cancer	2.03 ± 1.08
28	* Helping me to make a plan that I can apply if I get breast cancer one day in the future	1.95 ± 1.14
21	* Regular examination of my breasts by a healthcare professional with knowledge of the subject (eg doctor. nurse etc.)	1.93 ± 1.14
24	* While learning to perform a breast self-examination. a knowledgeable healthcare professional will monitor me and check if I am doing it correctly.	1.83 ± 1.14
19	* Reminding me of my mammography (breast film) appointments (by mail or phone)	1.75 ± 1.18
20	* Reminding me to do my breast self-examination (by mail or phone)	1.72 ± 1.08
26	* I do not join a group that can support me	1.50 ± 1.10
* Support requirement items		

cancer” (16). In this study, “supporting me to reduce my concerns about breast cancer” was found to be very important as the support requirement items for the participants, since we made it to patients with breast cancer in their family.

In the study conducted by Chalmers et al., the first three information requirement items that women reported to be fully satisfied were “Giving information about BSE and showing how it is done”, “information about mammography screening” and “information about how I should change my behavior to be healthier” (10). In Andic’s study, the first three items that they stated that the information requirements were met were completely met; It has been found that there is “information about the treatment of breast cancer”, “information about MG screening” and “information about the risk of myself becoming breast cancer” (15). Tunin et al. stated that the first three information requirements that the women reported to be fully satisfied were met: “Information about MG screening”, “information about my own risk of breast cancer” and “information about the causes of breast cancer” (16).

The first three support requirement items which were reported as fully met by women were stated in Chalmer’s, Andic’s and Tunin’s study.

In Chalmer’s study the first three support requirement items that women reported to be fully met were; “Regular examination of my breasts by a healthcare professional who is knowledgeable about the subject”, “Supporting me to do the BSE regularly” and “A health care professional knowledgeable about the subject while monitoring my BSE and checking if I am doing it correctly” (10). In Andic’s study the first three support requirement items that women reported to be fully met were; “Supporting me to reduce my concerns about breast cancer”, “supporting me to cope with my feelings about my risk of getting breast cancer” and “supporting me to have regular BSE ” (15). In Tunin’s study the support requirement items were; “Regular examination of my breasts by a healthcare professional who is knowledgeable about the subject”, “reminding me of my MG appointments” and “checking the self-examination of a knowledgeable healthcare staff while learning to perform a self-examination” and checking if I am doing it correctly (16). In this study the first three support requirement items are; information about the causes of breast cancer, information about my own risk of getting breast cancer and information about the changes I can make to my health habits to reduce my risk of having breast cancer. The findings show that the participants in this study had less knowledge about breast cancer. They needed to know reasons and risks. Unlike studies in the literature the desire to learn BSE was not stated as priority.

This study has several limitations. The study was conducted as cross-sectional study in one city’s university hospital and

this creates limitation of the generalization of our findings to Turkey. Second quantitative method and a scale was used for assessing the attitudes of patients’ relatives. Besides adding qualitative method could be provide more information about beliefs and attitudes.

CONCLUSION

In conclusion, the issues that women stated as very important in terms of their information needs; The causes of breast cancer have been identified as information about the risk of breast cancer itself and the changes it can make in health habits in order to reduce the risk of breast cancer. The support need issues that women stated as very important are; He has been found to be concerned about breast cancer and about himself and his relative. It was found that the information requirements regarding the reminder of women joining the group to support them and performing BSE were not met at all. Health professionals are advised to provide information to women with breast cancer near the causes of breast cancer, screening methods, treatment methods, and prevention from breast cancer. It is recommended to perform self-examination or remind mammography appointments when necessary. Also it is needed to organize trainings to meet the information and support needs of women with breast cancer.

ACKNOWLEDGEMENT

Peer-Review

Externally Peer Reviewed

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article..

Financial Support

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from Mustafa Kemal University Clinical Research Ethical Committee with date 02/05/2019 and number 05, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

REFERENCES

1. Sohbet R, Karasu F. Kadınların meme kanserine yönelik bilgi, davranış ve uygulamalarının incelenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;6(4):113-21.
2. Torre L, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012 CA Cancer J Clin 2015;2015(65):87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
4. WHO. IARC. Globocan 2018. Estimated number of new cases in 2018.

5. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008;113(8 Suppl):2221-43. <https://doi.org/10.1002/cncr.23844>
6. Gençtürk N, Akyolcu N. Meme Kanseri Kadınların, Birinci Derece Akrabalarının Bilgi Arama Davranışlarının Değerlendirilmesi ve Bilgi Gereksinimlerinin Giderilmesinde Eğitimin Etkinliği. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2004;13(55):1-20.
7. Gross RE. Breast cancer: risk factors, screening, and prevention. *Semin Oncol Nurs*. 2000;16(3):176-84. <https://doi.org/10.1053/sonc.2000.8110>
8. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı HSGMKD. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
9. Chalmers KI, Luker KA, Leinster SJ, Ellis I, Booth K. Information and support needs of women with primary relatives with breast cancer: development of the Information and Support Needs Questionnaire. *J Adv Nurs*. 2001;35(4):497-507. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2001.01866.x>
10. Chalmers K, Marles S, Tataryn D, Scott-Findlay S, Serfas K. Reports of information and support needs of daughters and sisters of women with breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003;12(1):81-90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00330.x>
11. Uzun Ö, Karabulut N, Karaman Z. Hemşirelik Öğrencilerinin Kendi Kendine Meme Muayenesi ile İlgili Bilgi ve Uygulamaları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2004;7(1).
12. Karayurt Ö, Coşkun A, Cerit K. Hemşirelerin Meme Kanseri ve Kendi Kendine Meme Muayenesine İlişkin İnançları ve Uygulama Durumu. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*. 2008;4(1).
13. Gölbaşı Z, Çetin R, Kalkan S, Durmuş T. Üniversite öğrencisi kızların meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve davranışları. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2010;6(2):69-73.
14. Güzel N, Bayraktar N. Kadınların Meme Kanserinin Erken Tanısına Yönelik Farkındalıklarının ve Uygulamalarının Belirlenmesi. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing*. 2019;6(2).
15. Andıç S. Birinci derece yakınlarında meme kanseri olan kadınların bilgi ve destek gereksinimlerinin saptanması. İzmir: DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.
16. Tunin R, Uziely B, Woloski-Wruble AC. First degree relatives of women with breast cancer: who's providing information and support and who'd they prefer. *Psycho-Oncology*. 2010;19(4):423-30. <https://doi.org/10.1002/pon.1596>



The Effect of Brotizolam on Serum Ghrelin Levels in Mice

© Atakan Öztürk¹, © Aliye Sağkan Öztürk²

¹ PhD Student, Dicle University, Faculty of Medical Science, Physiology Department, Diyarbakır, Turkey

² Assoc. Prof., Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Internal Medicine Department, Hatay, Turkey

Öz

Brotizolamla İndüklenen İştahın Farelerde Ghrelin Seviyeleri Üzerine Etkisi

Amaç: Evcil hayvanlarda iştah, metabolik profil, enfeksiyon ve beslenme şekliinden etkilenmektedir. İştahın düzenlenmesi pek çok karmaşık fizyolojik süreci içerir. Ghrelin en iyi bilinen iştah arttırıcı hormondur. İştah da lateral hipotalamus tarafından yönetilir. Öte yandan, ventromedial çekirdek çoğunlukla tokluk ile ilişkilidir. 1,4-benzodiazepin türevinin bir üyesi olan brotizolam, ventromedial hipotalamusun aktivitesini bloke eder ve evcil hayvanlarda iştahı arttırmak için kullanılır. Bu çalışmanın amacı, brotizolamın iştah arttırıcı hormon olan serum ghrelin düzeylerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Toplam 16 fare, kontrol (%0,9 NaCl, IP) ve brotizolam (2 µg/kg, IP) olarak 2 eşit gruba ayrıldı. Her iki grupta da uygulamadan 30 dakika sonra kan örnekleri toplandı. Serum ghrelin seviyeleri, Enzyme-Linked Immunoassay ile belirlendi.

Bulgular: Kontrol ve brotizolam grupları arasında anlamlı bir fark vardı (P<0.001). Çalışmanın sonuçları, brotizolam uygulamasının serum ghrelin düzeylerini artırdığını gösterdi.

Sonuç: Ventromedial hipotalamus ve tokluğu baskılayan brotizolam, lateral hipotalamusun aktivasyonu ve ghrelin düzeylerinin artması ile iştahı aktive edebili. Ayrıca ghrelin iştahın endokrin belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Brotizolam, Ghrelin, İştah

Abstract

The Effect of Brotizolam Induced Appetite on Serum Ghrelin Levels in Mice

Objective: Appetite is affected by the metabolic profile, infections and nutritional shape in domestic animals. Regulation of appetite involves many complex physiological processes. Ghrelin is well known appetite-enhancing hormone. The appetite is also managed by the lateral hypothalamus. On the other hand, the ventromedial nucleus is most commonly associated with satiety. Brotizolam, member of the 1,4-benzodiazepines derivative, is blocking the activity of the ventromedial hypothalamus and used to increase appetite in domestic animals. The aim of this study was to investigate the impact of brotizolam on serum ghrelin levels, enhancer appetite hormone.

Methods: A total of 16 mice were equally assigned to two groups as control (0.9% NaCl, IP) and brotizolam (2 µg/kg, IP). Blood samples was collected 30 min after the administration in both groups. Serum ghrelin levels were determined by enzyme linked immunoassay.

Results: There was a significance differences between control and brotizolam groups (P<0.001). The results of the study showed that the administration of brotizolam increased serum ghrelin levels.

Conclusion: Brotizolam, which suppresses ventromedial hypothalamus and satiety, can activate appetite by activation of the lateral hypothalamus and increase in ghrelin levels. In addition, ghrelin may be used as an endocrine marker of appetite.

Keywords: Appetite, Brotizolam, Ghrelin

Nasıl Atıf Yapmalı / How to Cite: Öztürk A, Öztürk AS. The Effect of Brotizolam Induced Appetite on Serum Ghrelin Levels in Mice. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):73-76. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.894485>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: PhD Student Atakan Öztürk

Email: atakan.mku@gmail.com

ORCID id: 0000-0003-4787-4883

Geliş/Received: 10 Mart 2021

Kabul/Accepted: 18 Haziran 2021

INTRODUCTION

Appetite is a complex mixture of physiological and psychological phenomena which ranges from feelings of hunger, total energy intake, ingestion of particular nutrients, preferences of meals and snacks intake. The course of appetite fluctuates according to these conditions. Satiety is controlled by biological systems such as nutrition, feelings and behavior. Biological systems include hormones signals generated and released by gastrointestinal tract. In addition, the generation of amino acids and glucose after digestion is affected this system (1).

The hypothalamus, involved in Central Nervous System (CNS), plays a role as key region involved in the regulation of appetite (2,3). The ventromedial hypothalamic nucleus controls satiety, while the lateral region of hypothalamus controls feeding (4). Gut hormone receptors are largely located in hypothalamic arcuate nucleus (ARC) regulating appetite and satiety signals (2,5). Ghrelin is known as unique orexigenic peptide (6). Conversely, cholecystokinin (CCK), pancreatic polypeptide (PP), peptide YY (PYY), glucagon-like peptide (GLP)-1, and oxyntomodulin (OXM) are anorexigenic gut hormones. The main function of these circulating hormones is to regulate appetite (7,31).

Brotizolam has antianxiety, anticolvulsant, muscle relaxant and sedative effect in humans. It is a member of 1,4-Benzodiazepines (1,4-BZDs) class of drugs. (8). Brotizolam, which is also used in animal health, successfully induces appetite for food intake in parasitized lambs. This effect is appeared by blocking the activity of the ventromedial hypothalamus (VMH) (1).

Therefore in the present study, we aimed to investigate effects of brotizolam on ghrelin, and its possible appetite induced effect.

MATERIALS AND METHODS

Animals and Chemicals

A total of 16 adult (>10 weeks) male Balb/c mice were purchased from the Hatay Mustafa Kemal University Application and Research Center for Experimental Research (Hatay, Turkey). The animals were housed in polycarbonate cages under standardized conditions (22 ± 2 °C temperature, 55 ± 10 % relative humidity, 12:12 h light/dark cycle). Tap water and mouse chow were provided *ad libitum*. Brotizolam (TORO®, SANOVEL, Turkey) was obtained as ready-to-use solution.

Experimental Design

The animals were randomly divided into groups as Control (n= 8) and Brotizolam (n= 8). All animals were fasted overnight (12 h). Control animals were intraperitoneally (i.p) injected with 0.9% sodium chloride solution (0.2 mL), while

brotizolam (2 µg/kg, i.p .) was administered to the animals in BTZ group. Blood was drawn 30 min after the administration from both groups. The animals were anaesthetized with 2% isoflurane in a ventilation chamber immediately before the cardiac puncture to acquire blood. Collected blood was decanted into serum tubes and left to clot for 30 minutes at room temperature. Blood samples were centrifuged to obtain serum at 2,000 x g for 10 minutes in a refrigerated centrifuge. The supernatant was pipetted into microcentrifuge tubes. Serum ghrelin levels were measured by using an ELISA kit (Elabscience Biotechnology , China, E-EL-M0551) following the instructions of the manufacturer. The optical density was measured spectrophotometrically at a wavelength of 450 nm and ghrelin concentrations (ng/mL) were determined by comparing the optical density of the samples to the standard curve.

Statistical Analysis

The two-tailed unpaired Student's t-test was used for treatment and control groups. The normality of data distribution was determined by using Shapiro-Wilk normality test. The statistical significance was considered as $P < 0.05$. Data are represented as means \pm standard errors of means.

RESULTS AND DISCUSSION

Serum ghrelin concentration was increased by the administration of brotizolam compared to controls as illustrated in Fig. 1. BTZ group displayed a higher level of ghrelin than those control animals ($P < 0.001$).

Brotizolam, member of the 1,4-Benzodiazepines (1,4-BZDs), use a sedative-hypnotic and the reduction of restraint stress in veterinary medicine (9). Van Reenen et al. (10) evaluated whether intravenous administration of brotizolam influence on the behavioral and physiological responsiveness of calves. Novel object test increased the time spent interacting with the stimulus. In addition, the study seems that the anxiolytic dose of brotizolam in cattle is higher than the orexigenic (i.e., appetite increasing) dose (0.2 mg/ 100 kg body weight). The studies about orexigenic effects of brotizolam revealed that a single dose injection of brotizolam (Mederantil®, Boehringer Ingelheim Ltd., UK) returned to a normal intake of milk in calf within 30 minutes (11,12). Brotizolam has potential as a treatment for loss of appetite according to the Moloney et al. (13). It provides a temporary stimulation of especially intake concentrate diet by healthy cattle and sheep. In addition, brotizolam stimulate food intake in lambs with intestinal parasitism (14). Brotizolam is successfully stimulates appetite through blocking satiety signals on the ventromedial hypothalamus (15).

Ghrelin is a 28-amino acid peptide hormone and ligand for the growth hormone secretagogue receptor (GSH-R1a). It produced from the oxyntic cells of the stomach. Its function

is the regulation of appetite, feed intake, meal initiator and stimulate gastric motility (16-20). The highly of ghrelin-responsive cells is identified in the hypothalamus (21). Plasma ghrelin levels increase in cases of energy deficiency and activate Arcuate nucleus (ARC) neurons via acting on the growth hormone secretagogue receptor (GHSR). Hypothalamic pathways control food intake depending on energy balance conditions. GHSR is the main regulator of this phenomenon (22).

Subcutaneous injection of ghrelin has been induced appetite and increased food intake in healthy volunteers (23). Circulating ghrelin levels are decreased in obesity and caloric diet intake but increased by fasting in humans and cachectic patients with anorexia nervosa (24-27). Olszewski et al. (28) suggests that the lateral hypothalamus is one of the sites that mediate orexigenic properties of ghrelin and as part of larger central circuitry, integrates orexigenic properties of ghrelin. The ARC is a key hypothalamic nucleus in the regulation of appetite. Destruction of distinct hypothalamic regions, particularly the ventromedial nucleus, stimulates appetite and induces hyperphagia. In contrast, destruction in the lateral hypothalamus reduces food intake and induce anorexia (24,29,30).

The results of the present study indicated a significant increase in ghrelin levels after brotizolam injection (Fig. 1). As a much more mechanistic view, stimulating appetite by increasing ghrelin levels with brotizolam application may be generated from the blocking the activity of the ventromedial hypothalamus (VMH) or activating lateral hypothalamus.

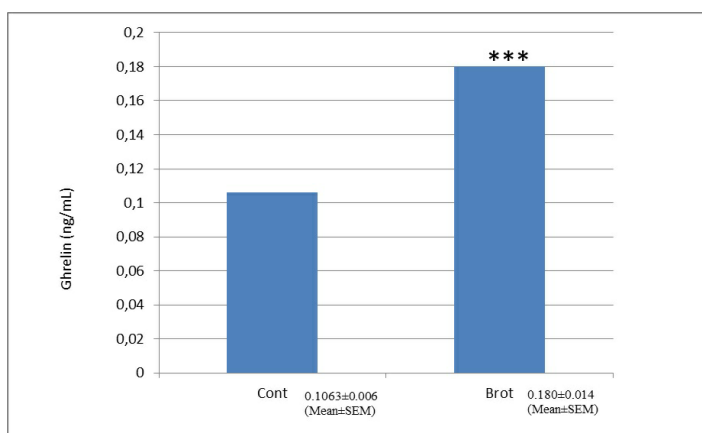


Figure 1. The administration of brotizolam increased ghrelin concentrations. Asterisk (***) indicates the statistical significance ($P < 0.001$) versus control group.

In conclusion, the present study demonstrated that the levels of circulating ghrelin increased by the administration of brotizolam. Therefore, ghrelin could be used as an endocrine marker in the studies of induced of appetite.

ACKNOWLEDGEMENT

Peer-Review

Externally/Internally Peer Reviewed

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Financial Support

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from Local Ethics and Animal Care Committee of Mustafa Kemal University with date 18/02/2016 and number 2016/1-6, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

REFERENCES

- Blundell JE, Lawton CL, Hill AJ. Mechanisms of appetite control and their abnormalities in obese patients. *Horm Res.* 1993;39(3): 72-6. <https://doi.org/10.1159/000182788>
- Murphy KG, Bloom SR: Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol.* 2004;89(5): 507-516. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.06.002>
- Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. *Nutrition and Diabetes.* 2012 ;16;2(1):e26. <https://doi.org/10.1038/nutd.2011.21>
- Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Neuroendocrine regulation of eating behavior. *J Endocrinol Invest.* 2002;225(10):836-54. <https://doi.org/10.1007/BF03344047>
- Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(6):259-63. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.06.002>
- Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.* 2001;24(6):RC19-21. <https://doi.org/10.1007/BF03351037>
- Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3989-92. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030630>
- Danneberg P, Bauer R, Böke-Kuhn K, Hoefke W, Kuhn FJ, Lehr E, Walland A. General pharmacology of brotizolam in animals. *Arzneimittelforschung.* 1986;36(3A): 540–51, 1986.
- Cho HJ, Jo K, Yi H, Cho SM, Abd El-Aty AM, Kim MK, Han SB, Oh JH, Kwon CH, Shim JH, Shin HC: Development and validation of a liquid chromatography method with electrospray ionization tandem mass spectrometry for the determination of brotizolam residues in beef and commercial whole milk. *Biomed Chromatogr.* 2011;25(9):1061-6. <https://doi.org/10.1002/bmc.1579>

10. Van Reenen CG, Hopster H, Van der Werf JT, Engel B, Buist WG, Jones RB, Blokhuis HJ, Korte SM. The benzodiazepine brotizolam reduces fear in calves exposed to a novel object test. *Physiology and Behavior*. 2009;16:96(2):307-14. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.10.016>
11. Schreiber W, Schulz W. Anorexia in cattle: results of treatment with Mederantil. *Prakt Tierarzt*. 70: 32–7, 1989.
12. Neumayer M, Neumayer B, Schill H, Justus C. Studies on the effect of brotizolam (Mederantil) on anorexia in neonatal calves. *Tierärztliche Umschau*. 1994;49(2): 103-104.
13. Moloney AP, Hanrahan JP, Quirke JF, Hackett IJ. The effect of Mederantil on feed intake by cattle and sheep. *Irish Veterinary Journal*. 1990;43(2): 45-49.
14. Dynes RA, Ankersmit AEL, Poppi DP, Sykes AR & Barrell GK. Effects of fasting and an opioid antagonist on food intake in lambs infected with intestinal parasites. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*. 1991;51: 371-374.
15. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL et al. Ghrelin. *Mol Metab*. 2005;4(6): 437–460. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005>
16. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402: 656–660. <https://doi.org/10.1038/45230>
17. Romero CEM, ZANESCO A: The role of leptin and ghrelin on the genesis of obesity. *Revista de Nutrição*. 2006;19(1): 85-91. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000100009>
18. Sagkan Ozturk A, Guzel M, Kontas Askar T, Aytekin I: Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum ghrelin motilin and gastrin. *Vet Rec*. 2013;172: 636-640. <https://doi.org/10.1136/vr.101322>
19. Sagkan Ozturk A, Kontas Askar T: Evaluation of motility hormones in dairy cattle with omasal impaction and caecal dilatation. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2015;21(6): 919–922. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2015.13802>
20. Sagkan Ozturk A, Demir EA, Ozturk A. Prokinetics stimulate the increase of ghrelin in mice. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(12):726-729. https://doi.org/10.4149/BLL_2016_139
21. Cady G, Landeryou T, Garratt M, Kopchick JJ, Qi N, Garcia-Galiano D, Elias CF, Myers MG Jr, Miller RA, Sandoval DA, Sadagurski M. Hypothalamic growth hormone receptor (GHR) controls hepatic glucose production in nutrient-sensing leptin receptor (LepRb) expressing neurons. *Mol Metab*. 2017;6(5): 393-405. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.03.001>
22. Cabral A, Fernandez G, Tolosa MJ, Rey Moggia Á, Calfa G, De Francesco PN, Perello M: Fasting induces remodeling of the orexigenic projections from the arcuate nucleus to the hypothalamic paraventricular nucleus, in a growth hormone secretagogue receptor-dependent manner. *Mol Metab*. 2020;32: 69-84. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.11.014>
23. Druce MR, Neary NM, Small CJ, Milton J, Monteiro M, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR. Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(2):293-6. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803158>
24. Brobeck JR. Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. *Physiol Rev*. 1946;26(4):541-59. <https://doi.org/10.1152/physrev.1946.26.4.541>
25. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407(6806):908-13. <https://doi.org/10.1038/35038090>
26. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu Tet al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4753-8. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7885>
27. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-9. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1714>
28. Olszewski PK, Li D, Grace MK, Billington CJ, Kotz CM, Levine AS. Neural basis of orexigenic effects of ghrelin acting within lateral hypothalamus. *Peptides*. 2003;24(4):597-602. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(03\)00105-0](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(03)00105-0)
29. Yadav R, Suri M, Mathur R, Jain S. Effect of procainization of ventromedial nucleus of hypothalamus on the feeding behavior of rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2009;44(3):247-52. <https://doi.org/10.3164/jcbn.08-158>
30. Lee DJ, Elias GJB, Lozano AM. Neuromodulation for the treatment of eating disorders and obesity. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(2):73-92. <https://doi.org/10.1177/2045125317743435>
31. Sagkan Ozturk A, Aydin M, Bozkurt YA, Kuçukgul A, Ozturk A. Short term effects of experimental gastric outlet obstruction and truncal vagotomy on gut hormones. *Biotech Histochem*. 2021;16:1-9. <https://doi.org/10.1080/10520295.2021.1896780>



The Diagnostic Evaluation of Patients with Hereditary Ataxia in Children: Thirteen Patients And Comprehensive Approach

©Cengiz Havalı¹, ©Zeynep Beyza Kuşku², ©Yılmaz Akbaş³

¹M.D. Spec., Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neurology, Bursa, Turkey

²M.D. Spec., Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Bursa, Turkey

³M.D. Spec., Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neurology, Hatay, Turkey

Öz

Çocuklarda Kalıtsal Ataksili Hastalarda Tanısal Değerlendirme: Onüç Hasta ve Kapsamlı Yaklaşım

Amaç: Bu çalışmanın amacı, oldukça nadir görülen kalıtsal ataksilerin genotip-fenotip özelliklerini tanımlayarak tanı koyma sürecine yardımcı olmaktır.

Yöntem: Son beş yıl içinde kalıtsal ataksi tanısıyla izlenen hastaların klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve görüntüleme bulguları çeşitli fenotipik görünüşleri ve genetik sonuçları sunulmuştur.

Bulgular: Dört hasta Friedrich ataksi, dört hasta Ataksi-Telanjiyektazi, iki kardeş hasta BRF 1 gen ilişkili Serebellofasiyodental sendrom, bir hasta spinocerebellar ataksi tip 42, bir hasta Marinesco-Scogren sendromu ve bir hasta ataksi okulomotor apraksi tanısı almıştır. Öykü ve muayene bulguları, elektromiyografi, beyin manyetik rezonans görüntüleme, alfa fetoprotein düzeyleri tanı sürecinde kullanılan ilk basamak değerlendirmelerdir. Hastaların %85'inde kesin tanıya genetik testlerle ulaşılmıştır.

Sonuç: Kalıtsal ataksili hastaların kesin teşhisinde sistematik ve bütüncül yaklaşım önerilmektedir. Ataksinin başlangıç yaşı, seyri, ailede benzer hastalık varsa kalıtsal geçiş paterni, muayene bulgularına göre seçilecek yardımcı laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri; ön tanı oluşturmada ve kesin teşhis için seçilecek genetik testlerin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Tüm ekzom analizinin geniş kapsamına rağmen nükleotid tekrar hastalıkları, geniş delesyon ve duplikasyonların tespitinde yetersiz kalabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ataksi, Otozomal Resesif, Serebellum, Çocukluk Çağı

Abstract

The Diagnostic Evaluation of Patients with Hereditary Ataxia in Children: Thirteen Patients and Comprehensive Approach

Objective: This study aims to determine genotype-phenotype characteristics that can help diagnose hereditary ataxia, a rare disease.

Methods: The findings of clinical, laboratory, electrophysiological, and magnetic resonance imaging of thirteen patients with ataxia in the last five years were reported in this study. Phenotypic expressions in patients with the genetically proved mutation were also reviewed.

Results: We report four patients identified with Friedrich's ataxia (FA) and four patients diagnosed with ataxia-telangiectasia (AT), one patient with spinocerebellar ataxia (SCA) type 42, one patient with Marinesco-Sjögren syndrome (MSS), two patients diagnosed with recently defined BRF 1 gene-related Cerebellofaciodental syndrome and one patient with ataxia-oculomotor apraxia (AOA) type 1. Clinical findings, neuroimaging, alpha-fetoprotein levels and electrophysiological findings were first-step tests in diagnostic evaluation. The diagnosis was defined in 85% of all patients with genetic studies.

Conclusion: A systematic investigation is recommended for definitive diagnosis in patients with hereditary ataxia. Age at onset of symptoms, prognosis, hereditary pattern of ataxia and clinical findings leads to choosing the ancillary tests, imaging, and genetic studies. The exome sequencing is not an all-knowing test and may fail to find trinucleotide repeats, large deletion and duplications. Specific genetic studies, including single-gene sequencing, microarray methods, should be kept in mind.

Keywords: Ataxia, Autosomal Recessive, Cerebellum, Children

Nasıl Atf Yapmalı / How to Cite: Havalı C, Kuşku ZB, Akbaş Y. The Diagnostic Evaluation of Patients with Hereditary Ataxia in Children: Thirteen Patients and Comprehensive Approach. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):77-82. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.919601>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: M.D. Spec. Yılmaz Akbaş

Email: mberf@hotmail.com

ORCID id: 0000-0003-3919-4685

Geliş/Received: 18 Nisan 2021

Kabul/Accepted: 15 Haziran 2021

INTRODUCTION

The cerebellum assembles much sensory information from many brains, and spinal cord fields coordinate movements and contributes to motor planning and muscle tone. Hereditary ataxia is a heterogeneous group of diseases that may occur because of the cerebellum, brain stem, and spinal cord involvement. Gait disturbance, imbalance, speech, swallowing and oculomotor control disorders are common symptoms. They may be divided into the autosomal-recessive cerebellar ataxias (ARCA), the autosomal-dominant ataxia and X-linked ataxia. More than 50 recessive ataxias and approximately 40 spinocerebellar ataxia (SCA) have been genetically defined (1).

Another group of ataxia inherited autosomal recessively is usually treatable. Biotinidase deficiency, pyruvate dehydrogenase deficiency, mitochondrial complex defects, abetalipoproteinemia, vitamin deficiencies are among partially treatable causes of ataxia. Congenital structural cerebellar anomalies, various neurometabolic diseases, including lysosomal storage disorders, peroxisomal disorders, urea cycle defects, can be included in ataxia causes (1).

The ARCA usually appears in the earlier period of childhood than the autosomal dominant syndromes. Many cases present without a family history of ataxia. The genetic causes should be considered on the list of differential diagnoses. Early-onset ataxia tends to be a more aggressive disease progression. ARCA is a rare disorder affecting the nervous system and organs associated with degeneration of the cerebellum and spinal cord. This group consists of many diseases, including Friedreich ataxia, ataxia-telangiectasia and ataxia with oculomotor apraxias (2).

This study consists of patients with various childhood-onset ataxia from a single tertiary centre in Turkey. We report four patients diagnosed with Friedreich's ataxia (FA) and four patients diagnosed with ataxia-telangiectasia (AT), one patient with spinocerebellar ataxia (SCA) type 42, one patient with Marinesco-Sjögren syndrome (MSS), two patients diagnosed with recently defined BRF 1 gene-related Cerebellofaciodental syndrome and one patient with ataxia-oculomotor apraxia (AOA) type 1.

MATERIALS AND METHODS

Thirteen patients who were diagnosed with ataxia were investigated retrospectively in this study. In the last five years, children admitted to our hospital with the initial complaint of pure ataxia were included. The patients who had ataxias with lysosomal storage diseases, mitochondrial diseases, organic acidurias, urea cycle defects, peroxisomal diseases and structural cerebellar anomalies were excluded from this study.

Data concerning clinical symptoms, demographic data,

family history, disease course and laboratory investigations, including genetic studies, drug treatments, neuroimaging and electrophysiological findings, were collected.

Genetic studies

The GAA repeat analysis of the frataxin gene (FRDA) with sequence analysis of the entire coding region was performed on patients with FA.

The clinical exome study was used to diagnosed other causes of ataxia in the remained patients.

DNA extraction

Genomic DNA from patients and their parents was obtained from peripheral venous blood samples. QIAamp® DNA Mini Kit for Genomic DNA detection (QIAGEN, Ankara, Turkey) was used.

Sequencing for CES

The Clinical Exome Solution (Sophia GENETICS) was used to exome enrichment for each patient. It is a capture-based target enrichment kit and covers 4.493 genes with known inherited disease-causing mutations. Paired-end sequencing was performed on an Illumina NextSeq 500 system with a read length of 150 x 2.

Sanger Sequencing

The probe and healthy family variations were determined. SP and AADC regions of the genes' variations were detected in the genes, Primer 3 software ([http:// ihg. gsf.de/ihg/exonprimer.html](http://ihg.gsf.de/ihg/exonprimer.html)) and H Taq polymerase (Zeydanli, Ankara, Turkey). Standard PCR conditions were used. Purification of the products was performed using the Zymo Research Sequencing Clean-up Kit (The Epigenetic Company, Irvine, USA). Loop sequencing was performed in the 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, USA) with the BigDye Terminator v3.1 Loop Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, USA). Data were analyzed using the sequencing analysis v5.3.1 program (Applied Biosystems, Foster City, USA) and compared to the reference sequence.

RESULTS

Clinical findings

Details on the study population are summarized in Table 1. Thirteen patients were included (five female, eight male). Patients 5 and 6, patients 9 and 10 were siblings. Age at study was 3–20 years (median ten years). Initial symptoms were evident in all patients but with FA in the first 24 months of life (particularly first-year age). Patients with FA presented with ataxia age of 7-12 years. The main clinical finding in all patients was ataxia. Developmental delaying, oculomotor apraxia, tremor, dysarthria were other symptoms along with ataxia. The age at diagnosis ranged from three to 18 years,

Table 1. Data of patients with confirmed hereditary ataxia

Case #	Current age (year) / Gender	Symptoms	Age of onset of symptoms (year)	Age of diagnosis (year)	Developmental delaying/regression	Cognitive delay	Lab	Brain MRI	EMG	Treatment	Genetic/diagnosis
1	10/F	Developmental delaying, ataxia	2	7	+/-	+	AFP: 156	Cerebellar atrophy	-	-	AT
2	12/F	Ataxia, OA	1	7	+/-	+	AFP: 175	Cerebellar atrophy	-	-	AT
3	8/F	Ataxia	1.5	4	+/-	+	AFP: 157	-	-	-	ATM homozygous /AT
4	7/M	Developmental delaying, Ataxia, OA	2	4	+/-	+	AFP: 126				ATM homozygous /AT
5	11/M	Ataxia	7	8	-/+	-	-	-	Sensory neuropathy	Idebenone	FXN GAA trinucleotide repeat>66/ FA
6	18/F	Ataxia	8	18	-/+	-	-	-	Sensory neuropathy	Idebenone	FXN GAA trinucleotide repeat>66/ FA
7	15/M	Ataxia, tremor, dysarthria	8	15	-/+	-	-	N	Sensory neuropathy	Idebenone	FXN GAA trinucleotide repeat>66/ FA
8	18/M	Ataxia	12	17	-/+	-	-	-	Sensory neuropathy		FXN GAA trinucleotide repeat>66/ FA
9	7/M	Developmental delaying, ataxia	1	7	+/-	+		Pontocerebellar hypoplasia	-		BRF1 gene compound heterozygous/ Cerebellofaciodental syndrome
10	3/M	Developmental delaying, ataxia	1	2	+/-	+		-	-		BRF1 gene compound heterozygous/ Cerebellofaciodental syndrome
11	6/M	Developmental delaying, OA, ataxia	1	5	+/-	+		N	-	-	CACNA1G heterozygous/SCA 42
12	20/F	Ataxia, tremor, seizures	11	16	-/+	-		N	N	VPA	APTIX homozygous/ Ataxia,early-onset, with oculomotor apraxia and Hypoalbuminemia (MIM NO:208920)
13	8/F	Developmental delaying, ataxia	1	6	+/-	+	-	Cerebellar atrophy	-	-	SIL1 homozygous/ Marinesco-Sjogren Syndrome (MIM NO:248800)

Abbreviations: AFP; alpha-fetoprotein, AT; Ataxia-telangiectasia, F; female, FA; Friedreich ataxia, EMG; electromyography, FXN; frataxin, M; male, MRI; magnetic resonance imaging, OA; oculomotor apraxia, SCA; spinocerebellar ataxia, VPA; valproic acid

and the delaying of diagnosis in patients was one to 10 years. In this study, all patients were diagnosed with cerebral palsy or undiagnosed. The cognitive delay was in all patients, excluding patients with FA.

Laboratory tests and Imaging findings

Biochemical studies of patients were unremarkable. Alpha-fetoprotein (AFP) level of patients with AT was found elevated around 10-15 times. Cerebellar atrophy was detected in patients 1, 2 with AT and 13 with MSS and pontocerebellar hypoplasia was revealed in patient 9 with Cerebellofaciodental syndrome on brain magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 1). Electromyography (EMG) studies demonstrated sensory neuropathy findings in all patients with FA. Mild interseptal hypertrophy of cardiac muscle was found in patient 7.

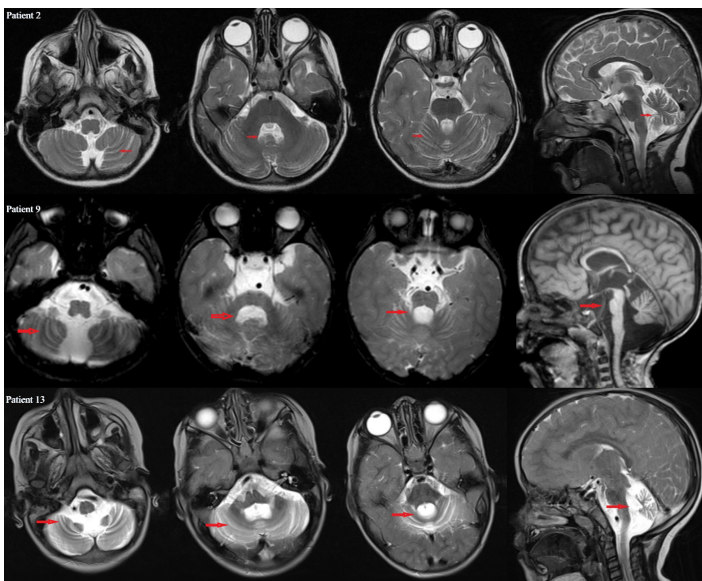


Figure 1: Brain MR imaging of patients 2, 9, 13.

The images of patient 2 revealed mild cerebellar atrophy, particularly in the vermis. The same findings have been seen more as severe in patient 13. Hypoplasia of brainstem structures, including mesencephalon, pons and medulla oblongata, and cerebellum, were found on the MRI of patient 9.

Mutation analysis

Genetic studies were performed on eleven patients and revealed ATM gene homozygous mutations in patients 3, 4 with AT, increased GAA repeat of the FRDA gene in patients 5, 6, 7, 8 with FA, BRF1 gene compound heterozygous mutation in patients 9, 10 with Cerebellofaciodental syndrome, CACNA1G gene heterozygous variation in patient 11 with SCA type 42, APTX gene homozygous mutation in patient 12 with AOA type 1, and SIL gene homozygous mutation in the patient 13 with MSS (Table 1). To our knowledge, these changes, which have not previously been reported in population studies, are classified as pathogenic according to ACMG criteria. In the silico analysis by Mutation Taster, Polyphen2, SIFT programs

revealed their pathogenic effects.

Treatment and prognosis of patients

Physical therapy was initiated in all patients. Idebenone at 10 mg/kg/day was initiated in three patients with FA in the last four months. The evaluations of drugs' effects on the patients have been planned by the end of half-year. All patients can walk unsupported, but patient 6 had five points Gross Motor Function Classification System (GMFCS) score.

Valproic acid (VPA) treatment was initiated for patient 12 with seizure, and the patient had seizure-free for five years. Also, propranolol, primidone, was added to the patient's treatment for her tremor, but the improvement was not achieved. Clonazepam alleviated her tremor. The interrupting of VPA was attempted, but the patient lost the ability to walk. Therefore, VPA treatment was resumed, and the patient regained walkability with ataxia. Coenzyme q-10 was suggested to patients with APTX related AOA type 1, which was tried, but it did not affect.

All patients with AT were referred to related centres for evaluation of immunodeficiency and susceptibility to various neoplasms. One patient was monitored for humoral immunodeficiency and supported with monthly IVIG treatment.

DISCUSSION

Many classification systems were used to grouping causes of ataxia. Inherited pattern, clinical findings, age at the onset, curability were some main classification methods. ARCA represents the broad group inherited ataxias in childhood. The cerebellum and spinal cord degenerations characterise ARCA, early-onset occurring in childhood. Suggested ARCA classification based on the knowledge of the disease's pathogenesis as follows: congenital or developmental ataxias; metabolic ataxias (caused by enzymatic defects); ataxia with DNA repair defects; degenerative and progressive ataxic disorders such as Friedreich ataxia, and ataxias of unknown aetiology (2). All our patients but patient 11 have been included ARCA subgroup. Patient 11 has been linked to autosomal-dominant ataxia.

A systematic and comprehensive approach is essential to evaluate a child patient with ataxia. A complete clinical history and a flawless neurologic and physical examination are the first steps to elucidate disease diagnosis. The autosomal recessive genetic ataxias have been expanding along with implementing new methods to enhance genetic study (3). Today, exome sequencing is frequently used for the diagnosis of ataxia that begins in childhood. (4). However, it has no definite diagnosis and comprises all genetic defects, including increased trinucleotide repeat, some large deletions and duplications. Therefore, single-gene, various panels and chromosomal microarray testing could be used to diagnose

some hereditary ataxia (4). We used the GAA repeat analysis of the frataxin gene in our patients with FA. Clinical history, age of onset, neurologic and physical examination and EMG findings comprise sensory neuropathy in these patients led us to FA prediagnosis. Observed characteristic conjunctival telangiectasias and increased AFP level have been sufficient to diagnose in all our patients with AT. The diagnosis has been confirmed genetically in our two patients. A clinical exome study covering 4449 gene and whole-exome sequencing was used to remain other patients with nonspecific clinical findings.

Brain MRI is a suitable method for evaluating the brain's structure. It suggests some specific diagnoses and eliminates others. It has been suggested that causes of childhood ataxia have been separated into two main categories, degenerative and malformation patterns. The degenerative pattern consists of volume loss (cerebellar atrophy) (5). Cerebellar atrophy is the main finding in FA, AOA type 1 and 2, A-T, and infantile-onset spinocerebellar ataxia (6). Cerebellar atrophy can be global or local; vermis is often affected. Atrophy can range from mild to severe, depending on many factors. (5). Signal intensity changes usually involve the white matter and appear T2/FLAIR sequences on brain MRI, especially in patients with cerebrotendinous xanthomatosis, infantile Refsum disease and various leukodystrophies. Cerebellar grey matter signal changes are present in the infantile neuroaxonal dystrophy, late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, mitochondrial disorders, or Marinesco-Sjögren syndrome (5). The malformation pattern is characterised by abnormal morphology of the brain stem and/or cerebellum, including dysmorphic or hypoplastic appearance. Congenital disorders of glycosylation, rhomboencephalosynapsis, Joubert syndrome, Dandy-Walker malformation, many malformations of cortical development, pontocerebellar hypoplasia may emerge with various malformation patterns (5).

Electrophysiological study of patients with ataxia can yield some valuable clues in the differential diagnosis. Peripheral nerve involvement with the dominance of sensory involvement in SCA and FA has been described (7). EMG is frequently normal in children with A-T. When peripheral neuropathy occurs with the progression of the disease, EMG shows signs of denervation. (8).

AFP measurement is a leading laboratory test in the investigation of patients with ataxia. Serum AFP and carcinoembryonic antigen (CEA) levels often elevate in affected individuals with A-T but not all patients. Telangiectasia usually occurs by the age of 5–8 years, particularly within the bulbar conjunctiva, but sometimes later or not at all in patients with A-T. Hence, the absence of telangiectasia does not exclude the diagnosis of A-T. Patients generally have decreased immunoglobulin (Ig) A and E, normal or increased IgM, G1 and G3 and decreased immunoglobulin G2 and G4 levels. These

defects cause immunodeficiency (1, 8).

The six children with the cerebellar-facial-dental syndrome were characterised by dysmorphic features, short stature, microcephaly, mild-to-severe intellectual disability and scoliosis and laryngomalacia, which have been reported. Brain MRI revealed a similar pattern for pontocerebellar hypoplasia, with a thin corpus callosum, a flattened brainstem, and cerebellar vermis hypoplasia. Whole-exome sequencing revealed biallelic missense alterations of BRF1 in three families. The phenotype of these patients was described as a new autosomal recessive disorder. BRF1 mutations reduce protein activity and cause neurodevelopmental anomalies(9). Our sibling patients 9, 10 have exhibited developmental delay, ataxia, dysmorphic features and pontocerebellar hypoplasia.

Ataxia with oculomotor apraxia type1 is a rare autosomal recessive disease that arises from mutations in the APTX gene and presented with early-onset cerebellar ataxia, dysarthria, peripheral axonal neuropathy, muscle weakness, cerebellar atrophy, hypoalbuminemia and hypercholesterolemia, which become evident during late disease stages. Other features include mild to severe dystonia, intentional tremor and choreoathetosis (10). Our patient 12 with APTX gene mutation had ataxia, dysarthria, muscle weakness, tremor. The patient responded to VPA treatment, and her tremor decreased by VPA and clonazepam.

Marinesco-Sjögren syndrome (MSS) is characterised by cerebellar ataxia with cerebellar atrophy, dysarthria, nystagmus, early-onset cataracts, myopathy, muscle weakness and hypotonia. Diagnosis is achieved with typical clinical findings and biallelic pathogenic variants of the SIL1 gene on molecular genetic testing (1).

CONCLUSION

Evaluating and concluding a patient with ataxia may be challenging in the absence of obvious clues, including telangiectasia, a known similar diagnosis in the family. Specific laboratory tests can be helpful to investigate an accurate diagnosis. Nutritional causes include various deficiencies, such as vitamin B12, vitamin E, folate, and should be screened, especially in patients with restricted diets or malnutrition. Brain MRI should be an assessment tool that may demonstrate all kinds of pathologies, including congenital anomalies of the cerebellar and other brain structures. EMG is the other method that reveals any peripheral nerve involvement. Genetic studies are the most comprehensive procedure either in patients to have predicted diagnosis or lack of prediagnosis. Furthermore, we emphasize the exome sequencing is not an all-knowing test and may fail to find trinucleotide repeats, large deletion and duplications. Specific genetic studies, including single-gene sequencing, microarray methods, should be kept in mind.

ACKNOWLEDGEMENT**Peer-Review**

Externally Peer Reviewed

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article..

Financial Support

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Ethics Committee with date 2021/04-19 and number 2011-KAEK-25, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

REFERENCES

1. Paymaan J. N. SMM, Huda Y. Z. The Cerebellum and the Hereditary Ataxias. In: Swaiman KF, editor. Swaiman's Pediatric Neurology 2018. p. 1564-94.
2. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:47. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-47>
3. Fogel BL. Childhood cerebellar ataxia. *J Child Neurol.* 2012;27(9):1138-45. <https://doi.org/10.1177/0883073812448231>
4. Ignatius E, Isohanni P, Pohjanpelto M, Lahermo P, Ojanen S, Brilhante V, et al. Genetic background of ataxia in children younger than 5 years in Finland. *Neurology Genetics.* 2020;6:e444. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000444>
5. Vedolin L, Gonzalez G, Souza CF, Lourenço C, Barkovich AJ. Inherited Cerebellar Ataxia in Childhood: A Pattern-Recognition Approach Using Brain MRI. *American Journal of Neuroradiology.* 2013;34(5):925-34. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3055>
6. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics.* 2010;11(1):1-12. <https://doi.org/10.1007/s10048-009-0196-y>
7. Myftiu B, Baslo M, Orhan E. Electrophysiological study of patients with spinocerebellar and Friedreich's ataxia. *Neurological Sciences and Neurophysiology.* 2018;35:138-44. <https://doi.org/10.5152/NSN.2018.11239>
8. Schon K, van Os NJH, Oscrift N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol.* 2019;85(2):170-80. <https://doi.org/10.1002/ana.25394>
9. Borck G, Hög F, Dentici ML, Tan PL, Sowada N, Medeira A, et al. BRF1 mutations alter RNA polymerase III-dependent transcription and cause neurodevelopmental anomalies. *Genome Res.* 2015;25(2):155-66. <https://doi.org/10.1101/gr.176925.114>
10. Castellotti B, Mariotti C, Rimoldi M, Fancellu R, Plumari M, Caimi S, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 1 (AOA1): novel and recurrent aprataxin mutations, coenzyme Q10 analyses, and clinical findings in Italian patients. *neurogenetics.* 2011;12(3):193-201 <https://doi.org/10.1007/s10048-011-0281-x>



A Questionnaire of 2020 European Society of Cardiology Atrial Fibrillation Guideline for Cardiologists

© Mehmet Özgeyik¹

¹ M.D. Spec., Eskisehir City Hospital, Department of Cardiology, Eskisehir, Turkey

Öz

Kardiyologlar için 2020 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Atriyal Fibrilasyon Kılavuzunun Anket Çalışması

Amaç: Atrial fibrilasyon (AF), en sık görülen klinik önemli kardiyak aritmidir. Klinik pratiğimizde, kardiyoloji alt uzmanlık dalları, akademik unvanları, kılavuzların ilk yayınlandığı günden itibaren okunma süreleri ile ilgili fark olup olmadığına yönelik bir çalışma yapmayı planladık. **Yöntem:** Standart bir anket hazırladık ve Türkiye’de bütün kardiyologlara gönderdik. Ankette toplam 27 soru, dört soru AF tanısı, beş soru antikoagülasyon tedavi kararı skoru (CHADS2-VASc ve HAS-BLED), 12 soru AF antikoagülasyonu ile ilgili ve altı soru AF tedavisi ile ilgili olarak gruplanmıştır. İleride yayınlanacak kılavuzlara eklenmesi önerilen üç öznel soru da eklenmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada, 59 kardiyoloji uzmanı ankete katılmıştır. Ortanca yaş 36 (26-52) yıl olarak saptanmıştır ve 50 katılımcının erkek olduğu görülmüştür. Toplam, tanı, antikoagülasyon, tedavi ve antikoagülasyon skorunda başarılı kişi sayısı sırasıyla 25 (%42,4), 19 (%32,2), 30 (%50,8), 19 (%32,2) ve 45 (%76,3) olarak bulunmuştur. Katılımcılar akademik unvanlarına göre gruplanmıştır. Tanı, tedavi, antikoagülasyon ve antikoagülasyon skor soruları doğru cevap oranları, genel sorular hariç gruplar arasında benzer bulunmuştur. Profesörlerin tanı (68,75 puan), antikoagülasyon skoru (75 puan), genel (66,66 puan) soru gruplarında daha başarılı oldukları, doçentlerin ise antikoagülasyon (71,29 puan) ve tedavi (59,25 puan) soru gruplarında daha başarılı oldukları görülmüştür. Kardiyoloji alt uzmanlık dallarına göre ise toplam, antikoagülasyon ve tedavi soru gruplarında anlamlı fark mevcutken ($p=0.005$, $p=0.012$, $p=0.037$, sırasıyla) elektrofizyologlar ve klinik kardiyologlar arasında toplam soruların elektrofizyologlar lehine daha iyi yanıtlandığı ($p=0.005$) görülmüştür.

Sonuç: Sonuç olarak, 2020 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti AF kılavuzlarının tüm kardiyoloji uzmanları tarafından iyi anlaşıldığı saptanmıştır. Fakat, kardiyolojide önemli bir hastalık olan AF için kılavuz anlaşılma oranlarının artırılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Fibrilasyon, Kılavuz, Kardiyoloji.

Abstract

A Questionnaire of 2020 European Society of Cardiology Atrial Fibrillation Guideline for Cardiologists

Objective: Atrial fibrillation (AF) is the most common clinically significant cardiac arrhythmia. In our clinical practice, we wonder any knowledge differences between cardiology subspecialists, academic levels and first reading time interval for guidelines after published.

Methods: A standard questionnaire was created and sent to all cardiology specialists through our country. 27 questions were grouped as total questions (27 questions), AF diagnosis criteria (4 questions), scores of anticoagulation treatment decision (5 questions) (CHADS2-VASc and HAS-BLED), anticoagulation for AF (12 questions) and AF treatment (6 questions). In addition, 3 subjective questions were asked about the issues that should be included in the next guidelines.

Results: 59 cardiology specialists participated in this survey. Median age was 36 (26-52) years and 50 physicians were male. According to total, diagnosis, anticoagulation, treatment and anticoagulation scores success, 25 (42.4%), 19 (32.2%), 30 (50.8%), 19 (32.2%) and 45 (76.3%) participants were successful, respectively. Participants were grouped as academic title. Diagnosis, treatment, anticoagulation and anticoagulation score questions’ collected points were not statistically significant different between groups. There was only a statistically significance according to total questions ($p=0.04$). Professors were more successful for diagnosis (68.75 points), anticoagulation score (75 points), total (66.66 points) and associate professors were more successful for anticoagulation (71.29 points) and treatment (59.25 points) questions. Cardiology subspecialties were compared according to questions’ groups. Total, anticoagulation and treatment questions were statistically significant different between groups ($p=0.005$, $p=0.012$, $p=0.037$, respectively). There was only statistically significance between electrophysiologists and clinic cardiologists according to total questions ($p=0.005$) in favor of electrophysiologists.

Conclusion: In conclusion, 2020 ESC AF guideline is well understood among all type of cardiology specialist. However, as AF is one the most important disease in cardiology, general understanding should be increased.

Keywords: Atrial Fibrillation, Guideline, Cardiology.

Nasıl Atf Yapmalı / How to Cite: Özgeyik M. A Questionnaire of 2020 European Society of Cardiology Atrial Fibrillation Guideline for Cardiologists. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):83-87. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.919812>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: M.D. Spec. Mehmet Özgeyik

Email: mehmetozgeyik@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8510-3505

Geliş/Received: 18 Nisan 2021

Kabul/Accepted: 25 Haziran 2021

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common clinically significant cardiac arrhythmia. AF is a major cause of mortality and morbidity as well. Stroke risk increases 5-fold with AF and 15% of all strokes are associated with AF (1). Also, independent of co-morbid conditions, it is associated with a 2-fold risk for all-cause mortality (2). In the light of these data, diagnosis and treatment of AF are very significant for clinicians.

Guidelines are very critical to manage major diseases for physicians. European Society of Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA) and Canadian Cardiovascular Society (CCS) are the most important communities that publishing AF guidelines regularly. In 2018, CCS released an AF guideline and in 2019, AHA published another AF guideline (3, 4). Recently, ESC published the latest 2020 AF guideline (5). Also, the 2020 ESC AF guideline is the longest guideline and we think that its readability is challenging. In our clinical practice, we wonder about any knowledge differences between cardiology subspecialists, academic levels and first reading time interval for guidelines after published. Thus, we conducted this study for cardiology specialists as a questionnaire to evaluate mentioned above.

MATERIALS AND METHODS

A standard questionnaire was created and sent to 310 cardiology specialists throughout our country, Turkey. This standard questionnaire had 27 objective questions that were prepared by the author according to the 2020 ESC AF guideline. Fifteen questions had two answers, five questions had three answers, three questions had four answers, four questions had five answers and one question had six answers. These questions had only one correct answer according to the 2020 ESC AF guideline. This survey was planned as a quiz at first; however, it was changed as a questionnaire to increase acceptance and understanding by participants. The questionnaire was finished in one round and after answering a question, the participant could not change the answers. In addition, from our point of view, three subjective questions were asked about the issues that should be included in the next guidelines. Only 59 participants completed this survey. Participants of missing answers and giving multiple answers for a question were excluded from this study. Age, sex, academic title, working in cardiology time, cardiology subspecialty, number of patients seen in outpatient clinic per week and first reading time interval for guidelines after published were asked as demographic information. Twenty-seven questions were grouped as total questions (27 questions), AF diagnostic criteria (4 questions), scores of anticoagulation treatment decision (5 questions) (CHADS2-VASc and HAS-BLED), anticoagulation for AF (12 questions) and AF treatment (6 questions).

All of the physicians were grouped as successful or failed

according to question groups (total, diagnosis, anticoagulation, treatment and anticoagulation scores). The success criterion was to collect 60 points (pts) or more. According to the question groups, the percentage at which questions were answered correctly was stated as points. Also, participants were grouped as academic title and cardiology subspecialty. Among these groups, a comparison of statistical significance was performed according to their collected points. All questions and answers were controlled by a cardiology specialist and this specialist did not know the participants' personal information (e.g., name, surname and identity number). Also, all questions were prepared according to guideline higher class of recommendation. In addition, all physicians read the 2020 ESC AF guideline except three participants that were grouped as the first reading time interval for guidelines after published longer than 12 months.

Categorical and continuous data were expressed as the ratio (%) and mean \pm standard deviation (SD) and they were compared using the chi-square and one-way ANOVA, respectively. Only age parameter was expressed as median and range. If the groups were not homogenous, Welch's One-way ANOVA test was used. After finding statistically significant differences according to one-way ANOVA, post-hoc analyses were performed using Bonferroni or Tamhane's T2 test to compare groups depending on homogeneity. IBM SPSS Statistics for Windows version 23 was used for statistical analyses. P-values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The median age was 36 (26-52) years and 50 physicians were male. As academic title, half of the participants were cardiology specialists (54.2%) and as cardiology subspecialty, 25 participants were electrophysiologists (42.4%) (Table 1).

All questions were answered completely. According to total, diagnosis, anticoagulation, treatment and anticoagulation scores success, 25 (42.4%), 19 (32.2%), 30 (50.8%), 19 (32.2%) and 45 (76.3%) participants were successful, respectively.

Participants were grouped as an academic title. Diagnosis, treatment, anticoagulation and anticoagulation score questions' correct percentage was not statistically significant between groups. There was only a statistical significance according to total questions ($p=0.04$). However, in post-hoc analysis for total questions, there was no statistically significant difference between groups. In addition, professors were more successful for diagnosis (68.75 pts), anticoagulation score (75 pts), total (66.66 pts) and associate professors were more successful for anticoagulation (71.29 pts) and treatment (59.25 pts) questions (Table 2).

Cardiology subspecialties were compared according to

questions' groups. Diagnosis and anticoagulation score questions were not statistically significant between groups ($p=0.106$ and 0.302 , respectively). However, total, anticoagulation and treatment questions were statistically significant between groups ($p=0.005$, $p=0.012$, $p=0.037$, respectively) (Table 3). Bonferroni test was used to compare subspecialties. There was only statistically significance between electrophysiologists and clinic cardiologists according to total questions ($p=0.005$) in favor of electrophysiologists.

Table 1. Baseline demographics and number of the study population according to success criterion

	Successful (n)	Failed (n)	Total (n)
Sex			
Male	21 (35.6%)	29 (49.2%)	50 (84.7%)
Female	4 (6.8%)	5 (8.5%)	9 (15.3%)
Academic Title			
Assistant	1 (1.7%)	4 (6.8%)	5 (8.5%)
Specialist	10 (16.9%)	22 (37.3%)	32 (54.2%)
Assistant Prof.	5 (8.5%)	4 (6.8%)	9 (15.3%)
Associate Prof.	7 (11.9%)	2 (3.4%)	9 (15.3%)
Professor	2 (3.4%)	2 (3.4%)	4 (6.8%)
Time in Cardiology Practice			
0-6 years	4 (6.8%)	14 (23.7%)	18 (30.5%)
6-10 years	6 (10.2%)	8 (13.5%)	14 (23.7%)
10-15 years	10 (16.9%)	8 (13.6%)	18 (30.5%)
> 15 years	5 (8.5%)	4 (6.8%)	9 (15.3%)
Subspecialty of Cardiology			
Electro-physiologist	15 (25.4%)	10 (16.9%)	25 (42.4%)
Invasive	6 (10.2%)	11 (18.6%)	17 (28.8%)
Imaging	3 (5.1%)	4 (6.8%)	7 (11.9%)
Clinic	1 (1.7%)	9 (15.3%)	10 (16.9%)
Time to the first reading of guidelines after published			
0-1 month	12 (20.3%)	7 (11.9%)	19 (32.2%)
1-3 months	11 (18.6%)	14 (23.7%)	25 (42.4%)
3-6 months	1 (1.7%)	6 (10.2%)	7 (11.9%)
6-12 months	1 (1.7%)	4 (6.8%)	5 (8.5%)
> 12 months	0	3 (5.1%)	3 (5.1%)
Number of patients per week			
0-50 patients	5 (8.5%)	2 (3.4%)	7 (11.9%)
50-100 patients	3 (5.1%)	6 (10.2%)	9 (15.3%)
100-150 patients	10 (16.9%)	13 (22%)	23 (39%)
150-200 patients	4 (6.8%)	4 (6.8%)	8 (13.6%)
> 200 patients	3 (5.1%)	9 (15.3%)	12 (20.3%)

The first reading time intervals for guidelines after published were compared according to questions' groups. Treat-

ment and anticoagulation questions were not statistically significant between groups ($p=0.193$ and $p=0.064$, respectively). However, diagnosis and anticoagulation score questions were statistically significant between groups ($p=0.001$, $p=0.017$, $p=0.039$, respectively) (Table 4). Bonferroni test was used to compare groups. There was only statistically significance between 0-1 month and beyond 12 months according to total questions ($p=0.001$) in favor of 0-1 month. In addition, 0-1month time interval group had a higher point for all questions' groups except the treatment questions group (Diagnosis 61.84 pts, anticoagulation score 73.68 pts, anticoagulation 68.42 pts, total 64.91 pts).

Table 2. Collected points of the questions groups according to the academic title

	Assistant (pts)	Specialist (pts)	Assistant Professor (pts)	Associated Professor (pts)	Professor (pts)	p
Diagnosis	25±17.67	46.87±27.49	58.33±25	55.55±34.86	68.75±31.45	0.137
Treatment	43.33±19	46.35±17.82	50±18.63	59.25±20.6	54.16±15.95	0.380
Anticoagulation	63.33±12.63	62.23±14.66	59.25±13.46	71.29±8.44	68.75±15.77	0.337
Anticoagulation Score	44±16.73	63.75±20.59	64.44±19.43	68.88±20.27	75±19.14	0.168
Total	49.62±8.11	56.71±10.78	58.02±11.41	65.84±10.76	66.66±11.71	0.04

Table 3. Collected points of the questions groups according to cardiology subspecialties

	Electrophysiologist (pts)	Invasive Cardiologist (pts)	Imaging Cardiologist (pts)	Clinic Cardiologist (pts)	p
Diagnosis	53±31.72	45.58±25.36	67.85±18.89	35±26.87	0.106
Treatment	55.33±16.47	50±20.41	35.71±11.5	41.66±18	0.037
Anticoagulation	66±13.15	63.23±11.04	72.61±13.36	52.5±14.19	0.012
Anticoagulation Score	67.2±19.89	60±21.21	71.42±19.51	56±20.65	0.302
Total	61.92±12.12	57.08±7.29	63.49±7.83	48.14±11.44	0.005

DISCUSSION

Atrial fibrillation is a very important disease as it has extensive morbidity and mortality. Therefore, AF diagnosis, treatment and guideline understanding are very significant for physicians. In this study, we compared cardiologists' subspecialty, academic title and guideline first reading time interval. In a general perspective, there were no statistically significant differences between groups. However, there are some significant issues that should be mentioned.

AF is a rhythm disorder and generally seen as an electrophysiologist's field of interest. Most AF studies have been conducted by electrophysiologists so far (6-8). However, in clinical practice, all of the physicians come across with AF frequently, so management of AF is crucial for all. In this study, there was only a statistically significance between electrophysiologists and clinical cardiologists according to total questions. This

was attributed to low academic level among clinical cardiologists because increasing academic level come across with much more reading. In addition, subheadings of the guideline were considered, and there was no statistically significant difference between groups. In-depth understanding among a wide spectrum of physicians is a good situation; however, all subspecialties' understanding of AF should be increased in the next generation guidelines.

Table 4. Collected points of the questions groups according to the first reading time interval for guidelines after published

	0-1 month (pts)	1-3 months (pts)	3-6 months (pts)	6-12 months (pts)	>12 months (pts)	p
Diagnosis	61.84±26.83	52±27.87	35.71±19.66	30±27.38	16.66±28.86	0.017
Treatment	52.63±17.97	44.66±17.82	50±21.51	63.33±13.94	38.88±19.24	0.193
Anticoagulation	68.42±12.9	64.66±15.07	59.52±7.49	56.66±9.12	47.22±9.62	0.064
Anticoagulation Score	73.68±16.4	60.8±16.81	57.14±31.47	64±21.9	40±20	0.039
Total	64.91±11.2	57.62±9.8	53.43±8.51	55.55±7.4	39.5±9.32	0.001

The academic level is another significant determinant for guideline knowledge. According to all questions groups, there was no statistically significant difference between academic titles as collected points. However, assistants had lower points than others. On the other hand, associated professors and professors had higher points. This can be explained by two situations. Newly published guidelines build on previous ones. Therefore, reading the previous guidelines makes it easier to understand the new ones. Secondly, clinical practice helps physicians to understand medical knowledge easily. Hence, the longer you work in a clinic, the better you understand what you read.

2020 ESC AF guideline is the longest guideline ever published in the history of ESC (Main text is the page between eight and 84) (5). In this study, physicians collected 58.3 points according to total questions. In addition, the diagnosis, anticoagulation scores, anticoagulation and treatment parts contain 16, 4, 7 and 19 pages, respectively. In this study, all physicians' collected points were 49.5, 63.7, 63.7 and 49.1 for diagnosis, anticoagulation scores, anticoagulation and treatment groups, respectively. As seen, there was a negative correlation between text length and success points. In a previous study, researchers underlined that text length affects the understanding of English language learners (9). Thus, giving spot data and a bit shortening of next guidelines may be appropriate for well understanding as all physicians' native language is not English worldwide.

In this questionnaire, three additional subjective questions were asked to participants. The first question was, 'Is there any additional parameters or dosage measurements necessity for new oral anticoagulants (NOAC)?' Anti-Xa activity and diluted thrombin time show NOAC's activity indirect-

ly (10). This question was prepared according to a practical guide (11). More than half of the participants agreed to the necessity of additional measurements (55.9%). There was an interesting comparison between an electrophysiologist and an invasive cardiologist. Most of the electrophysiologists did not agree with this question (64%). On the other hand, invasive cardiologists thought that there was a necessity for additional measurements (94.1%), and there was a statistically significant difference. The second question was about the physician's approach if the thrombus persists in the left atrial appendix (LAA) after three weeks of oral anticoagulation (OAC) treatment. Most of the participants (81.4%) delay the cardioversion or ablation procedures and then reconsider again later. However, there was no consensus among participants on this situation. The third question was about the comparison of rhythm and rate control for primary end-points. In the literature, there was no consensus on this issue. Marrouche et al. found that catheter ablation offers a mortality benefit against medical therapy for heart failure patients; however, Kong et al. have claimed that there is no mortality benefit for rhythm control against rate control among diastolic heart failure patients (12, 13). In this study, most participants have thought that subtypes of AF affect the treatment strategy and primary end-points would be better in favor of rhythm control if AF subtypes were considered (64.4%). In addition, there was no statistically significant difference among cardiology subspecialties and academic title for this question ($p=0.127$, $p=0.935$, respectively, one-way ANOVA). In the light of these three questions, next-generation AF guidelines should comprise these issues to prevent conflict among physicians.

In conclusion, the 2020 ESC AF guideline is well understood among all types of cardiology specialists. There was no statistically significant difference among cardiology subspecialties and academic titles. However, as AF is one of the most significant diseases in cardiology, general understanding should be increased. In addition, in the next guidelines, some issues should be clarified that are mentioned in this study as subjective questions.

Limitations

This study has limitations that should be considered. Firstly, 59 cardiology specialists participated in this questionnaire. In further studies, more participants should be included. Secondly, this study only takes place in Turkey, and multinational studies may provide more significant results. Thirdly, ESC 2020 AF guideline was written in the English language, so understanding relies on participants' English level. In this study, participants' English level was unknown, and in further studies, an objective English level meter among participants may be added. Finally, one cardiology specialist prepared this questionnaire. In further studies, a cardiology specialist council may prepare the questionnaire,

which can provide us with more reliable results.

ACKNOWLEDGEMENT

Peer-Review

Externally Peer Reviewed

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Financial Support

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Ethical Declaration

Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study and no ethical approval is need for this study.

REFERENCES

- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1999;131(7):492-501. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003>
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>
- Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(11):1371-92. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.08.026>
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstro C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2020. 1;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(13):1261-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
- Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schlüter M, et al. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2019;12(12):e007731. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007731>
- Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2012;367(17):1587-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113566>
- Far M-T. The effects of text type, text length and text difficulty on vocabulary retention through glossing. *The Journal of Language Learning and Teaching*. 2016;6(1):90-104
- Nowak H, Unterberg M. (Oral Anticoagulants: Management of Elective and Emergency Surgery). *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 2018;53(7-08):543-50. <https://doi.org/10.1055/s-0043-111006>
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):417-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
- Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, Califf RM, Blazing MA, Al-Khatib SM. Is rhythm-control superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2010;15(3):209-17. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2010.00365.x>



Evaluation of Time in Therapeutic Range in Patients with Cerebrovascular Disease Receiving Treatment with Warfarin

© Neslihan Eşkut¹, © Pınar Tamer¹, © Özge Yılmaz Küsbeci², © Ceyla Ataç¹, © İpek İnci¹

¹ M.D. Spec., University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Neurology, İzmir Turkey

² Prof. Dr., İzmir Economy University Medical Park Hospital, Department of Neurology, İzmir, Turkey.

Öz

Varfarin Tedavisi Alan Serebrovasküler Hastalığı Olan Hastalarda Terapötik Aralıkta Olma Oranlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Varfarin tedavisinin etkinliği, Terapötik Aralıkta Olma Zamanı (TTR) ile doğrudan ilişkilidir. Bu çalışmada, inme polikliniğinde izlenen varfarin kullanan hastalarda etkinlik ve hedefe ulaşma oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: İnme polikliniğinde izlenen, varfarin kullanan 103 hasta, retrospektif olarak değerlendirildi. Varfarin kullanım süreleri, ve endikasyonlarıyla trombotik veya hemorajik komplikasyonları kaydedildi. Hedef INR değeri mekanik kapaklı hastalarda 3.0-3.5, diğer endikasyonlar için 2.0-3.0 arasında belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 47'si erkek 56'sı kadın olmak üzere, ortalama yaşları 67.14 ± 14.19 olan 103 hasta dahil edildi. Varfarin kullanım endikasyonları sırasıyla hastaların %61,6'sında non-valvular atrial fibrilasyon, %12.62'sinde eko kardiyografide (EKO) akinetik/hipokinetik alan, %8.74'ünde trombofili, %3.88'inde metalik protez kapak, %6.79'unda sık geçici iskemik ataklar, %5.82'sinde atrial fibrilasyonla birlikte EKO'da hipokinetik alan ve % 0.87'sinde vertebral arter diseksiyonuydu. Hastaların %46.8'inin iyi kontrolde olduğu, ortalama TTR'nin %64.09 olduğu saptandı; ayrıca, TTR %36.8'inde %100 idi. İkisinde intraserebral kanama olan 10 hastada (%9.70) minör/majör hemorajik olay kaydedildi.

Sonuç: Bu çalışmada saptanan ortalama TTR değeri, ülkemizde bildirilen orandan oldukça yüksektir. Çalışma bulgularımız, yakın izlemin inmeli hastalarda çok önemli ve hayati olduğunu göstermektedir. Varfarin kullanan inme hastalarının düzenli takibinin ve hastaları bilgilendirmenin optimal antikoagülasyon sağlanmasına ve komplikasyonları önlemeye yardımcı olacağına kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Varfarin, İskemik Serebrovasküler Hastalık, Antikoagülasyon, Etkinlik

Abstract

Evaluation of Time in Therapeutic Range in Patients with Cerebrovascular Disease Receiving Treatment with Warfarin

Objective: The efficacy of warfarin therapy correlates with the Time in Therapeutic Range (TTR). This study aimed to investigate the efficacy and target achievement rates in patients using warfarin who were followed up in stroke outpatient clinics.

Methods: In this study, 103 patients who had been under warfarin treatment were retrospectively evaluated. Duration and indications for warfarin use, thrombotic or hemorrhagic complications were recorded. Target INR value was 3.0-3.5 in patients with mechanical valves and 2.0-3.0 in those using warfarin for other indications.

Results: In this study, 103 patients with a mean age of 67.14 ± 14.19 , 47 men and 56 women, were included. Indications for warfarin use, respectively, were non-valvular atrial fibrillation (AF) in 61.6% of the patients, akinetic/hypokinetic segment on echocardiography (ECHO) in 12.62%, thrombophilia in 8.74%, metallic prosthetic valve in 3.88%, frequent transient ischemic attacks in 6.79%, a hypokinetic segment on ECHO with atrial fibrillation in 5.82% and vertebral artery dissection in 0.87%. 46.8% of the patients were determined to be in good control, with a mean TTR of 64.09%; also, TTR was 100% in 36.8% of them. Minor/major hemorrhagic event was noted in 10 patients (9.70%), two of whom had an intracerebral hemorrhage.

Conclusion: The mean TTR value detected in this study is considerably higher than the rate reported in our country. Findings of this study suggest that close monitoring is paramount of importance and vital in patients with stroke. Regular monitoring of stroke patients using warfarin will be beneficial in terms of informing patients, providing optimal anticoagulation and preventing complications.

Keywords: Warfarin, Ischemic Cerebrovascular Disease, Anticoagulation, Efficacy

Nasıl Atf Yapmalı / How to Cite: Eşkut N, Tamer P, Küsbeci ÖY, Ataç C, İnci İ. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Cerebrovascular Disease Receiving Treatment with Warfarin. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):88-93. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.937769>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: M.D. Spec., Neslihan Eşkut

Email: nespur@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1882-8992

Geliş/Received: 21 Mayıs 2021

Kabul/Accepted: 28 Haziran 2021

INTRODUCTION

Ischemic stroke is one of the diseases that may cause high mortality and morbidity worldwide. In the acute phase of stroke, appropriate treatment can be determined for secondary prevention by revealing etiological reasons (1). Cardioembolic strokes (CE) have accounted for approximately 20-40% of all strokes, with arterial dissections being one of the common etiological causes in young stroke patients (2, 3). In the medical treatment of arterial dissection, in which impairment of arterial wall integrity, intramural thrombus development causes transient ischemic attack or ischemic cerebrovascular disease, anticoagulation has been among the treatment options despite no consensus exists (4). Although cerebral venous thrombosis (CVT) is a rare cause of stroke, it should definitely be considered in young stroke etiology (5). Etiological factors should be investigated in detail in patients diagnosed with SVT. In the presence of prothrombotic genetic features that predispose to recurrent CVT, long-term anticoagulation should ideally be planned (6).

Warfarin is widely used in primary and secondary prevention from thromboembolic events. Warfarin, a vitamin K antagonist, has a narrow therapeutic window (7). Regular monitoring is required for warfarin users due to the high prevalence of drug-drug interactions, interaction with food and alcohol, liver cytochrome p450 enzyme, and pharmacokinetic-pharmacodynamic properties may differ individually (8-10).

In patients scheduled for anticoagulation, it is also essential to use and follow up at the appropriate dose as choosing the right treatment. Safe and effective use of warfarin without standard dosing can be provided by monitoring the 'International Normalized Ratio (INR)' value. Exceeding target INR value may lead to hemorrhagic complications; not being reached may lead to thromboembolic complications (11,12). 'Time in therapeutic range' (TTR), a relatively new concept, which expresses the quality of anticoagulation, denotes the percentage of residence time at the target INR value of patients using warfarin (11,13).

This study aimed to investigate TTR in patients receiving warfarin therapy for different reasons, followed in our stroke outpatient clinic, and to assess their complications during follow-up.

METHOD

This retrospective study included 103 patients aged 18 and over who had been under warfarin treatment. Patients who had at least five INR measurements, followed up in stroke outpatient clinic at the University of Health Sciences, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, between March 2017 and August 2017 evaluated. A total of 13 patients who had been using warfarin for less than three months, who had

less than five INR measurements between the specified dates, whose warfarin treatment was temporarily discontinued due to tooth extraction and operation preparation, were excluded. Those with INR measurement intervals less than one week were also excluded not to cause TTR calculation errors. Demographic data, duration of warfarin use, comorbid diseases, indications for warfarin use, drugs that patients used alongside warfarin, and thrombotic or hemorrhagic complications were scanned from the hospital information system and patient files and recorded; then statistically analyzed. HAS-BLED (Hypertension, abnormal kidney/liver function, stroke, bleeding history, labile INR, advanced age [> 65], and concomitant drug use) score was computed to determine the risk of bleeding, particularly minor/major bleeding complications. The distribution of HAS-BLED scoring, ranging from 1 to 5, among patients with or without minor/major bleeding was evaluated. Target INR value was identified between 3.0-3.5 in patients with mechanical valves and 2.0-3.0 in those using warfarin for other indications. TTR was calculated using the Rosendaal method (13). According to the TTR; subjects were classified as in poor (if TTR < 50), moderate (if TTR $\%50-70$), and good (if TTR > 70) anticoagulation control.

Table 1. Demographic characteristics and comorbid diseases of the study patients

	mean \pm SD	minimum-maximum
Age (years)	67.14 \pm 14.19	18-90
	median	minimum-maximum
Duration of warfarin use (years)	34.48	3-240
	n	%
Female/Male	56/47	54,37/ 45,63
Hypertension	51	45.91
Diabetes mellitus	22	21.35
Hyperlipidemia	23	22.33
Congestive heart failure	9	8.73
Coronary artery disease	17	16.50
History of stroke/TIA	11	10.67

TIA: Transient ischemic attack

Statistical analysis

Statistical analysis of obtained data was performed using the SPSS 21.0 package program (IBM Corp.; Armonk, NY, USA). Continuous variables that fit the normal distribution were

specified as the mean \pm standard deviation and continuous variables that did not conform to the normal distribution as the median (min-max). Categorical variables were expressed as percentages.

Table 2. Distribution of indications for study patients' warfarin use

Disease as a cause of indication	n	%
Non-valvular AF only	63	61.16
Isolated akinesia/hypokinesia in the left ventricle	13	12.62
Akinesia/hypokinesia in the left ventricle + non-valvular AF	7	6.79
Transient ischemic attack	7	6.79
Prosthetic valve disease	4	3.88
Genetic prothrombotic risk factor	9	8.74
Intraatrial thrombus	1	0.97
Vertebral artery dissection	1	0.97
AF: atrial fibrillation		

RESULT

In this study, 103 patients, 47 men and 56 women, were included. The mean age of the patients was 67.14 ± 14.19 . The median duration of warfarin use was 30 (min-max: 3-240) months. The most common comorbid diseases of the patients were hypertension (45.91%) and diabetes mellitus (DM) (21.35%). The demographic characteristics and comorbid diseases of the study patients are given in Table 1.

Indications for warfarin use, respectively, were non-valvular atrial fibrillation (AF) in 61.6% of the subjects, akinetic/hypokinetic segment on echocardiography (ECHO) in 12.62%, thrombophilia, in 8.74%, metallic prosthetic valve in 3.88%, frequent transient ischemic attacks in 6.79%, and a hypokinetic segment on ECHO with atrial fibrillation in %5.82. Vertebral artery dissection was detected only in one patient (Table 2). The distribution of indications for study patients' warfarin use is presented in Table 2.

Considering TTR, 46.8% of the patients were in good control, 33% in moderate, and 20.38% were in poor control, with a mean TTR of 64.09%. Also, TTR was 100% and >70 in 36.8% and 55.3% of the subjects, respectively. No recurrent thrombotic or thromboembolic event was observed during follow-up. Minor/major hemorrhagic event was noted in 10 patients (9.70%), two of whom had an intracerebral hemorrhage (Table 3). The HAS-BLED score was 3 and above in 55.33% of the patients. Table 3 presents the distribution of HAS-BLED scoring (ranging from 1 to 5) among patients with and without minor/major bleeding complications.

Only four patients had no comorbidity or use of drugs other than warfarin. ARB/ACE inhibitör (n:37 (35.9%)) was the most commonly used drug other than warfarin, followed by statin (n:28 (27.18%)), beta-blocker (n:28 (27.18%)), and calcium channel blocker (n:21 (20.38%)) (Table 4). The distribution of drugs that patients used alongside warfarin is shown in Table 4.

Table 3. Distribution of HAS-BLED scoring among patients

HAS-BLED SCORE	Patients with minor/major bleeding complications		Patients without minor/major bleeding complications	
	n	%	n	%
1	0	0.0	21	22.8
2	2	20.0	22	23.9
3	4	40.0	34	37.0
4	4	40.0	12	13.0
5	0	0.0	3	3.3

HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio

DISCUSSION

People with CE stroke constitute the majority of the patients who have been followed up in the stroke clinic and using warfarin. The cardioembolic ischemic stroke has been reported to develop secondary to 50% AF, 20% cardiac thrombus, and 15% valvular diseases (2). Cardiac etiologies are categorized in terms of embolism recurrence as low, medium, and high risk. AF/Atrial flutter, left atrial/ventricular thrombus, congestive heart failure, prosthetic valve presence, and chronic myocardial infarction, along with ejection fraction below 28%, carries a high CE risk (1,14). In the present study, the patients most frequently evaluated in the high CE risk group were patients with non-valvular AF (61.6%), followed by those with akinetic hypokinetic segment secondary to myocardial infarction (12.62%). The others were ranked as follows: those with AF and hypokinetic segment (6.79%), intraatrial thrombus (0.97%), and mechanical heart valve (3.88%). Other warfarin indications of this study were the presence of previous CVT and underlying genetic prothrombotic factors in 10 patients, of whom prothrombin C mutation was detected

in three patients, prothrombin S deficiency in three patients, and homozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation in four patients. Besides, one patient's reason for using warfarin was vertebral artery dissection.

With TTR, which has been used to show the percentage of time residence within the targeted INR range, anticoagulation control gets revised (15). In this formula, it has been assumed that INR varies linearly between measurements; also, INR values are interpolated on the days between measurements (13). Evaluating TTR allows physicians to predict warfarin therapy's success because TTR is a crucial determinant of warfarin efficacy and safety (16). Farsat et al.'s study revealed that the mean TTR was calculated as 54.9%, and 37.3% of the patients were in good warfarin control, 24.6% in intermediate, and 38.1% in poor control (15). With the launch of new oral anticoagulants in recent years, extensive controlled clinical trials investigating optimal anticoagulation efficacy have been performed. The mean TTR was reported as 55.2% (63% in Northern Europe, 64% in North America) in the ROCKET-AF study, 66% in the ARISTOTLE study (17,18). In a study in which 6250 patients from four European countries were evaluated, the rate of patients using warfarin to be in good control was reported as 47.8%, 44.2%, 46.1% ve 65.4% for patient groups of France, Germany, Italy, and the UK, respectively (19). Although the proportion of our patients in good control is below the UK patient group's values emphasized in the study mentioned above, it is similar to that in other countries. Also, It is important to note that the mean TTR in this study is higher than that in Farsad et al.'s study, while it is close to ROCKET-AF Northern Europe, North America values (15,17-19).

The most comprehensive study conducted in Turkey, the VARFARIN-TR study, where 4987 patients from 42 centers and 24 cities were included, showed for the first time that the mean TTR was statistically significantly different between geographical regions, and this difference was an independent risk factor for TTR. Besides, while the mean TTR was reported to be 49.5%, it appeared to be higher in the Aegean and Marmara regions than other regions (54.99% and 54.65%) (20). In this study from a tertiary level hospital in Izmir, we see that the mean TTR tends to be higher than that of the geographical regions in the VARFARIN-TR study and is similar to the Aegean region mean. Despite the widespread use of warfarin, prior publications have also pointed out that time passing in the effective interval between countries and regions is significantly different (17,21,22). Again, in the WATER (Warfarin in Therapeutic Range) study from Turkey, the mean TTR was expressed as being low (41.3%) (23). Emphasizing that hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure, and smoking were associated with low TTR, the Warfarin-TR study suggested that the drugs used in these diseases might affect

TTR. Based on this, the high rates of these diseases in Turkish society and patients who do not know enough about warfarin therapy have been thought to cause low TTR (20). In this study, all patients except four had comorbid diseases and drugs they used alongside warfarin (Table 4).

In contrast, Karaçağlar et al.'s study in 202 patients with non-valvular AF, who used warfarin, concluded TTR as 83.5%, considerably higher than other studies (24). Evaluating patients' one-year INR follow-up in their studies, Kılıç et al. also revealed significantly higher TTR in patients who were followed up in stroke outpatient clinic than in those followed up in a general outpatient clinic. It is more tempting to consider that providing follow-up of INR in private branch outpatient clinics by individual physicians brings the advantages of more frequent reminders about drug-food interaction, and fewer missed INR controls and closer monitoring of disease status (21).

There is also a fine line in patients using warfarin, with a narrow therapeutic window, between bleeding-related complications and stroke risk (20). Low TTR, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, high bleeding risk score, and combined use of warfarin and acetylsalicylic acid have been established to be associated with both minor and major hemorrhagic complications (20,21). While no recurrent ischemic thrombotic event was found in this study, complications, such as intracerebral bleeding in two patients and nose bleed, bleeding gums and hematuria in eight patients were observed. Eight of these ten patients had a HAS-BLED score of $\geq 3,6$ had low TTR ($<50\%$); one of the two patients who developed intracerebral bleeding was using warfarin acetylsalicylic acid in combination.

This study evaluated patients' anticoagulation efficacy using warfarin followed up in our stroke outpatient clinic; the mean TTR was 64.09%; TTR was 100% in about one in three patients. On the other hand, TTR $<50\%$ showed patients were in poor control and determined in 20.38% of patients. Therefore, other drugs they were using, which can affect the INR value of them determined to be under poor control, were revised. Two patients' antiepileptic treatment, of whom were with concomitant use of liver enzyme-inducing antiepileptic drugs, were modified. Five patients were consulted with a cardiologist in the follow-up, and their treatments changed with new oral anticoagulant drugs. Considering all these findings, education of patients and their relatives, review of drugs used in addition to warfarin, and regular follow-up of patients are essential in providing more effective and successful anticoagulation. Moreover, based on previously published literature, it has been shown that there is an inverse correlation between higher TTR values and ischemic complications and mortality (25,26).

Our single-center study's main limitations, where we evaluated the treatment efficacy with TTR in patients with ischemic cerebrovascular disease using warfarin due to different etiologies, are the small number of patients included in the retrospective setup of this research.

Table 4. Distribution of drugs that patients used alongside warfarin

Drug	n	%
ARB/ACE inhibitor	37	35.9
Antidiabetic therapy	16	15.53
Calcium channel blocker	21	20.38
Beta-blocker	28	27.18
Statin	28	27.18
Diuretic	9	8.73
Digoxin	2	1.94
Antiaggregant treatment	5	4.85

ARB: Angiotensin receptor blocker; ACE inhibitor: Angiotensin-converting enzyme inhibitor

CONCLUSIONS

The mean TTR higher than most of the study results that emerged from various publications in our country has revealed the significance of regular outpatient clinic follow-up, patient compliance, and the importance of informing patients and their relatives about treatment. We believe that measuring the level of knowledge and correcting the deficiencies during the follow-up of patients using warfarin will help provide optimal anticoagulation. In this context, the findings obtained in this study suggest that TTR assessment can be a predictor for physicians. However, we should note that these results should be interpreted with caution and enlightened with further studies, shedding light on this topic.

ACKNOWLEDGEMENT

Peer-Review

Externally Peer Reviewed

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Financial Support

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from University of Health Sciences, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital. Clinical Research Ethical Committee with date 27/11/2020 and number 09, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

REFERENCES

1. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al.; AHA; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2006;37(2):577-617. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000199147.30016.74>.
2. Palacio S, Hart RG. Neurologic manifestations of cardiogenic embolism: an update. *Neurol Clin*. 2002;20(1):179-193, vii. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(03\)00058-6](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(03)00058-6).
3. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med*. 1994;330(6):393-397. <https://doi.org/10.1056/NEJM199402103300604>.
4. Kasner SE. CADISS: a feasibility trial that answered its question. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):342-343. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70271-6).
5. Ferro JM, Canhã P, Bousser MG, et al; ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke*. 2005;36(9):1927-1932. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177894.05495.54>.
6. Ferro JM, Canhã P, Stam J, et al; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35(3):664-670. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000117571.76197.26>.
7. Natarajan S, Ponde CK, Rajani RM, et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genetic variations on warfarin dose requirements in Indian patients. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1375-1382. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71496-8](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71496-8).
8. Joffe HV, Xu R, Johnson FB, et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost*. 2004;91(6):1123-1128. <https://doi.org/10.1160/TH04-02-0083>.
9. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095-1106. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1095>.
10. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):160S-198S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0670>. P
11. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Res Notes*. 2014;7:891. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-891>.
12. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2006;117(5):493-499. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.11.025>.

13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-9.
14. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*;24(1):35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
15. Farsad BF, Abbasinazari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran, Iran: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):FC04-FC06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21955.8457>.
16. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;15(3):213-216. <https://doi.org/10.1023/B:THRO.0000011377.78585.63>.
17. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al; ROCKET AF Investigators. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e000067. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000067>.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
19. Cotté FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther.* 2014;36(9):1160-1168. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.016>.
20. Çelik A, İzci S, Kobat MA, et al; WARFARIN-TR Study Collaborates. The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(8):595-600. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2015.6474>.
21. Kılıç S, Çelik A, Çakmak HA, et al. The Time in Therapeutic Range and Bleeding Complications of Warfarin in Different Geographic Regions of Turkey: A Subgroup Analysis of WARFARIN-TR Study. *Balkan Med J.* 2017;34(4):349-355. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2016.1617>.
22. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21(1):73-77. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-5580-y>.
23. Ertaş F, Kaya H, Kaya Z, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter AFTER study. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(2):99-104. <https://doi.org/10.5543/tkda.2013.18488>.
24. Karaçaglar E, Atar I, Yetiş B, et al. Atrial fibrilasyon hastalarında emboli risk faktörleri sıklığı ve emboli önleyici tedavilerin uygunluğunun araştırılması: Tek üçüncül bir merkez deneyimi. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12(5):384-90. <https://doi.org/10.5152/akd.2012.123>.
25. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008 ;1(2):84-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185>.
26. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-2037. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000>.



Retrospective Analysis and Literature Review of Acute Tubulointerstitial Nephritis Cases Linked to Energy Drinks

© Mehtap Çelakıl¹, © Aysel Taktak²

¹ M.D. Spec., Hatay Training and Research Hospital, Pediatric Nephrology, Hatay, Turkey

² M.D. Spec., Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Pediatric Nephrology, Hatay, Turkey

Öz

Enerji İçeceklerine Bağlı Akut Tubulointerstisyel Nefrit Vakalarının Retrospektif Analizi ve Literatür Taraması

Amaç: Akut tubulointerstisyel nefrit (aTIN), çocuklarda akut böbrek hasarının nadir bir nedenidir. Enerji içeceklerinin bilinçsiz kullanımına bağlı vakaların görülme sıklığı son yıllarda artmıştır. Bu çalışmada ATN tanısı alan tüm hastalarımız ile birlikte enerji içeceğine bağlı aTIN'li hastaları detaylı olarak incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada çocuk nefroloji kliniğinde izlenen akut tubulointerstisyel nefrit (aTIN) hastalarının dosyaları geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Çalışmaya 32 hasta dahil edildi (K/E: 22/10). Ortalama yaş $12 \pm 4,3$ yıl (9-17) idi. Etiyolojide en sık nedenler ilaçlar (18; % 56,2), enerji içecekleri (9; % 28,1) idi. En sık görülen başvuru semptomları kusma (%84,3), yorgunluk (% 68,7), hipertansiyon (% 56,2), karın ağrısı (%40,6), eklem ağrısı (%34,3), ateş (%31,2) idi. Etken madde alımı ile semptomların başlangıcı arasındaki ortalama süre $9 \pm 4,1$ gündü.

Sonuç: Enerji içeceği kullanımının son yıllarda aTIN nedenleri arasında yer alması önemli bir sağlık sorunudur. Akut böbrek hasarı ile başlayan ve KBH ile sonuçlanan ciddi yan etki profili nedeniyle özellikle genç hastaların anamnezinde mutlaka sorgulanması gereken bir nedendir.

Anahtar Kelimeler: Akut Tubulointerstisyel Nefrit, Enerji İçeceği, Prognoz

Abstract

Retrospective Analysis and Literature Review of Acute Tubulointerstitial Nephritis Cases Linked to Energy Drinks

Objective: Acute tubulointerstitial nephritis (aTIN) is a rare cause of acute renal injury in children. The incidence of cases linked to insensible use of energy drinks has increased in recent years. In this study, we aimed to examine patients with aTIN connected to energy drink in detail in our own patients.

Methods: In this study, the files of patients with acute tubulointerstitial nephritis (aTIN) in the pediatric nephrology clinic were retrospectively screened.

Results: 32 patients were included in the study (F/M: 22/10). Mean age was 12 ± 4.3 years (9-17). The most common causes in etiology were drugs (18; 56.2%) and energy drinks (9; 28.1%). The most common attendance symptoms were vomiting (84.3%), fatigue (68.7%), hypertension (56.2%), abdominal pain (40.6%), joint pain (34.3%), fever (31.2%). The mean duration from onset of symptoms to first attendance at hospital was 3.8 ± 2.1 days, with the mean duration between first intake of causative agent to onset of symptoms 9 ± 4.1 days.

Conclusion: The inclusion of energy drink use among candidates for causes of aTIN in recent years is an important health problem. Due to serious side effect profile beginning with acute kidney injury and resulting in CKD, it is a cause that should definitely be questioned in the anamnesis of young patients especially.

Keywords: Acute Tubulointerstitial Nephritis, Energy Drinks, Prognosis

Nasıl Atıf Yapmalı / How to Cite: Çelakıl M, Taktak A. Retrospective Analysis and Literature Review of Acute Tubulointerstitial Nephritis Cases Linked to Energy Drinks. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):94-99. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.941866>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Uzm. Dr., Mehtap Çelakıl

Email: mehtapcelakil@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-5354-1455

Geliş/Received: 24 Mayıs 2021

Kabul/Accepted: 7 Temmuz 2021

INTRODUCTION

Acute tubulointerstitial nephritis (aTIN) is a rare cause of acute renal injury in the childhood period in the world in general and may display geographical differences in frequency (1,2). In Turkey, it is encountered as a common cause of acute renal injury (3). With similar clinic and treatment to acute tubular necrosis and with differentiation in pathological diagnosis, both diseases are mostly mentioned under the same heading. Diagnosis of these patients attending with acute renal injury is generally placed with clinical findings, and improvement is possible with symptomatic treatment. As a result, it is among rarely encountered causes (1-3%) in biopsy series (4,5,6). The most common causes are drugs, infections and autoimmune diseases, while the incidence of cases linked to insensible use of energy drinks has increased in recent years (7). Though there are many studies researching the effects of energy drinks on the kidneys, the number of studies with large case series are very few. In this study, we aimed to contribute to the literature by performing retrospective analysis of 32 patients presenting our clinic due to acute renal injury monitored for aTIN after other causes were excluded and presenting data in detail for 9 cases developing aTIN linked to energy drinks.

MATERIALS AND METHODS

In this study, the files of patients with acute tubulointerstitial nephritis (aTIN) between 2019 September and March 2021 in the pediatric nephrology clinic of Hatay State Hospital were retrospectively screened. Necessary ethic permission was granted by Mustafa Kemal University ethics committee. The study included a total of 32 patients after exclusion of patients with comorbid glomerular disease, nephrotic syndrome, tubulopathy, and vasculitis diagnosis. Patients had symptoms on attendance (fever, abdominal pain, vomiting, blurred vision, arthralgia, skin rash, headache, hypertension), sociodemographic characteristics (age, sex, educational status, history of intermarriage between parents), clinical-laboratory data (eosinophilia, creatinine, electrolytes, full urine test, microalbumin/creatinine levels in urine, eGFR levels, renal biopsy results if present, whether steroid treatment was administered or not) and final status recorded. The GFR value was calculated according to the Schwartz formula. Eosinophilia was accepted as above $5 \times 10^9/L$. Protein excretion above $4 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ in 24-hour urine was assessed as proteinuria. For those who could not have urine collected, spot urine protein/creatinine ratio was assessed. Values above 0.5 mg/mg for those under 2 years and above 0.2 mg/mg for those older than 2 years was defined as proteinuria and microalbuminuria was defined as $30\text{-}300 \text{ mg/g}$. Acute tubulointerstitial nephritis diagnosis was placed clinically. Renal biopsy was performed for 2 patients attending due to acute renal injury with no etiology found. Nine patients with history of energy

drink intake with various doses and frequencies within the last 3 months before attendance were assessed in detail. Data for all patients are presented retrospectively.

Table 1: Sociodemographic-clinical features of patients with aTIN diagnosis

Characteristics	Value (n)	%
Age (year \pm SD)	12 \pm 4.3(9-17)	
Gender(female/male)	22/10(2.2)	
Etiology	(n)	(%)
Drugs	18	56.2
Energy drinks	9	28.1
Idiopathic	3	9.3
TINU	2	6.2
Attendance symptoms	(n)	(%)
Vomiting	27	68.7
Fatigue	22	56.2
Hypertension	18	40.6
Abdominal pain	13	34.3
Arthralgia	11	31.2
Fever	10	9.3
Skin rash	3	3.1
Eye pain	1	3.1
Oliguria-Anuria	1	68.7
Eosinophilia (n)(%)	2	6.2
Proteinuria (n)(%)	13	40
Microalbuminuria (n)(%)	24	75
Urinary ultrasonography		
Renal parenchymal disease(n)(%)	25	78.1
Increase in kidney size (n)(%)	19	59.3
Need for biopsy (n)(%)	3	9.3
Need for steroid(n)(%)	6	18.7
CKD (n)(%)	3	9.3
Acute hemodialysis(n)(%)	1	3.1
TINU:Tubulointerstitial nephritis and uveit ,CKD:chronic kidney disease		

Statistical analysis

Statistical analysis used the IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) program. Fit to normal distribution was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. As normal distribution was not present, numeric variables are given as median (25th-75th percentile). Categorical variables are given as frequency (percentage). Differences between groups were determined

with the Mann-Whitney U test as normal distribution was not present. For tests of two-way hypotheses, $p < 0.05$ was accepted as sufficient for statistical significance.

Table 2. Laboratory findings of aTIN patients

Value	Median	Range
Glucose(mg/dl)	89	72-160
Na(mmol/l)	134	131-139
K(mmol/l)	4.8	3.5-7.2
Creatinine(mg/dl)	2.9	1.6-6.8
e GFR (ml/dk/1.73m ²)	28	8-58

RESULTS

Among the 32 patients included in the study, the girl/boy ratio was 22/10(2.2). Mean age was 12 ± 4.3 years (9-17). The mean age of the 9 patients with energy drink consumption history was 15 ± 2.3 years, with male patient ratio significantly high (boy/girl: 7/2) ($p < 0.05$). The most common causes in etiology were drugs (18; 56.2%), energy drinks (9; 28.1%) and tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU) (6.2%) (Table 1). Three patients attended with unexplained acute renal injury and received acute interstitial nephritis diagnosis with biopsy. Among medications, the most common cause was nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) taken for analgesic purposes (66.6%). This was followed by antibiotics (27.7%). One patient developed aTIN 2 weeks after beginning a new antiepileptic. The mean duration from onset of symptoms to first attendance at hospital was 3.8 ± 2.1 days, with the mean duration between first intake of effective material to onset of symptoms 9 ± 4.1 days. Repeated consumption was noted in the group with energy drink intake history especially, this duration increased to 90 days for some patients. The most common attendance symptoms were vomiting in 27 (84.3%), fatigue (68.7%), hypertension (56.2%), abdominal pain (40.6%), joint pain (34.3%), fever (31.2%), skin rash (9.3%), and eye pain (3.1%). Mean creatinine at time of attendance was 2.9 mg/dl (1.6-6.8), while eGFR was 28 mL/min/1.73m² (8-58) (Table 2). One patient with vomiting, reduced urine amount and swelling of the eyes at attendance had history of 1-2 energy drinks per day for the last 3 months did not respond to symptomatic treatment and was taken for emergency hemodialysis. With no underlying comorbid disease, this patient is still monitored for stage 3 chronic kidney disease (CKD). Five patients with no response to symptomatic treatment and refractive proteinuria were administered 1-2 mg/kg/day dose of steroid treatment for 1 month. In 3 of these patients, creatinine values returned to normal after steroids, while 2 patients developed CKD. Of the 6 patients administered steroid treatment, 5 had aTIN due to energy drinks, while 1 patient had antibiotic use after tonsillitis. In total 3

patients developed CKD. In 2 of the 3 patients the etiology was energy drinks. Of the 2 patients with TINU diagnosis, 1 had high creatinine identified when tested in the eye clinic due to uveitis and was referred to the pediatric nephrology clinic. The other patient had uveitis identified on eye examination performed due to eye pain during attendance. Both patients were girls and renal functions returned to normal with symptomatic treatment while they received local steroid treatment for uveitis. All 18 patients with hypertension at time of diagnosis had proteinuria. Of these patients, 13 began antihypertensive treatment, while 5 patients had hypertension return to normal with symptomatic treatment (Table 3).

Table 3. Features of patients with aTIN linked to energy drink consumption

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gender	M	M	M	M	M	M	M	F	F
Age	13	14	17	16	16	15	15	15	14
At the time of attendance									
Creatinine(mg/dl)	4.3	6.8	2.1	1.8	3.9	4.1	2.6	3.2	1.6
GFR (ml/dk/1.73m ²)	16.3	8	36	39.6	17.4	17.6	26.3	20	40.7
Glucose(mg/dl)	115	154	98	102	160	107	98	128	112
K(mmol/l)	5.1	7.2	4.4	4.6	6.2	4.7	4.9	5.1	4.3
Hypertension	134	130	138	141	145	134	139	149	136
Proteinuria	+	+	+	-	+	+	-	+	-
Eosinophilia	+	+	+	-	+	+	-	+	-
GFR (ml/dk/1.73m ²)	+	-	-	-	+	-	-	+	-
First intake time to onset of symptoms (days)	12	90	6	4	45	30	14	10	7
Need for steroid	-	+	+	-	+	+	-	+	-
Acute dialysis	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Last visit CKD	-	+	-	-	+	-	-	-	-
CKD:chronic kidney disease									

Detailed sociodemographic and clinical investigation for the total of 9 patients with energy drink intake history is given in Table 3. Contrary to the other aTIN patients, the male sex was dominant in these nine patients (M:F: 7/2) ($P < 0.05$). Mean age was significantly higher compared to other aTIN patients (15 ± 2.3 years) ($p < 0.05$). All patients were second-

ary education-high school students. The duration between energy drink intake and attendance varied from 1 week to 3 months. One patient requiring acute dialysis had continuous consumption history of 1 drink/day for the last 3 months. With no amelioration of clinical-laboratory values with symptomatic treatment, acute hemodialysis began. After dialysis, follow-up for stage 3 CKD continues in the clinic. Patients with energy drink intake duration of >1 week had significantly high degrees of glucose elevation, hypertension and proteinuria on attendance ($p<0.05$). Two patients progressing to CKD had lower eGFR values at attendance compared to others. The reason for drinking energy drinks was to provide energy support during sports (44.4%), to stay awake during exam periods (33.3%) and curiosity (22.2%). Apart from 1 female patient attending with severe vomiting and fatigue 1 week after drinking an energy drink once, all patients had repeated consumption history. The blood glucose levels at attendance were higher in the group with energy drink intake (mean 121 mg/dl). When examined in terms of final examinations, 1 of the 9 patients has stage 3 CKD, and 1 has stage 2 CKD and are monitored under antihypertensive-antiproteinuric treatment. Of the 5 patients administered steroid treatment, 3 have normal GFR but continue on antiproteinuric treatment, while 2 have completed medical treatment and are followed without incident. The 4 patients improving with symptomatic treatment continue clinical follow-up without incident.

DISCUSSION

In this study we presented outcomes of 32 patients monitored for aTIN diagnosis. Accordingly, patients included in the study were mainly girls, at rates similar to the literature (1,3,4). For patients linked to energy drinks, the male sex was significantly higher (M/F: 7/2). Mean age was 12 ± 4.3 years (9-17) in the general patient group, while it was significantly higher in the aTIN cases linked to energy drinks. We can associate this result with the common use of energy drinks among adolescents. When examined in terms of aTIN causes, first place was medications (56.2%) followed by energy drinks (9%), different to the literature (8,9). None of our patients with aTIN diagnosis linked to energy drinks had additional medication use or other comorbid disease. The most common symptoms at attendance were vomiting and fatigue similar to the literature (10,11). The number of patients with hypertension was much higher than the literature (10,11). Among the 18 hypertensive patients, 6 had history of energy drink intake. Many studies have shown that energy drinks have side effects in terms of increasing heart rate and especially diastolic blood pressure (12,13). Though this effect is associated with caffeine in the content (80 mg in 240 mL), these are similar amounts to 1 cup of coffee daily(14). As a result, we cannot hold only caffeine responsible for side effects of these drinks on the kidney. Studies have shown that the basic performance-increasing and alertness-inducing effects of these drinks, with in-

creased stimulant effect due to taurine, glucose, ginseng and ginkgo biloba and B vitamin complexes in the content, come from caffeine (15). Similarly, use due to assisting weight loss linked to the thermogenic effects of caffeine is very common. In this study, of the 9 patients using energy drinks, 4 used it for energy support during sport and to assist weight loss, while 3 stated they used them to stay awake during exam periods. The easy access to these drinks among young people especially increases their exposure to health risks. Though there are many studies about these drinks in Turkey, when the literature is examined there is a very broad increasing side effect spectrum with long-term and recurrent use, especially. The most common of these are palpitations, feeling of being drunk, and increases in diastolic blood pressure and heart rate (16,17). The incidence of these side effects increases especially when taken with alcohol and may cause mortal health problems in the young population with highest levels of curiosity about alcohol (18). Though the 9 patients participating in this study had used these drinks alone without alcohol consumption history, they still were shown to cause permanent health problems. Though rare, a serious encephalopathy tableau linked to taurine is among side effects linked to these drinks (19). Many studies have proven that all these side effects are dose dependent (16,18,20). In our 2 patients developing CKD linked to energy drinks, intake durations were 2 months and 3 months respectively, which proves this data. Similarly, the eGFR values of these two patients were lower at admission compared to other patients. During admission of a female patient developing aTIN after drinking one can of energy drink, eGFR value was higher, the clinic progressed more mildly and she improved without incident. Though the low number of patients prevents generalization of data, we think it is significant in terms of contributing to the literature and providing ideas. There is a need for studies to be performed with higher patient numbers. The number of studies investigating the correlation of energy drinks with aTIN is so low as to be nonexistent. With increasing incidence in recent years and causing permanent kidney damage as seen in our patient outcomes, the need to limit the use of these drinks and to perform studies to increase awareness is obvious.

The glucose levels in our aTIN cases linked to energy drinks were higher on admission compared to other patients (mean 121 mg/dl). For patients developing aTIN linked to other causes, this value was significantly lower (mean glucose: 89). Glucose values were higher for patients with intake duration >1 month and in the 2 patients developing CKD on admission (154 mg/dl and 160 mg/dl). This leads to consideration that the effects of sweeteners included in the ingredients on insulin metabolism should not be ignored (12,14). None of the patients in our group were obese, though it should be remembered that obesity may cause high glucose values (21)

Similarly, steroid requirements, proteinuria and hypertension were more frequently observed clinical tableau on admission for patients with longer duration of intake. This supports the increase in the incidence of side effects in a dose-dependent manner (16,17,19).

In this study, we presented the general characteristics of our aTIN patients, observed with increasing frequency in the last 1 year. As 9 of our aTIN patients had energy drink intake history, we examined these patients from different aspects and investigated sociodemographic and clinical outcomes. Though performed with a limited number of patients, we think this will be significant to provide an idea for future studies.

CONCLUSION

In conclusion, the inclusion of energy drink use among candidates for causes of aTIN in recent years is an important health problem. Due to serious side effect profile beginning with acute kidney injury and resulting in CKD, it is a cause that should definitely be questioned in the anamnesis of young patients especially. The increasing use of energy drinks among young people especially and control of accessibility should be the most important duty of the state. Educating young people about this and increasing social awareness in terms of side effects of these drinks carries great importance.

ACKNOWLEDGEMENT

Peer-Review

Externally Peer Reviewed

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article..

Financial Support

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from Mustafa Kemal University Clinical Research Ethical Committee with date 24/09/2020 and number 02, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

REFERENCES

- Roy S, Awogbemi T, Holt RCL. Acute tubulointerstitial nephritis in children- a retrospective case series in a UK tertiary paediatric centre. *BMC Nephrol* 2020;14;21(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1681-7>
- Raghavan R, Eknayan G. Acute interstitial nephritis - a reappraisal and update. *Clin Nephrol* 2014;82(3):149-62. <https://doi.org/10.5414/CN10838>
- Taktak A, Uncu N, Acar B, Çaycı Ş, Ensari A, Gür G, Köksoy A, Çakar N Acute tubulointerstitial nephritis: a case series and long-term renal outcomes. *Turk J Pediatr.* 2015;57(6):566-571.
- Zajjari Y, Montasser D, Sobhi A, Aatif T, Azizi M, Alayoud A, El Kabbaj D. Acute interstitial nephritis in the military hospital of Morocco: Clinical features and renal outcomes. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(6):1407-1414.
- Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1051-7. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1915-9>
- Zhihui Li , Zhijuan Kang, Cuirong Duan, Tianhui Wu, Liang Zhang, Mai Xun, Yunfeng Ding, Yi Zhang, Yan Yin Clinical and pathological features of acute kidney injury in children *Ren Fail* 2014;36(7):1023-8. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.917452>
- Greene E, Oman K, Lefler M. Energy drink-induced acute kidney injury. *Ann Pharmacother.* 2014;48(10):1366-70. doi: 10.1177/106 <https://doi.org/10.1177/1060028014541997>
- Oikonomopoulou N, Martínez López AB, J Villaescusa JU, Molina MC, Laiseca, Daniel Nuñez LB, Olalla Álvarez Blanco OA Acute renal damage secondary to acute tubulointerstitial nephritis drug use. *Case report Rev Chil Pediatr* 2017;88(6):787-791. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000600787>
- Krishnan N, Perazella MA Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment..*Iran J Kidney Dis.* 2015;9(1):3-13.
- Kobayashi Y, Honda M, Yoshikawa N, Ito H. Acute tubulointerstitial nephritis in 21 Japanese children. *Clin Nephrol* 2000;54(3):191-7.
- Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M Acute tubulointerstitial nephritis in children and chronic kidney disease. *Arch Pediatr.* 2019;26(5):290-294. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.05.002>
- Nowak D, Gośliński M, Nowatkowska K. The Effect of Acute Consumption of Energy Drinks on Blood Pressure, Heart Rate and Blood Glucose in the Group of Young Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 19;15(3):544 <https://doi.org/10.3390/ijerph15030544>
- Ragsdale FR, Gronli TD, Batool N, Haight N, Mehaffey A, McMahon E, Nalli TW, Mannello CM, Sell CJ, McCann PJ , Kastello GM , Hooks T, Wilson T. Effect of Red Bull energy drink on cardiovascular and renal function *Amino Acids* 2010;38(4):1193-200. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0330-z>
- Rebholz CM, Young BA, Katz R, Tucker KL, Carithers TC, Norwood AF, Correa A. Patterns of Beverages Consumed and Risk of Incident Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;7;14(1):49-56. <https://doi.org/10.2215/CJN.06380518>

15. Paacock A, Martin FH, Carr A. Energy drink ingredients. Contribution of caffeine and taurine to performance outcomes. *Appetite*. 2013;64:1-4 <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.12.021>
16. Verdamen KA, Koma JW, Bleich SN. Trends in Energy Drink Consumption Among U.S. Adolescents and Adults, 2003-2016. *Am J Prev Med*. 2019;56(6):827-833. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.12.007>
17. Brenda M Malinauskas, Victor G Aeby, Reginald F Overton, Tracy Carpenter-Aeby, Kimberly Barber-Heidal A survey of energy drink consumption patterns among college students *Nutr J* 2007;31;6:35. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-35>
18. Kaminer Y. Problematic use of energy drinks by adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2010 ;19(3):643-50 <https://doi.org/10.1016/j.chc.2010.03.015>
19. A-X Bigard A-X. Risks of energy drinks in youths *Arch Pediatr* 2010 Nov;17(11):1625-31. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.08.001>
20. Tóth A , Soós R, Szovák E, Najbauer NM, Tényi D, Csábi G, Wilhelm M. Energy Drink Consumption, Depression, and Salutogenic Sense of Coherence Among Adolescents and Young Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17;17(4):1290. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041290>
21. Thombs DL, O'Mara RJ, Tsukamoto M, Rossheim ME et al. Event-level analyses of energy drink consumption and alcohol intoxication in bar patrons. *Addict Behav*. 2010;35:325-330 <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.11.004>



Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi

©Murat Güntel¹, © Alper Uysal²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

² Uzm. Dr., Hatay Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Hatay, Türkiye

Öz

Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi

Amaç: Elektrofizyolojik olarak desteklenen ve desteklenmeyen diyabetik periferik nöropati (DPN) hastalarının, kendi içerisinde ve kontrol grubu ile D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hatay Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvurmuş ve DPN tanısı almış hastalar elektrofizyolojik olarak patolojik bulgu saptanıp, saptanmamalarına göre iki gruba ayrıldı. Benzer yaş ve cinsiyette, kas ağrısı şikâyeti ile poliklinik başvurusu olan hastalar da kontrol grubunu oluşturdu ve gruplar D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldı. DPN alt grupları da kendi içerisinde HbA1c seviyeleri ve diyabet süreleri açısından kıyaslandı.

Bulgular: DPN grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Vitamin D düzeyleri, elektrofizyolojik olarak desteklenen DPN grubuna kıyasla, kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. DPN alt grupları kendi içerisinde karşılaştırıldığında elektrofizyolojik olarak desteklenen DPN grubunda, diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Düşük D vitamini seviyeleri diyabetik hastalarda nöropati gelişimini hızlandırabilir ve hastaların klinik durumlarını kötüleştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Periferik Nöropati, D Vitamini, Elektromiyografi

Abstract

Relationship Between Diabetic Peripheral Neuropathy and Vitamin D

Objective: We aimed to compare electrophysiologically supported and unsupported diabetic peripheral neuropathy (DPN) patients in terms of vitamin D levels within themselves and with the control group.

Methods: Patients who applied to Hatay State Hospital Physical Medicine and Rehabilitation Outpatient Clinic and were diagnosed with DPN were divided into two groups according to whether or not pathological findings were detected electrophysiologically. Patients of similar age and gender, who applied to the outpatient clinic with complaints of muscle pain, formed the control group and the groups were compared in terms of vitamin D levels. DPN subgroups were also compared in terms of HbA1c levels and duration of diabetes.

Results: No statistically significant difference was found between the DPN groups and the control group in terms of age and gender. Vitamin D levels were found to be significantly higher in the control group compared to the electrophysiologically supported DPN group. When DPN subgroups were compared within themselves, diabetes duration and HbA1c levels were found to be statistically significantly higher in the electrophysiologically supported DPN group.

Conclusion: Low vitamin D levels can accelerate the development of neuropathy in diabetic patients and worsen the clinical picture of patients.

Keywords: Diabetic Peripheral Neuropathy, Vitamin D, Electromyography

Nasıl Atıf Yapmalı / How to Cite: Güntel M, Uysal A. Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):100-105. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.944560>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi, Murat Güntel

Email: muratguntel@hotmail.com

ORCID id: 0000-0002-5885-7571

Geliş/Received: 29 Mayıs 2021

Kabul/Accepted: 27 Haziran 2021

GİRİŞ

DDiyabetik nöropati, diyabetes mellituslu (DM) hastaların yaklaşık %50'sini etkileyen ve yaşam kalitelerinde anlamlı düşmelere sebep olabilen yaygın ve uzun dönemli komplikasyonlarından birisidir (1). Diyabetik nöropati çok çeşitli klinik prezentasyonlar ile karşımıza çıkabilmektedir. Ekstremitelerde kuvvetsizlik, denge bozuklukları ve nöropatik ağrı en sık karşılaşılan semptomlardır. Ellerde ve ayaklarda olan uyuşma, karıncalanma, iğnelenme, elektriklenme, kaşınma, üşüme ve yanma gibi yakınmalar sıklıkla klinisyenlerin karşılaştığı nöropatik ağrı prezentasyon şekilleridir (2). Diyabetik distal sensorimotor nöropati en yaygın gözlenen nöropati çeşididir. Diyabetik nöropati hem ince lifleri hem de kalın lifleri etkileyebilir. İnce liflerin tutulması ağrı ve yanma gibi şikayetlere sebep olabilirken, kalın liflerin tutulması refleks kayıpları, vibrasyon-pozisyon duyularında kayıp ve duysal ataksilere neden olabilir. İnce lif tutulumu nedeniyle gelişen nöropati, elektromiyografik incelemeler ile tespit edilemeyebilir ve hastaların EMG sonuçları normal olabilir (3).

DPN etyopatogenezi multifaktöryeldir ve birçok hipotez öne sürülmüştür. Sodyum ve kalsiyum kanallarının anormal ekspresyonunun, glial hücre aktivasyonuna yol açan metabolik ve otoimmün bozuklukların patogeneze katkıda bulunduğu son zamanlarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Kan damarı değişikliklerinin ve santral ağrı mekanizmalarının aktivasyonunun da etyopatogeneze önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4, 5).

Diyabetik nöropati; Distal Simetrik Polinöropati, Otonom Nöropati, Akut ağrılı diyabetik polinöropati, İnsülin nöropatisi, Kaşektik polinöropati, Diyabetik amiyotrofi, Trunkal radikülopati, Kranial nöropati ve Tuzak nöropatisi olarak sınıflandırılabilir.

Diyabetik nöropatinin patofizyolojisi oldukça karmaşık olmasına rağmen, son çalışmalar, D vitamini eksikliğinin DPN gelişiminin bağımsız bir prediktörü olabileceğini göstermiştir (6). Düşük vitamin D düzeylerinin obezite ve insülin direnci ile ilişkisi gösterilmiştir (7). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, D vitamininin pankreas adacık hücrelerinin ölümünün önlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve adacık hücre greftlerinin hayatta kalmasını iyileştirmek için yararlı olabileceğini göstermiştir (8). Düşük 25-OH vitamin D düzeyleri, diyabetik hastalarda duysal nöropati ile ilişkilidir (9). D vitamini seviyelerinin ayrıca nöropatinin şiddeti ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (10).

Son yıllarda D vitamini nörotrofik bir hormon olarak tanımlanmıştır. Nöroprotektif etkisini Vitamin D reseptörü (VDR) ekspresyonunun up-regülasyonu ve L tipi kalsiyum kanal ekspresyonunun da down-regülasyonu yoluyla gösterdiği düşünülmektedir (11). In vivo çalışmalarda, D vitamininin periferik sinirlerde aksonogenezisi ve duysal nöronal

yanıtı geliştirdiği ve elektrofizyolojik iyileşmede de faydaları olduğu gösterilmiştir (12, 13). DPN, insan sinir hücrelerinde azalmış Sinir Büyüme Faktörü (NGF) ekspresyonu ile ilişkilidir ve D vitamininin, insan hücrelerinde NGF sentezini arttırdığı gösterilmiştir (14). D vitamini eksikliği, hiperglisemi ve enflamasyonu tetikleyerek DPN gelişimini destekleyebilir (15). D vitamini eksikliğinin artmış ağrı duyarlılığı ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (16). Diğer bir çalışmada da, D vitamini replasmanının, nöropatik ağrı üzerinde yararlı etkileri olduğu ve nöronal dejenerasyonu önlediği bildirilmiştir (17). DPN'si olan hastaların, nöropatisi olmayan diyabet hastalarına veya kontrol grubuna göre daha fazla denge problemleri yaşadıkları bilinmektedir (18). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar, D vitamini ile denge arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Kas dokusu ve merkezi sinir sistemindeki VDR reseptörlerinin olası ilişkisinin bu pozitif etkide rolü olduğu düşünülmektedir (19, 20). Tüm bu bulgular ve özellikler ışığında, bu çalışma ile, elektrofizyolojik olarak desteklenen ve desteklenmeyen DPN hastalarını, kendi içerisinde ve kontrol grubuyla D vitamini düzeyleri açısından kıyaslamak istedik.

Tablo 1. Demografik Özellikler

		GRUP			p
		DPN-EMG (+)	DPN-EMG (-)	Kontrol	
Cinsiyet	Erkek	18 (%64,3)	19 (%63,3)	19 (63,3)	0,996*
	Kadın	10 (%35,7)	11 (%36,7)	11 (%36,7)	
Yaş		62,61±10,05	59,90±8,61	59,17±8,26	0,316**

*: Pearson Ki-Kare Testi
** : One-Way ANOVA

GEREÇ VE YÖNTEM

Hatay Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne 2018-2020 yılları arasında başvurmuş Diyabetik Periferik Nöropati (DPN) tanısı alan hastalar otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak taranarak kaydedildi. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) anketi neticesinde > 4 puan üzerinde almış olan hastalar DPN olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 18 yaşın üzerinde olma, Tip 1 veya Tip 2 Diyabet hastası olma, diyabet süresinin bilinmesi, DN4 anketi yapılmış olması, elektromiyografi (EMG) yapılmış olması ve kanda vitamin D ve HgA1c seviyeleri bakılmış olunması kabul edildi. D vitamini ölçümleri venöz kandan yapılmış olup, sonuçlar ARCHITECT marka cihaz (Abbott Park, ABD) ile kemilüminesan mikropartikül immünolojik yöntemi ile değerlendirilmiştir. Dışlama kriterleri olarak; Böbrek yetmezliği veya hipo-hipertiroidizmi olan hastalar; D vitamini takviyesi, antiepileptik veya antitüberküloz ilaç alan hastalar; primer veya tersiyer hiperparatiroidizm, hiperkalse-

mi, psikiyatrik bozukluk, alkol bağımlılığı, Hepatit B veya C, HIV enfeksiyonu veya periferik nöropati problemi olan hastalar; hamile veya emziren kadın hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm bu veriler retrospektif olarak taranarak hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir. Benzer yaş ve cinsiyette, 2018-2020 yılları arasında kas ağrısı şikâyeti ile ayaktan polikliniğe başvurmuş ve D vitamini düzeyi bakılmış olan hastalar retrospektif olarak taranarak kontrol grubunu oluşturmuştur. DPN tanısı olan hastalar EMG sonuçlarına göre patolojik bir bulgu olup olmamasına göre kendi içerisinde ikiye ayrılmış ve DPN EMG (+), DPN EMG (-) olarak gruplandırılmıştır. Bu iki DPN alt grubu; vitamin D ve HgA1c seviyeleri ve DM süreleri açısından kendi içerisinde karşılaştırılmıştır. Ayrıca DPN alt grupları ve kontrol grubu vitamin D düzeyleri açısından kıyaslanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için aritmetik ortalama±standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Verilerin normal dağılıma uyması halinde sürekli değişkenler açısından DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi, uymaması halinde Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Ayrıca verilerin normal dağılıma uyması halinde sürekli değişkenler açısından DPN-EMG (+) ve DPN-EMG (-) grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklemelerde t Testi, uymaması halinde Mann Whitney-U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler açısından DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol grup yüzdelerinin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS 21 istatistiksel paket programından yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 58 DPN hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların 28'inin EMG incelemesi neticesinde DPN tanısını destekleyen bulgular saptanmış olup, 30'unun EMG incelemesinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır ve ince lif nöropatisi olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya kas ağrısı şikâyeti ile ayaktan poliklinik başvurusu olan 30 kontrol hastası dahil edilmiştir.

DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol gruplarında kadın ve erkek hastaların dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p=0,996$). Yaş açısından da DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,316$) (Tablo 1).

DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol gruplarının üçü birlikte değerlendirildiğinde gruplardan en az birinin Vitamin D açısından diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür. Bu farklılığın hangi iki gruplar ara-

sındaki farktan kaynaklandığını belirlemek için post hoc analizler yapılmış ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyi DPN-EMG (+) grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek gözlendiği tespit edilmiştir. DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) grupları arasında DM süresi ve HbA1C düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. DM süresi ve HbA1C düzeyi DPN-EMG (+) grubunda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasında Vitamin D, HbA1c düzeyleri ve DM Süresi arasındaki ilişki

	GRUP			p
	DPN-EMG (+)	DPN-EMG (-)	Kontrol	
Vitamin D	11,41±4,82 ^b	14,96±6,87 ^{ab}	18,12±8,16 ^a	0,001*
DM süre	14,61±6,49	8,47±4,02	-	<0,001**
HBA1C	9,32±2,25	8,40±1,77	-	0,041**

*: One-Way ANOVA

** : Mann Whitney U Testi

a,b : Sütunlardaki farklı harfler gruplar arası istatistiksel farklılığı ifade etmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus prevalansı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. DM hastaları için en yaygın komplikasyonlardan biri diyabetik periferik nöropatidir. Nöropati özellikle ekstremitelerde etkileyen ve yaşam kalitesini önemli derecelerde bozabilen bir nörolojik hastalıktır. Bu çalışma ile elde ettiğimiz sonuçlar, vitamin D düzeylerinin özellikle EMG ile desteklenen DPN hastalarında önemli ve bağımsız bir faktör olabileceğine işaret etmektedir.

Literatüre bakıldığında, çalışmalarda polinöropati tanısının konulması için farklı metotlar tercih edilmiş olup, standart bir yöntem kullanılmamıştır. Bazı klinisyenler semptom veya bulgular ile tanı koyarken, diğerleri elektrofizyolojik yöntemler ile DPN tanısı koymuşlardır. Bu çalışmada DN4 anket sonuçları (>4 puan) ve hastaların klinik değerlendirmeleri ile DPN tanısı konmuştur ancak dahil etme kriterleri arasında elektrofizyolojik değerlendirme yapılmış olması şart koşulmuştur. Böylelikle elektrofizyolojik olarak periferik sinirlerde patoloji saptanmış olması; kalın lif nöropatisi, EMG ile desteklenmeyen DPN olguları da; ince lif nöropatisi olarak değerlendirilmiştir. DPN olgularında beklenen elektrofizyolojik değişiklikler; sinir ileti hızlarında azalma, duysal aksiyon potansiyellerinin amplitütlerinde düşme ve temporal dispersiyonun artışı olarak söylenebilir.

Önceki çalışmalarda düşük D vitamini düzeylerinin DPN ile olan ilişkisi gösterilmiştir (6, 21-23). Bu çalışmada, kontrol grubunda, DPN-EMG (+) grubuna kıyasla, vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek

bulunmuştur. P. Shillo ve arkadaşları çalışmalarında; ağırlı DPN'li hastaların serum 25 (OH) D seviyelerinin, ağrısız DPN'li hastalara, nöropatisi olmayan diyabet hastalarına ve sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (24).

2012 yılında yayımlanan bir vaka raporunda, trisiklik anti-depresan, gabapentin, pregabalin ve oksikodon kullanımına rağmen medikal tedaviye dirençli DPN'li bir hastanın, haftalık 50.000 IU vitamin D2 ile tedavisinden sonra nöropatik ağrı semptomlarında dramatik bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (25). Ayrıca, 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada, tip 2 DM'li hastalara oral D vitamini replasmanı yapılmış, nöropati özür-lülük skorlarında veya elektrofizyolojik değerlendirmeler neticesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, nöropati semp-tom skorunda önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (14).

Bu çalışmada kalın lif nöropatisi olan DPN-EMG (+) grupta, ince lif nöropatisi olan DPN-EMG (-) gruba kıyasla D vitamini seviyeleri daha düşük olarak saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Yine DPN-EMG (+) grubunda, DPN-EMG (-) gruba kıyasla HbA1c düzeyleri daha yüksek ve DM hastalık süresi de daha uzun olarak bulunmuştur ve bu bulgular istatistiksel olarak da anlamlıdır. Literatürde düşük serum D vitamini seviyelerinin, daha yüksek HbA1c değerleri ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (26). Yine literatürde D vitamini tedavisi ile HbA1c değerlerinde düşme gösterilen, zayıf ama anlamlı bir ilişki varlığını işaret eden çalışmalar da mevcuttur (27). D vitamini ve HbA1c arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, daha yüksek glikoz yükünün, daha düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkili olduğunu düşündüren önemli bir negatif korelasyon bulunmuştur (24). Tüm bu çalışma sonuçları, diyabet, D vitamini ve nöropati arasında olası bir mekanik bağlantı olduğuna işaret edebilir.

D vitamininin nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir ve diyabetik nöropati etyopatogenezinde de yerini almıştır. D vitamini, nöron büyüme faktörü (NGF) salgılanmasını teşvik etmede önemli bir role sahiptir. NGF, nosiseptör liflerinin fenotipini ve duyarlılığını düzenleyen bir proteindir ve eksikliği klinik olarak diyabetik ince lif nöropatisinin gelişmesine yol açabilir (28). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Tip 1 diyabetli ve nöropatili kişilerde D vitamini ile serum NGF arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (29).

Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir başka çalışmada, D vitamini eksikliği ile nöropati insidansı ve nöropatinin neden olduğu semptomların şiddeti arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (17). Pinzon ve arkadaşları çalışmalarında, diyabetik hastalarda kontrol grubuna kıyasla, nöropati saptanan diyabetik hastalarda da, nöropati saptanmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük D vitamini düzeyleri bildirmişlerdir. Toronto Klinik Skorlama Sistemi ile hafif-orta ve şiddetli

olarak gruplandırılan hastalarda, nöropati şiddeti arttıkça D vitamini seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. D vitamini replasmanı ile de nöropatik ağrı skorlarında anlamlı derecede düzelmeler bildirilmiştir (30). Bu çalışmada, kontrol grubunda, nöropati saptanan gruba kıyasla daha yüksek D vitamini düzeyleri bulundu. Ayrıca EMG ile patoloji saptanan DPN-EMG (+) grupta, ince lif nöropatisi olan DPN-EMG (-) gruba kıyasla D vitamini seviyeleri daha düşük olarak saptandı. Bu da literatür verilerini destekler şekilde, nöropati varlığı ve şiddeti ile D vitamini seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu işaret etmektedir.

Birçok klinik çalışma ile, D vitamini eksikliği ile diyabetik nöropatinin şiddeti (duyusal, motor defisit) arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (31). D vitamininin nörotrofik bir madde olduğuna dair elde edilen kanıtlar mevcut olmakla birlikte, diyabetik nöropatik ağrıdaki rolünün daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir (21). Bazı araştırmacılar, D vitamini eksikliğinin, diyabetik hastalardaki sinir hasarını arttırabileceğini ve nosiseptör işlevlerini de bozabileceğini vurgulamaktadır. Bunun sonucunda da diyabetik olmayan bireylere kıyasla, daha yüksek D vitamini eşik değerlerinde bile hastalar ağrıdan yakınabilmektedirler (32).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak şunlar sayılabilir; 1) DPN tanısının konulma yöntemi açısından literatürdeki çalışmalar da incelendiğinde uluslararası standartların eksikliği 2) D vitamini kan örneklerinin güneşten etkilenme vs. gibi nedenlerle toplanmasının mevsimsel standardizasyonu yapılmaması 3) UV radyasyonuna maruziyeti tahmin etmek için onaylanmış anketler kullanarak güneş ışığına maruz kalma seviyelerinin belirlenmemesi 4) ince ve kalın lif tutulumlarının D vitamini seviyeleri ile olan ilişkisinin objektif-kantitatif duysal test veya cilt biyopsi gibi değerlendirme yöntemleri ile test edilmemesi 5) Çalışmanın retrospektif doğası.

Sonuç olarak, bu çalışma ile, D vitamini düzeylerinin diyabetik periferik nöropati hastalarında düşük olduğu, hastalık süresi ve HbA1C seviyesi arttıkça da elektrofizyolojik olarak nöropati bulgusunun saptanma oranının arttığı gösterildi. D vitamini eksikliğinin diyabetik hastalarda nöropati gelişimini hızlandırdığını, elektrofizyolojik olarak patoloji saptanmayan ince lif nöropatisi hastalarında da kalın lif tutulumunu hızlandırabileceğini, klinik olarak daha ağır bir nöropati tablosuna neden olabileceğini düşünüyoruz. Diyabetik nöropati hastaları ile ilgilenen klinisyenlerin, tüm hastalarının D vitamini düzeylerine bakması gerektiğini, eksikliğinin saptanması halinde mutlaka replase edilmesi konusunda farkındalık geliştirmeleri gerektiğini düşünüyoruz. Diyabetik periferik nöropati tedavisine güncel yaklaşımlar eşliğinde yetersiz yanıt varlığında, D vitamini eksikliğinin araştırılması ve saptanması halinde de mutlaka replase edilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

BİLDİRİMLER**Değerlendirme**

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 01/04/2021 tarih ve 03 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

KAYNAKLAR

- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*, 2012. 11(6): p. 521-34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70065-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0)
- Sari A, Akdoğan AZ, Arifoglu KC, Bilir KB, Durmus B. Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance? *J Pain Res*, 2020. 13: p. 171-179. <https://doi.org/10.2147/JPR.S203176>
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*, 2008. 120(1): p. 1-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>
- Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones AF, Bates A. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Int J Clin Pract*, 2010. 64(3): p. 351-5. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02221.x>
- Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*, 2015. 15(33): p. 015-0029. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0029-y>
- Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy: *Eur J Intern Med*. 2012 Mar;23(2):e67-8. Epub 2011 Dec 10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.11.008>
- Lee JI, Oh SJ, Ha WC, Kwon HS, Sohn TS, Son HS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012. 95(1): p. 42-7. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.09.006>
- Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*, 2006. 53(4): p. 503-10. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K06-001>
- Al-Timimi, D.J. and A.F. Ali, Serum 25(OH) D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. *J Clin Diagn Res*, 2013. 7(12): p. 2686-8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6712.3733>
- Olt, S. Relationship between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(10): p. 19180-3.
- Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, et al. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res*, 2006. 83(7): p. 1179-89. <https://doi.org/10.1002/jnr.20824>
- Chabas JF, Stephan D, Marqueste T, Garcia S, Lavaut MN, Nguyen C, et al. Cholecalciferol (vitamin D₃) improves myelination and recovery after nerve injury. *PLOS ONE*, 2013. 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065034>
- Chabas JF, Alluin O, Rao G, Garcia S, Lavaut MN, Risso JJ, et al. Vitamin D2 potentiates axon regeneration. *J Neurotrauma*, 2008. 25(10): p. 1247-56. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0593>
- Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*, 2015. 24(3): p. 250-6. <https://doi.org/10.1159/000375304>
- Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH. Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care*, 2010. 33(6): p. 1373-5. <https://doi.org/10.2337/dc09-2199>
- Alam U, Nelson AJ, Cuthbertson DJ, Malik RA. An update on vitamin D and B deficiency in the pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy: a narrative review. *Future Neurology*, 2018. 13(3): p. 135-142. <https://doi.org/10.2217/fnl-2017-0034>
- Putz Z, Martos T, Németh N, Körei AE, Vági OE, Kempler MS, et al. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? *Curr Diab Rep*, 2014. 14(10): p. 014-0537. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0537-6>
- Timar B, Timar R, Gaiță L, Oancea C, Levai C, Lungeanu D. The Impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*, 2016. 11(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154654>
- Muir, S.W. and M. Montero-Odasso, Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2011. 59(12): p. 2291-300. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x>

20. Akdeniz S, Hepguler S, Öztürk C, Atamaz FC. The relation between vitamin D and postural balance according to clinical tests and tetrax posturography. *J Phys Ther Sci*, 2016. 28(4): p. 1272-7. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.1272>
21. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med*, 2012. 29(1): p. 43-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03510.x>
22. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Sheikhabahaei S, et al. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *Neurol Sci*, 2015. 36(7): p. 1121-6. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2207-0>
23. Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N, Borekci E, Adam M, Celikbilek M, et al. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. *Acta Neurol Belg*, 2015. 115(1): p. 47-52. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0304-0>
24. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 2019. 36(1): p. 44-51. <https://doi.org/10.1111/dme.13798>
25. Bell, D.S., Reversal of the Symptoms of Diabetic Neuropathy through Correction of Vitamin D Deficiency in a Type 1 Diabetic Patient. *Case Rep Endocrinol*, 2012. 165056(10): p. 12. <https://doi.org/10.1155/2012/165056>
26. Dalgård C, Petersen MS, Weihe P, Grandjean P. Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in septuagenarians. *Diabetes Care*, 2011. 34(6): p. 1284-8. <https://doi.org/10.2337/dc10-2084>
27. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2016. 4(1): p. e000148. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000148>
28. Anand P, Terenghi G, Warner G, Kopelman P, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med*, 1996. 2(6): p. 703-7. <https://doi.org/10.1038/nm0696-703>
29. Ozuguz U, Oruc S, Ulu MS, Demirbas H, Acay A, Coker B, et al. Does vitamin D have any role in the improvement of diabetic peripheral neuropathy in type 1 diabetic patients? *J Endocrinol Invest*, 2016. 39(12): p. 1411-1417. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0509-6>
30. Pinzon, R.T., A. Tjung, and A.W. Pradana, Is there any relations hip between vitamin d levels and the severity of diabetic peripheral neuropathy? *Romanian Journal of Neurology*, 2020. 19(2). <https://doi.org/10.37897/RJN.2020.2.6>
31. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG, 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med*, 2012. 29(1): p. 50-5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03379.x>
32. Bilir B, Tulubas F, Bilir BE, Atila NS, Kara SP, Yildirim T, et al. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Phys Ther Sci*, 2016. 28(7): p. 2159-63. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2159>



COVID-19 Salgınında Sağlık Çalışanlarının Stres Algı Düzeyinin Kas İskelet Sistemi Ağrılarına Etkisi

© Sibel Gayretli Atan¹, © Mesut Arslan², © İsmail Palalı³

¹ Öğr. Gör., Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

² Öğr. Gör., Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Gümüşhane, Türkiye

³ Öğr. Gör., Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

Öz

COVID-19 Salgınında Sağlık Çalışanlarının Stres Algı Düzeyinin Kas İskelet Sistemi Ağrılarına Etkisi

Amaç: Bu araştırma, COVID-19 salgınında sağlık çalışanlarının stres algı düzeyinin kas iskelet sistemi ağrılarına etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

Yöntem: Araştırmaya COVID-19 sürecinde sağlık alanında çalışan ve çalışmaya gönüllü olarak katılan 232 birey alındı. Çalışmaya katılan bireyler, Demografik Bilgi Formu, Algılanan Stres Ölçeği ve Nordic Kas İskelet Sistemi Anketinden oluşan bir değerlendirme formu ile değerlendirildi. Değerlendirme formu Google formlar uygulaması üzerinden oluşturuldu. Veriler internet üzerinden Whatsapp ve e-posta yoluyla toplandı. Nicel bağımsız verilerin analizi için Ki Kare test ve T test kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi

Bulgular: Çalışmaya 96 erkek (%53,4) ve 110 kadın (%46,6) olmak üzere 206 kişi dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması $32,71 \pm 7,55$ yıl idi. Katılımcıların 85'i (%41,3) Hekim, 56'sı (%27,2) Fizyoterapist, 26'sı (%12,6) Hemşire/Ebe ve 30'u (%14,6) Sağlık Teknikeri idi. Algılanan stres düzeyi ile son 12 ay ağrı, son 12 ay ağrıdan kaynaklı iş engeli ve son 7 gün ağrı varlığı karşılaştırıldığında sadece son 12 ay ve son 7 gün bel ağrısı ve son 7 gün el bilekleri/eller ağrısı ile algılanan stres düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,039$, $p=0,013$, $p=0,047$). Algılanan stres düzeyi ile tanımlayıcı parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Son 7 gün el bilekleri/eller ağrısı ile tanımlayıcı parametreler karşılaştırıldığında sadece cinsiyet ile anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,023$).

Sonuç: Bu çalışmada COVID-19 ortamında çalışan sağlık personellerinde el/ el bileği ve bel ağrısının stresle ilişkili olduğuna dair bulunan sonuçlar literatüre katkı sağlayacaktır. Bu konuda yapılan çalışmaların sayısı oldukça azdır. Gelecekte popülasyonu yüksek olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Sağlık Çalışanları, Kas İskelet Sistemi Ağrıları, Algılanan Stres

Abstract

The Effect of the Stress Perception Level of Health Care Workers on the Musculoskeletal Pain in the COVID-19 Outbreak

Objective: This study was planned to evaluate the effect of the stress perception level of healthcare workers on musculoskeletal pain in the COVID-19 epidemic.

Methods: 232 individuals who worked in the field of health and participated voluntarily in the study during the COVID-19 process were included in the study. Individuals participating in the study were evaluated with an evaluation form consisting of the Demographic Information Form, the Perceived Stress Scale, and the Nordic Musculoskeletal System Questionnaire. The evaluation form was created on google forms application. Data were collected on the internet via WhatsApp and e-mail. Chi-square test and T test were used to analyze quantitative independent data. The level of significance was accepted as $p < 0.05$ for all analyzes.

Results: 206 people, 96 men (53.4%) and 110 women (46.6%), was included in the study. The average age of the participants was 32.71 ± 7.55 year. Individuals participating in the study; 85 (41.3%) were Physicians, 56 (27.2%) were Physiotherapists, 26 (12.6%) were Nurses / Midwives and 30 (14.6%) were Health Technicians. According to the comparison of the perceived stress level was compared with pain in the last 12 months, work disability due to pain in the last 12 months, and presence of pain in the last 7 days, a significant relationship was found between the perceived stress level and low back pain in the last 12 months and last 7 days, and wrist / hand pain in the last 7 days. ($p = 0.039$, $p = 0.013$, $p = 0.047$, respectively). There was no significant relationship between perceived stress level and descriptive parameters. When descriptive parameters were compared with wrist / hands pain in the last 7 days, a significant relationship was found only with gender ($p = 0.023$).

Conclusion: In this study, the results found that hand/wrist and low back pain are associated with stress in healthcare personnel working in the COVID-19 environment will contribute to the literature. The number of studies on this subject is very few. Studies with a high population are needed in the future.

Keywords: COVID-19, Health Workers, Musculoskeletal System Pains, Perceived Stress

Nasıl Atf Yapmalı / How to Cite: Atan SG, Arslan M, Palalı İ. COVID-19 Salgınında Sağlık Çalışanlarının Stres Algı Düzeyinin Kas İskelet Sistemi Ağrılarına Etkisi. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):106-113. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.904051>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Öğr. Gör. Mesut Arslan

Email: fzt.mesutarslan@gmail.com

ORCID id: 0000-0003-2880-2569

Geliş/Received: 29 Mart.2021

Kabul/Accepted: 6 Nisan 2021

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve hala devam eden salgın bir hastalıktır (1). Hastalığın yayılımı güçlü ve enfeksiyonu hızlıdır (2). Salgın yaklaşık olarak 223 ülkeye yayılmıştır (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre Dünya genelinde 10 Şubat 2021 tarihine kadar koronavirüs hastalığı bulunan insan sayısı 106.125.682 ve yaşamını kaybeden hastaların sayısı ise 2.320.497'dir (3). Türkiye genelinde ilk vaka 10 Mart 2020 tarihinde ortaya çıkmıştır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 10 Şubat 2021 tarihine kadar toplam koronavirüse yakalanan hasta sayısı 2.548.195 ve vefat eden hasta sayısı ise 26.998'dir (4).

Hastalık, yakın temasta olan kişiler arasında kolaylıkla bulaşabilir (5). Enfekte olan hastalarda başlangıçta ateş, öksürük, burun tıkanıklığı ve yorgunluk gibi üst solunum yolu enfeksiyonları belirtileri gözlenir (6). Hastalık ilerledikçe nefes darlığı artmakta ve şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonları ortaya çıkmaktadır (6, 7). Ağır vakalarda akut solunum sıkıntısı, septik şok, metabolik asidoz ve koagülasyon problemleri ölüme neden olmaktadır (7). Bu kritik durumla karşı karşıya kalan hastaların tanı, tedavi ve bakımıyla doğrudan ilgilenen sağlık personelinde psikolojik sorunlar, anksiyete ve depresyon gibi sağlık sorunları gelişme riski bulunmaktadır (8). Araştırmalar bu sağlık çalışanlarının yüksek stres seviyelerine sahip olduklarını göstermiştir (9). Literatürde fiziksel, psikososyal, kültürel ve kişisel faktörlerin Kas İskelet Sistemi Hastalıklarına (KISH) neden olduğu belirtilmektedir (10). Kas İskelet Sistemi Hastalıkları ile psikolojik faktörler arasında güçlü bir ilişki vardır (11) ve bu faktörlerin kronik kas iskelet sistemi ağrılarının oluşmasında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (12). Salgın ortamında çalışan sağlık personellerinde yoğun çalışma saatleri, hastalığa yakalanma veya hastalığı aile bireylerine bulaştırma endişesi büyük bir stres oluşturmaktadır. Yüksek psikolojik strese maruz kalan sağlık çalışanlarında KISH görülmesi beklenen bir durumdur. Literatürde sağlık çalışanlarında KISH ve psikolojik stres arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur (13). Ancak COVID-19 ortamında bu parametreleri değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada COVID-19 ortamında çalışan sağlık personellerinde algılanan stres seviyesi ve KISH değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışmadır. Araştırmaya COVID-19 sürecinde sağlık alanında çalışan ve çalışmaya gönüllü olarak katılan 232 birey alındı. Anket formunda eksik bilgi bulunan ya da farklı meslek mensupları tarafından doldurulan 26 birey araştırmaya dahil edilmemiş olup araştırma 206 birey ile tamamlandı. Araştırma örneklem büyüklüğünü hesaplamak için G* power 3.1.9.2 programı kullanıldı. Çalışmanın gücü %95, $\alpha=0.05$ ve korelasyon katsayısı 0.3

alındığında 134 olarak hesaplandı. Konu ile alakalı bu alanda yapılmış prospektif benzer bir çalışma olmadığı için etki büyüklüğü Cohen'in etki büyüklüğü tablosundan orta etki büyüklüğü olan 0.3 olarak alınmıştır (14).

Tablo 1: Katılımcıların Tanımlayıcı Verileri

Tanımlayıcı Veri	n	%	Ort.±SS
Yaş			32,71± 7,55
Cinsiyet	Kadın	110	46,6
	Erkek	96	53,4
Medeni Durum	Bekar	86	41,7
	Evli	120	
Öğrenim Durumu	Ön lisans	23	11,2
	Lisans	111	53,9
	Lisansüstü	72	35,0
Meslek	Hekim	85	41,3
	Fizyoterapist	56	27,2
	Hemşire/Ebe	26	12,6
	Sağlık Teknikeri	30	14,6
	Diğer	9	4,4
Çalıştığı Sektör	Kamu	163	79,1
	Özel	43	20,9
Çalıştığı Birim	COVID Karantina Ünitesi	17	8,3
	Acil Servis	24	11,7
	Yoğun Bakım	15	7,3
	Ameliyathane	9	4,4
	Poliklinik	46	22,3
	Aile Sağlığı Merkezi	10	4,9
	Diğer	85	41,3
Çalışma Süresi	0-3 yıl	50	24,3
	4-10 yıl	93	45,1
	11-20 yıl	41	19,9
	20 yıl üstü	22	10,7
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	33	16,0
	Kullanmıyor	173	84,0

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

Veri Toplama Araçları

Çalışmaya katılan bireyler, Demografik Bilgi Formu, Algılanan Stres Ölçeği ve Nordic Kas İskelet Sistemi Anketinden oluşan bir değerlendirme formu ile değerlendirildi. Değerlen-

dirme formu Google formlar uygulaması üzerinden oluşturuldu. Veriler internet üzerinden Whatsapp ve e-posta yoluyla toplandı.

Demografik Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından oluşturulan formda; bireylerin demografik özellikleri, meslek, çalıştığı sektör, çalıştığı birim, çalışma süresi, sigara kullanımı ve COVID-19 ile ilgili bilgilerden oluşan 15 soru yer almaktadır.

Tablo 2: Algılanan Stres Düzeyi ile Kas İskelet Sistemi Ağrıları Arasındaki İlişki

Algılanan Stres Düzeyi		n	Ort.±SS	p
Bel ¹	Evet	137	31,72±4,03	0,039*
	Hayır	69	32,88±3,23	
Bel ²	Evet	64	31,38±3,84	0,063
	Hayır	142	32,44±3,77	
Bel ³	Evet	104	31,46±4,05	0,013*
	Hayır	102	32,77±3,46	
Boyun ¹	Evet	134	32,40±3,80	0,136
	Hayır	72	31,57±3,80	
Boyun ²	Evet	54	32,72±4,73	0,172
	Hayır	152	31,89±3,43	
Boyun ³	Evet	100	32,28±4,15	0,540
	Hayır	106	31,95±3,48	
Sırt ¹	Evet	147	32,05±3,86	0,735
	Hayır	59	32,25±3,74	
Sırt ²	Evet	46	32,28±3,61	0,731
	Hayır	160	32,06±3,88	
Sırt ³	Evet	104	31,78±3,89	0,207
	Hayır	102	32,45±3,72	
Omuzlar ¹	Evet	114	32,13±3,82	0,934
	Hayır	92	32,09±3,83	
Omuzlar ²	Evet	36	31,97±4,93	0,810
	Hayır	170	32,14±3,55	
Omuzlar ³	Evet	71	32,14±3,98	0,937
	Hayır	135	32,10±3,74	
Dirsekler ¹	Evet	26	32,46±3,42	0,618
	Hayır	180	32,06±3,88	
Dirsekler ²	Evet	13	31,46±3,28	0,527
	Hayır	193	32,16±3,85	
Dirsekler ³	Evet	20	32,85±2,70	0,364
	Hayır	186	32,03±3,91	

El Bilekleri/ Eller ¹	Evet	62	31,71±4,01	0,323
	Hayır	144	32,28±3,73	
El Bilekleri/ Eller ²	Evet	18	32,89±4,77	0,367
	Hayır	188	32,04±3,72	
El Bilekleri/ Eller ³	Evet	32	33,34±3,96	0,047*
	Hayır	174	31,89±3,76	
Kalçalar/ Uyluklar ¹	Evet	62	32,32±4,15	0,604
	Hayır	144	32,02±3,67	
Kalçalar/ Uyluklar ²	Evet	18	32,11±4,40	1,000
	Hayır	188	32,11±3,77	
Kalçalar/ Uyluklar ³	Evet	38	32,16±4,73	0,934
	Hayır	168	32,10±3,59	
Dizler ¹	Evet	75	31,92±4,40	0,587
	Hayır	131	32,22±3,45	
Dizler ²	Evet	27	31,33±3,23	0,257
	Hayır	179	32,23±3,89	
Dizler ³	Evet	49	31,53±3,56	0,223
	Hayır	157	32,29±3,88	
Ayak Bilekleri/ Ayaklar ¹	Evet	69	32,75±4,11	0,087
	Hayır	137	31,79±3,63	
Ayak Bilekleri/ Ayaklar ²	Evet	22	31,82±4,49	0,704
	Hayır	184	32,15±3,74	
Ayak Bilekleri/ Ayaklar ³	Evet	45	32,51±4,03	0,429
	Hayır	161	32,00±3,76	

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, p<0,05 olması anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

1: Son 12 ay süresince herhangi bir zamanda ağrınız oldu mu?

2: Son 12 ay süresince herhangi bir zamanda ağrınızdan dolayı işiniz engellendi mi?

3: Son 7 gün süresince herhangi bir zamanda ağrınız oldu mu?

Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ): Ölçek Cohen, Kamarck ve Mermelstein (1983) tarafından geliştirilmiştir (15). Eskin ve ark. tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır. Toplam 14 maddeden oluşan anket, kişinin hayatındaki bir takım durumlar karşısındaki stres algı düzeyini değerlendir-

mektedir. Katılımcılar her maddeyi “Hiçbir zaman (0)” ilâ “Çok sık (4)” arasında değişen 5’li Likert tipi ölçek üzerinde değerlendirmektedir. Maddelerden olumlu ifade içeren 7’si tersten puanlanmaktadır. Anket puanları 0 ile 56 arasında değişmektedir. Yüksek puan kişinin stres algı düzeyinin yüksek olduğuna işaret etmektedir (16).

Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi: Bu anket son 12 ay ve son 7 gün içinde dokuz farklı vücut bölgesinin (bel, boyun, sırt, omuzlar, dirsekler, el bilekleri/eller, kalçalar/uyluklar, dizler, ayak bilekleri/ayaklar) kas iskelet sistemi problemlerini değerlendirir. Anket, cevapları evet/hayır şeklinde sorgulanan 27 madde içerir (17). Nordic Kas-İskelet Anketi (NMQ), İskandinav Bakanlar Konseyi tarafından finanse edilen bir projeden geliştirilmiştir (18). Kahraman ve ark. tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (17).

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı verilerin istatistiksel dağılımı sayı (n) ve oran (%) kullanılarak gösterildi. Nicel bağımsız verilerin analizi için Ki Kare test ve T test kullanıldı. İstatistiksel analiz SPSS istatistik paket programı (IBM Statistic, 15.0. Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Tablo 3: Algılanan Stres Düzeyi ile Tanımlayıcı Parametreler Arasındaki İlişki

Algılanan Stres Düzeyi		n	Ort.±SS	p
Cinsiyet	Erkek	96	31,93±3,91	0,518
	Kadın	110	32,27±3,74	
Medeni Durum	Bekar	86	32,41±4,34	0,349
	Evli	120	31,90±3,39	
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	33	31,52±4,39	0,329
	Kullanmıyor	173	32,23±3,70	
Kronik hastalığınız var mı?	Evet	29	31,28±3,48	0,204
	Hayır	177	32,25±3,86	
Aileyle mi yaşıyorsunuz?	Evet	135	32,24±3,61	0,493
	Hayır	71	31,86±4,19	
Evde kronik hastalığı ya da 65 yaş üzeri olan kişi var mı?	Evet	27	32,81±4,39	0,306
	Hayır	179	32,01±3,72	
COVID için yeterli kişisel önlem alıyorsunuz musunuz?	Evet	147	32,14±3,83	0,885
	Hayır	59	32,05±3,81	

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, $p < 0,05$ olması anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir

Tablo 4: Son 7 Gün El bilekleri/eller Ağrısı ile Tanımlayıcı Parametreler Arasındaki İlişki

El bilekleri/eller Ağrısı Varlığı		Evet		Hayır		p
n		%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	9	4,4	87	42,2	0,023*
	Kadın	23	11,2	87	42,2	
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	5	2,4	28	13,6	0,947
	Kullanmıyor	27	13,1	146	70,9	
Kronik hastalığınız var mı?	Evet	4	1,9	25	12,1	0,780
	Hayır	28	13,6	149	72,3	
Aileyle mi yaşıyorsunuz?	Evet	24	11,7	111	53,9	0,220
	Hayır	8	3,9	63	30,6	
Evde kronik hastalığı ya da 65 yaş üzeri olan kişi var mı?	Evet	5	2,4	22	10,7	0,646
	Hayır	27	13,1	152	73,8	
COVID için yeterli kişisel önlem alıyorsunuz musunuz?	Evet	21	10,2	126	61,2	0,435
	Hayır	11	5,3	48	23,3	

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, $p < 0,05$ olması anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 96 erkek (%53,4) ve 110 kadın (%46,6) olmak üzere 206 kişi katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması $32,71 \pm 7,55$ yıl idi. Katılımcıların 85’i (%41,3) Hekim, 56’sı (%27,2) Fizyoterapist, 26’sı (%12,6) Hemşire/Ebe ve 30’u (%14,6) Sağlık Teknikeri idi. Katılımcıların 163’ü (%79,1) kamu çalışanı ve 156’sı (%75,7) 4 yılın üstünde çalışma süresine sahipti. Katılımcıların tanımlayıcı verileri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Algılanan stres düzeyi ile son 12 ay ağrı, son 12 ay ağrıdan kaynaklı iş engeli ve son 7 gün ağrı varlığı karşılaştırıldığında sadece son 12 ay ve son 7 gün bel ağrısı ve son 7 gün el bilekleri/eller ağrısı ile algılanan stres düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,039$, $p=0,013$, $p=0,047$). Son 12 ay ve son 7 gün bel ağrısı olanların olmayanlara göre algılanan stres düzeyi daha düşük, son 7 gün el bilekleri/eller ağrısı olanların ise olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Diğer

vücut bölgeleri ile algılanan stres düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 2).

Algılanan stres düzeyi ile tanımlayıcı parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 3). Son 7 gün el bilekleri/eller ağrısı ile tanımlayıcı parametreler karşılaştırıldığında sadece cinsiyet ile anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,023$). Kadınlarda ağrı varlığı daha yüksekti (Tablo 4).

TARTIŞMA

Kas iskelet sisteminde en çok ağrı görülen bölgeler sırt, bel ve boyun bölgesi olarak tespit edilen bu çalışmada algılanan stres düzeyi ile son 12 ay ağrı, son 12 ay ağrıdan kaynaklı iş engeli ve son 7 gün ağrı düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu incelemeye göre sadece son 12 ay ile son 7 gün bel ağrısı ve son 7 gün el bileği/eller ağrısı ile algılan stres arasında ilişki bulunmuştur.

Çalışan bireylerde ağrının en sık rastlandığı bölgenin bel, boyun ve sırt ağrısı gibi omurgada görüldüğü çalışmalarda bildirilmektedir (19, 20). Aynı şekilde bu çalışmada son 12 ay ağrısı, son 12 ay iş engeli ve son 7 gün ağrıda en yüksek insidansa bel, sırt ve boyun bölgeleri sahiptir. Anay Y. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ofis çalışanlarında ağrıdan en fazla etkilenen bölgenin bel olduğu bildirilmiştir (21). Skovlund S.V. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışan popülasyonunda kas iskelet sistemi ağrıları incelenmiş ve ağrının en sık görüldüğü bölgelerin bel ve boyun olduğu bulunmuştur (22). Davis K.G ve arkadaşlarının hemşireler üzerinde kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilgili yaptıkları sistematik derlemede 12 aylık dönemde en çok ağrının bel, sırt ve omuz bölgesinde olduğu bildirilmiştir (23). Kas iskelet sistemi hastalıklarının literatürdeki prevalansına bakıldığında, genel popülasyonda bel ağrısı insidansının %51-84 (yaşamları boyunca) arasında değiştiği gözlenmektedir. Son 12 ayda ise bel ağrısı insidansı %39-67 arasında değişirken, son 1 ayda bel ağrısı yaşayanların insidansının %33 olduğu tespit edilmiştir (24). Bu çalışmada da literatüre paralel olarak son 12 ayda bel ağrısı yaşayanların oranı %66,5 ve son 7 günde bel ağrısı yaşayanların oranı ise %50,4'tür. Şirzai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sağlık çalışanlarında üst ekstremitedeki rahatsızlıklar incelenmiş. Çalışmaya göre son 12 ayda boyun ağrısı yaşayanların oranı %50 ve son 7 günde boyun ağrısı yaşayanların insidansı %28 iken son 12 ayda sırt ağrısı yaşayanların oranı %47 ve son 7 günde sırt ağrısı yaşayanların insidansı ise %26'dır (25). Bu çalışmada son 12 ayda boyun ağrısı yaşayanların oranı %65, son 7 günde boyun ağrısı yaşayanların oranı %48 iken son 12 ayda sırt ağrısı oranı %71 ve son 7 günde sırt ağrısı oranı %5'tir. Bu çalışma sonuçlarının literatüre göre yüksek olduğu görülmektedir. COVID-19 nedeniyle iş yükü artışının ağrı görülme oranlarını da yükselttiği düşünülmektedir.

Stres, kişinin yüksek istekleri ve bu isteklerin karşılanamadığı zamanlarda ortaya çıkan duygusal ve fizyolojik tepkileri

ifade etmektedir (26). Kas iskelet sistemi hastalıkları için değiştirilebilen bir risk faktörü olan stres bireylerin aşırı uyarıcı olaylar karşısında biyolojik, psikolojik ve sosyal açıdan homeostazisini zorlayıp baş etme yeteneğini azaltan hormonal bir tepki mekanizmasıdır (27). Bu duruma bağlı olarak stres seviyesi ve sağlık arasında önemli bir ilişki vardır. Literatürde psikososyal faktörlerin KİSH ile direkt ilişkisi olduğu ve stresin azaltılmasının sağlık durumunun iyileşmesine neden olduğu belirtilmektedir (28). Algılanan Stres Ölçeğine göre 11-26 puan düşük stres düzeyi, 27-41 orta stres düzeyi ve 42-56 olması yüksek stres düzeyini göstermektedir (29). Bu çalışmada bireylerin stres düzeyi ortalaması 32,11 olarak bulundu. Atanes ve arkadaşlarının sağlık çalışanları üzerinde yaptıkları çalışmada stres puanı ortalaması 42,2'dir (30). Tekin E ve arkadaşlarının farklı meslek düzeylerinde algılanan stresi değerlendikleri çalışmada ise sağlık çalışanlarının ortalama stres puanı 31,08 bulunmuştur (31). Literatürde farklı sonuçların olduğu görülmektedir. Bu durumun örneklem büyüklüğünün farklı olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Yüksek stres seviyesi birçok kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının etiyolojilerinden biridir. Fakat Stres ve KİSH arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir (13, 32).

Literatürde Şirzai H. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada son 12 ayda el / el bileği ağrısı yaşayanlarının insidansı %24 ve son 7 günde el/el bileği ağrısı yaşayanların oranı ise %13'tür (25). Bu çalışmada literatüre paralel olarak son 12 ayda el/el bileği ağrısı yaşayanların oranı %30 ve son 7 günde el / el bileği ağrısı yaşayanların oranı ise %15,5'tir. Şirzai H. ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada el/el bileği ağrısı için erkek cinsiyet bir risk faktörüdür (25). Bu çalışmada ise el/ el bileği ağrısı olan kişilerin %71,8'i kadınlardan oluştuğu ve literatürden farklı olarak kadın cinsiyette olmak el /el bileği ağrısı için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Şirzai H. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hastanede temizlik personeli olarak çalışan erkeklerin ağır kaldırma, daha yoğun işlerde çalışma ve el-el bileğine aşırı yük bindirmelerinden kaynaklı daha fazla el/el bileği ağrısı çektikleri ifade edilmiştir (25). Bu çalışmada kadınlarda daha fazla el/el bileği ağrısı olması, kadınların evde çocuk bakımı ve ev işlerini yapmak gibi görevleri olduğundan işten sonra dinlemek için yeteri kadar zaman ayıramamalarının neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kadınlarda ağrı eşiğinin daha düşük olmasının neden olabileceği düşünülmektedir (25).

Literatürde el/ el bileği ağrısı ve stres arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır (33-35). Çalışmalar ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar mevcuttur. Mehrdad R. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada orta stres seviyesine sahip hemşirelerin el bileği ve boyun bölgelerindeki ağrı ile stres düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (35). Harris M.L ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise orta ve

yüksek stres seviyesindeki artritli kişilerde stres el ve el bileği ağrısı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (33). Bu çalışmadaki sonuçlar literatüre benzerlik göstermektedir. Son 7 gün el/el bileği ağrısı ile stres seviyesi arasında anlamlı bulunmuştur. Chang K.C. ve arkadaşlarının evde çalışan göçmen bireylerde yaptıkları çalışmada son 12 ayda el/el bileği ağrısı yaşayanların insidansı %73,3'tür. Ancak bu çalışmada el/el bileği ağrısı yaşayanlar ve psikolojik faktörler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (34). Bu durumun KISH ile ilişkisi incelenen diğer parametrelerdeki oranın yüksek olmasından ve örneklem sayısının düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada da benzer şekilde son 12 ay el/ el bileği ağrısı ve stres düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Stresin neden olduğu en önemli rahatsızlıklardan biri de bel ağrısıdır (36). Literatürde bel ağrısı ve stres arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (37-39). Şimşek Ş. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağlık çalışanlarında bel ağrısı olan ve olmayan bireylerin algılanan stres seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (37). Chen W.Q. ve arkadaşlarının petrol tesisat işçilerinde yaptıkları çalışmada da son 12 ay bel ağrısı ve mesleki stres arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (38). Tsuboi Y. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaşlı bakım çalışanlarında algılanan stres ve bel ağrısı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (32). Yasobant S. ve arkadaşlarının Hintli sağlık çalışanlarında KISH ve risk faktörlerinin incelendiği çalışmada, bel ağrısının en yüksek oranda bulunan rahatsızlık olduğu ancak bel ağrısı ve stres arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (13). Karahan A. ve arkadaşlarının sağlık çalışanlarında yaptıkları çalışmada orta ve yüksek seviye stres varlığının bel ağrısı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (39). Bu çalışmadaki sonuçlarda ise son 12 ay ve son 7 gün bel ağrısı ile stres arasında literatürün aksine anlamlı ancak negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu durumun sebebinin bel ağrısı geçiren kişilerin strese karşı bir adaptasyon geliştirmiş olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada COVID-19 salgınında çalışan sağlık personellerinde el/ el bileği ve bel ağrısının stresle ilişkili olduğuna dair bulunan sonuçlar literatüre katkı sağlayacaktır. Ağrı ile ilişkili diğer faktörlerin araştırıldığı ve popülasyonu daha yüksek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışma için Gümüşhane Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulundan 05.05.2020 tarih ve 2020/5 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

KAYNAKLAR

- Huang X, Wei F, Hu L, et al. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. Archives of Iranian medicine. 2020;23:268-71. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>
- Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu province: a multicenter descriptive study. Clin Infect Dis. 2020;71:706-712. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>
- WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> 2020. Erişim tarihi 10.02.2021
- Sağlık Bakanlığı TCS. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. 2020. Erişim tarihi 10.02.2021
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Formica S, González-García C, Senoussi M, et al. Neural Oscillations Dissociate Between Maintenance And Proceduralization Of Novel Instructions. bioRxiv. 2020:1-43. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117870>
- Ayittey FK, Dzuovor C, Ayittey MK, et al. Updates on Wuhan 2019 novel coronavirus epidemic. Journal of Medical Virology. 2020;92:403. <https://doi.org/10.1002/jmv.25695>
- Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. The Canadian Journal of Psychiatry. 2007;52:233-40. <https://doi.org/10.1177/070674370705200405>
- Li W, Yang Y, Liu Z-H, et al. Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China. International journal of biological sciences. 2020;16:1732. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45120>
- Bair MJ, Wu J, Damush TM, et al. Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. Psychosomatic medicine. 2008;70:890. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31818185c510>
- Buscemi V, Chang W-J, Liston MB, et al. The role of perceived stress and life stressors in the development of chronic musculoskeletal pain disorders: A systematic review. The Journal of Pain. 2019;20:1127-39. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.02.008>
- Blackburn Munro G, Blackburn Munro R. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? Journal of neuroendocrinology. 2001;13:1009-23. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1331.2001.00727.x>

13. Yasobant S, Rajkumar P. Work-related musculoskeletal disorders among health care professionals: A cross-sectional assessment of risk factors in a tertiary hospital, India. *Indian journal of occupational and environmental medicine*. 2014;18:75. <https://doi.org/10.4103/0019-5278.146896>
14. Keskin, B. İstatistiksel Güç Bir Araştırmancının Sonuçlarına Etki Eder Mi? Örneklem Büyüklüğüne Nasıl Karar Verilmeli?. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*; 2020;18(Armağan Sayısı), 157-174. <https://doi.org/10.18026/cbayarsos.644692>
15. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*. 1983;24:385-96. <https://doi.org/10.2307/2136404>
16. Eskin M, Harlak H, Demirkıran F, ve ark. Algılanan stres ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: güvenilirlik ve geçerlik analizi. *New/Yeni Symposium Journal*; 2013;51;132-140
17. Kahraman T, Genç A, Göz E. The Nordic Musculoskeletal Questionnaire: cross-cultural adaptation into Turkish assessing its psychometric properties. *Disability and rehabilitation*. 2016;38:2153-60. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1114034>
18. Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, et al. Standardised Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Applied ergonomics*. 1987;18:233-7. [https://doi.org/10.1016/0003-6870\(87\)90010-x](https://doi.org/10.1016/0003-6870(87)90010-x)
19. Jang T-W, Koo J-W, Kwon S-C, et al. Work-related musculoskeletal diseases and the workers' compensation. *Journal of Korean medical science*. 2014;29:S18-S23. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.S18>
20. Briggs AM, Bragge P, Smith AJ, et al. Prevalence and associated factors for thoracic spine pain in the adult working population: a literature review. *Journal of occupational health*. 2009;51:177. <https://doi.org/10.1539/joh.k8007>
21. Akbaba YA, Yeldan İ, Kuru T, ve ark. Ofis çalışanlarında omurga ağrısı üzerine cinsiyetin etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2009;40:121-8.
22. Skovlund SV, Blåfoss R, Sundstrup E, et al. Association between physical work demands and work ability in workers with musculoskeletal pain: Cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020;21:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03191-8>
23. Davis KG, Kotowski SE. Prevalence of musculoskeletal disorders for nurses in hospitals, long-term care facilities, and home health care: a comprehensive review. *Human factors*. 2015;57:754-92. <https://doi.org/10.1177/0018720815581933>
24. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21:403-25. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.03.003>
25. Sirzai H, Dogu B, Erdem P, ve ark. Hastane Çalışanlarında İse Bağlı Kas İskelet Sistemi Hastalıkları: Üst Ekstremité Problemleri/Work-related musculoskeletal diseases in hospital workers: Upper extremity problems. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2015;49:135. <https://doi.org/10.5350/SEMB.20141202054038>
26. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *Jama*. 2007;298:1685-7. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>
27. Bayrak B, Oğuz S, Arslan S, ve ark. Miyokard İnfarktüsü Geçirmiş Hastalarda Algılanan Stresin Belirlenmesi. *Türk J Cardiovasc Nurs*. 2019;10:129-37. <https://doi.org/10.5543/khd.2019.09719>
28. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2011;25:173-83. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.012>
29. Savci M, Aysan F. Üniversite öğrencilerinde algılanan stres düzeyi ile stresle başa çıkma stratejileri arasındaki ilişki. *Uluslararası Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*. 2014;2014:44-56.
30. Atanes AC, Andreoni S, Hirayama MS, et al. Mindfulness, perceived stress, and subjective well-being: a correlational study in primary care health professionals. *BMC complementary and alternative medicine*. 2015;15:303. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0823-0>
31. Tekin E, Çilesiz ZY, Selçuk G. Farklı mesleklerde çalışanların algılanan stres düzeyleri ve stresle başa çıkma tarzları üzerine bir araştırma. *ODÜ Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi (ODÜSOBİAD)*. 2019;9:79-89.
32. Tsuboi Y, Ueda Y, Naruse F, et al. The association between perceived stress and low back pain among eldercare workers in Japan. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2017;59:765-7. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001062>
33. Harris ML, Loxton D, Sibbritt DW, et al. The influence of perceived stress on the onset of arthritis in women: findings from the Australian Longitudinal Study on women's health. *Annals of Behavioral Medicine*. 2013;46:9-18. <https://doi.org/10.1007/s12160-013-9478-6>
34. Chang K-C, Liao Y-H, Lee H-C, et al. Musculoskeletal disorders, psychosocial stress and associated factors among home-based migrant care workers. *Work*. 2020;1-13. <https://doi.org/10.3233/WOR-203119>
35. Mehrdad R, Dennerlein JT, Haghghat M, et al. Association between psychosocial factors and musculoskeletal symptoms among Iranian nurses. *American journal of industrial medicine*. 2010;53:1032-9. <https://doi.org/10.1002/ajim.20869>
36. McFarlane AC. Stress-related musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007;21:549-65. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.03.008>

37. Şimşek Ş, Yağcı N, Şenol H. Prevalence and risk factors of low back pain among health-care workers in Denizli. *Ağrı-The Journal of The Turkish Society of Algology*. 2017;29:71-8. <https://doi.org/10.5505/agri.2017.32549>
38. Chen W, Yu IT, Wong T. Impact of occupational stress and other psychosocial factors on musculoskeletal pain among Chinese offshore oil installation workers. *Occupational and environmental medicine*. 2005;62:251-6. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.013680>
39. Karahan A, Kav S, Abbasoglu A, et al. Low back pain: prevalence and associated risk factors among hospital staff. *Journal of advanced nursing*. 2009;65:516-24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04905.x>



Migren Baş Ağrısının Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı ve Eritrosit Dağılım Genişliği ile İlişkisi

©Özgül Ocak¹, ©Erkan Melih Şahin²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

² Prof. Dr, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Migren Baş Ağrısının Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı ve Eritrosit Dağılım Genişliği ile İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada, nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerlerinin migren baş ağrısının diğer baş ağrılarında ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya nöroloji polikliniğine 01/01/2018 ve 31/12/2020 tarihleri arasında başvuran migren ve diğer baş ağrısı tanısı almış hastaların kayıtları alınmıştır. Bu kayıtlardan eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerine ek olarak nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) hesaplanmıştır. Migren tanılı hastalar ile diğer baş ağrısı tanılı hastalar arasında karşılaştırma yapılarak NLO, PLO ve RDW açısından fark olup olmadığı incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 2535 kayıt dahil edilmiştir. Migren tanılı grubunda 117 (%4,6) diğer baş ağrısı tanılı grubunda 2411 (%95,4) kayıt mevcuttu. Migren tanılı grubunda kadın oranı (%82,9) diğer baş ağrısı tanılı grubundaki kadın oranından (%65,6) anlamlı yüksekti. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama NLO değerleri ($2,02 \pm 1,05$ ve $2,27 \pm 2,36$), ortalama PLO değerleri ($127,70 \pm 68,78$ ve $128,05 \pm 92,57$) ve ortalama RDW değerleri ($14,18 \pm 1,48$ ve $14,19 \pm 1,73$) arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada migren hastaları ile diğer baş ağrısı tanılı hastaların NLO, PLO ve RDW değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu değerlerin migren ile diğer baş ağrısı tanılı hastaları arasında ayırıcı tanı için kullanım değerleri olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Migren, Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı, Eritrosit Dağılım Genişliği

Abstract

The Relationship of Migraine Headache with Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Erythrocyte Distribution Width

Objective: The aim of this study was to investigate the availability of neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) and erythrocyte distribution width (RDW) values in the differential diagnosis of migraine headache from other headaches.

Methods: The health records of the patients diagnosed with migraine and other headache who applied to the neurology outpatient clinic between 01/01/2018 and 31/12/2020 were included in the study. RDW, NLR and PLR were calculated and compared between migraine and other headaches.

Results: A total of 2528 records were included in the study, 117 (4.6%) with the migraine diagnosis and 2411 (95.4%) with the diagnosis other headaches. The rate of women in the migraine diagnosis group (82.9%) was significantly higher than the other headaches (65.6%). There was no significant difference between migraines and other headaches mean NLR values (2.02 ± 1.05 and 2.27 ± 2.36), mean PLO values (127.70 ± 68.78 and 128.05 ± 92.57) and mean RDW values (14.18 ± 1.48 and 14.19 ± 1.73) ($p > 0.05$).

Conclusion: No significant difference was found between the NLR, PLO and RDW values of migraine and other headache patients in this study. It was concluded that these values are not useful for differential diagnosis between migraine and other headaches.

Keywords: Migraine, Neutrophyl-Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Red Cell Distribution Width

Nasıl Atıf Yapmalı / How to Cite: Ocak Ö, Şahin EM. Migren Baş Ağrısının Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı ve Eritrosit Dağılım Genişliği ile İlişkisi. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):114-118. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.913390>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Prof. Dr. Erkan Melih Şahin

Email: emsahin@yahoo.com

ORCID id: 0000-0003-1520-8464

Geliş/Received: 11 Nisan 2021

Kabul/Accepted: 8 Temmuz 2021

GİRİŞ

Baş ağrısı, nöroloji polikliniklerinde hastaların en sık başvuru şikayetidir. Toplumun %90'ından fazlasında yaşamın bir döneminde baş ağrısı görülür (1-2). Migren birincil baş ağrılarının sık görülen bir sebebidir ve yaşam kalitesini bozan önemli bir sağlık sorunudur. Migren tanısı genellikle öykü ve fizik muayene ile koyulabilir. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri sıklıkla sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamak için yapılır. Etkin migren tedavisi için tanının doğru konulması ve migreni taklit eden diğer baş ağrılarının dışlanması gereklidir.

Migren patogenezi temel nöronal mekanizmalarla ilişkilidir. Hayvan deneylerinde aktif baş ağrısı evresinde trigeminal sinir aktivasyonuna ikincil dura materde sinir enflamasyonu, plazma proteinlerinin damar dışına çıkması, kan akımında artış ve vazodilatasyon olduğu gösterilmiştir (3). Bu değişimlere neden olan patofizyolojik mekanizmanın, dura materde iNOS ekspresyonunda artış ve IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin upregulasyonu ile kendini gösteren gecikmiş inflamatuvar cevap olduğu düşünülmektedir (4).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) kullanımı kolay ve ucuz indeksler olup sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösterirler. Özellikle kardiyovasküler ve onkolojik hastalıklarında kullanılabilir oldukları belirlenmiştir (5-6). Eritrosit dağılım genişliği (RDW), hemogram parametreleri içinde eritrositlerin çap veya volümüne bağlı dağılımının ölçüsü olan bir değişim katsayısıdır. "Eritrosit volümü/ortalama eritrosit volümü (MCV)×100" formülünün 1 standart sapmasıyla hesaplanır. RDW düzeylerinin inflamatuvar süreçlerle pozitif ilişkisi geniş kohort çalışmalarında gösterilmiştir (7). Bu belirteçlerin migren hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı farklı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır ve periferik inflamasyonun artmış seviyeleri migren hastalarında ortaya çıkabilir ve migren patogenezinde rol oynayabilir olarak yorumlanmıştır (8).

Migren hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hematolojik parametreler açısından anlamlı farklılıklar gösterilmiş olsa da bunun ayırıcı tanıda kullanılabilirliği için migren ile diğer baş ağrıları arasında karşılaştırmalar yapılması gerektiği önemli bir kısıtlılık olarak belirtilmiştir (9). Bu çalışmanın amacı migren ile diğer baş ağrıları arasında NLO, PLO ve RDW değerlerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif analitik tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi kayıtları üzerinden yürütüldü.

Çalışma evreni hastane kayıt sistemine dahil hastalar, çalışma örnekleme ise çalışma katılım şartları dahilinde buradan seçilmiş kayıtlardan oluşmuştur. Hasta kayıt sisteminde

verileri üzerinden 01/01/2018 ve 31/12/2020 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Nöroloji polikliniğinde görülüp Migren hastalığı (ICD tanı kodu G43, G43.8, G43.9) ve diğer baş ağrısı (ICD tanı kodu G.44, R.51) tanısı almış ve hemogramları bakılmış olanlar seçim evrenini oluşturmuştur. Bilgilerinde eksiklik ya da tutarsızlık olanlar, yineleyen kayıtlar çalışma dışı bırakılmıştır. Birden fazla hemogram bakılmış olanlarda en eski tarihli olan ölçümler esas alınmıştır.

Araştırmada çalışma grubunu migren tanı grubuna dahil hastalar (n=117), kontrol grubunu diğer birincil baş ağrısı tanılarını almış hastalar (n=2411) oluşturmuştur. Kayıtlardaki hemogram ölçümlerinden eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerine ek olarak nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) hesaplandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri dijital ortama aktarıldı. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Değişken özelliklerine uygun şekilde Ki-kare, Student t-testi ve Pearson korelasyon testi ile analizler gerçekleştirildi. Örneklem sayısı 30'dan büyük olduğundan santral limit teoremine dayanılarak parametrik testlerde normal dağılım varsayımı ihmal edildi. Korelasyonların gücünün değerlendirilmesinde $r < 0,30$ düşük, $0,30 \leq r < 0,50$ orta ve $r \geq 0,50$ yüksek olarak sınıflandırıldı. Tüm analizler için anlamlılık sınırı düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi ve her analiz için test sabitleri ile mutlak p değerleri verildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 2528 kayıt dahil edilmiştir. Migren tanı grubunda 117 (%4,6) diğer baş ağrıları tanı grubunda 2411 (%95,4) kayıt mevcuttu. Migren tanı grubunda kadın oranı (97, %82,9) diğer baş ağrıları tanı grubundaki kadın oranından (1581, %65,6) anlamlı yüksekti ($c^2=15,018$; $p < 0,001$). Hastaların ortalama yaşları $50,3 \pm 18,2$ (en az 18 en çok 92) idi. Kadınları ortalama yaş (49,1±17,6) erkeklerin ortalama yaşından (52,5±19,3) anlamlı düşüktü ($t=4,266$; $p < 0,001$). Migren tanı grubunda ortalama yaş (40,1±13,1) diğer baş ağrıları tanı grubu ortalama yaşından (50,7±18,3) anlamlı düşüktü ($t=8,428$; $p < 0,001$).

Çalışmaya dahil edilen kayıtlarda ortalama lenfosit sayısı $2,27 \pm 0,78$, ortalama nötrofil sayısı $4,45 \pm 1,65$, ortalama platelet sayısı $257,99 \pm 68,11$, ortalama RDW değeri $14,19 \pm 1,72$ idi. Tüm kayıtlar için hesaplanan NLO değeri $2,26 \pm 2,31$ ve ortalama PLO değeri $128,03 \pm 91,60$ idi. Çalışmaya dahil edilen kayıtlardaki hemogram parametrelerinin gruplara göre değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm kayıtlarda kadınların ortalama lenfosit sayısı ($2,25 \pm 0,71$) erkeklerden ($2,31 \pm 0,91$) anlamlı farklı değildi ($t=1,540$; $p=0,124$), kadınların ortalama nötrofil sayısı ($4,37 \pm 1,65$), erkeklerden ($4,61 \pm 1,68$) anlamlı düşük ($t=3,446$; $p=0,001$), ortalama platelet sayısı ($266,54 \pm 68,51$) ve ortalama RDW değeri ($14,28 \pm 1,77$) erkeklerden (sırasıyla $241,04 \pm 64,07$, $14,01 \pm 1,62$) anlamlı yüksekti ($t=9,213$; $p<0,001$, $t=3,657$; $p<0,001$). Kadınların ortalama NLO değeri ($2,19 \pm 1,78$) erkeklerden ($2,39 \pm 3,10$) anlamlı farklı değil ($t=1,734$; $p=0,083$), kadınların ortalama PLO değeri ($130,62 \pm 68,14$) erkeklerden ($122,91 \pm 125,68$) anlamlı yüksekti ($t=1,997$; $p=0,046$).

Çalışmaya dahil edilen tüm kayıtlarda hastaların yaşları ile nötrofil sayıları arasında anlamlı korelasyon bulunmazken ($r=0,010$, $p=0,617$) lenfosit sayıları ve platelet sayıları arasında anlamlı zayıf negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=-0,102$, $p<0,001$; $r=-0,098$, $p<0,001$). Katılımcıların yaşları RDW değerleri ve NLO değerleri ile anlamlı zayıf pozitif korelasyon gösteriyordu (sırasıyla $r=0,190$, $p<0,001$; $r=0,050$, $p=0,011$). Katılımcıların yaşları ile PLO değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($r=0,029$, $p=0,146$).

Çalışmaya dahil edilen tüm kayıtlarda hastaların NLO ve PLO değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,864$; $p<0,001$). Katılımcıların RDW değerleri ile NLO ve PLO değerleri arasında zayıf pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=0,069$; $p<0,001$, $r=0,109$; $p<0,001$)

Tablo 1. Hemogram parametrelerinin gruplara göre değerleri

	Migren tanı grubu	Diğer baş ağrıları tanı grubu	İstatistik karşılaştırma*
Lenfosit sayısı	$2,36 \pm 0,68$	$2,26 \pm 0,79$	$t=1,246$ $p=0,213$
Nötrofil sayısı	$4,40 \pm 1,47$	$4,45 \pm 1,68$	$t=0,331$ $p=0,740$
Platelet sayısı	$227,29 \pm 68,51$	$257,05 \pm 68,00$	$t=3,144$ $p=0,002$
RDW	$14,18 \pm 1,48$	$14,19 \pm 1,73$	$t=0,047$ $p=0,963$
NLO	$2,02 \pm 1,05$	$2,27 \pm 2,36$	$t=1,119$ $p=0,263$
PLO	$127,70 \pm 68,78$	$128,05 \pm 92,57$	$t=0,040$ $p=0,968$

* bağımsız örneklerde ortalamaların farkı (t) testi.
RDW; eritrosit dağılım genişliği. NLO; nötrofil-lenfosit oranı. PLO; platelet lenfosit oranı

Migren tanı grubunda ortalama platelet sayısı ($227,29 \pm 68,51$) diğer baş ağrıları tanı grubu ortalama platelet sayısından ($257,05 \pm 68,00$) anlamlı düşüktü ($t=3,144$; $p=0,002$). Ortalama NLO, PLO ve RDW değerleri açısından migren ile diğer baş ağrıları grupları arasında anlamlı fark görülmedi.

TARTIŞMA

Migren, nörojenik inflamasyon ve kranial kan damarlarının kontraktıl disfonksiyonları sonucu meydana gelen nörovasküler bir bozukluktur. Nöroinflamasyon, nöropeptitler, sitokinler ve vazomotor değişiklikler migrenin patogenezinde yer alırlar. Nöronal aktivasyon proinflamatuvar peptitlerin salgılanması ve lökosit aktivasyonuna neden olur, bu inflamatuvar mekanizmaların migrende rolü olduğu düşünülmektedir (10-11).

Migrenin bir çeşit steril inflamasyon olduğu önerilmiştir ve bu görüşe dayalı nörojenik inflamasyonu durduran etkin terapötik ajanlar olarak triptanlar migren tedavisinde kullanılmaktadır (12). Steril nörojenik inflamatuvar model, migrende bağışıklık sistemi rol aldığını düşündürmektedir. Aktifleşen bağışıklık hücreleri trigeminal sinirleri aktive ederek büyük miktarlarda sitokin üretimini uyarırlar, vazoaktif peptitlerin salınmasına ve sonra nörojenik inflamasyonun şiddetlenmesine sebep olurlar (10,13-14). Migren atakları sırasında inflamasyon belirteçlerinin yükseldiği gösterilmiştir (15).

Nötrofiller, aterosklerotik plak içinde bulunan ve kemokinleri, sitokinleri ve büyüme faktörleri salgılayan ve sentezleyen proinflamatuvar hücrelerdir (16). Lenfositler bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol oynar ayrıca lenfositlerin salgıladığı proinflamatuvar sitokinler ateroskleroza başlatır, aterogenezi düzenler ve inflamasyonu aktive eder (17). Migrende lökositlerin işlevi incelenmiştir. Auralı migren hastalarında hücrel ve humoral inflamatuvar işaretlerin arttığı gösterilmiştir (18).

Migren hastalarında ataklar sırasında ve aralarda artmış platelet aktivitesi tarif edilmiştir. Migrende akut koroner ve serebrovasküler sendromlardakine benzer şekilde baş ağrısı olmayan dönemde proinflamatuvar plateletler lökositlere yapışır. Migren hastalarında platelet aktivasyonu ve agregasyonu gösterilmiştir (19-20). Migren atakları sırasında NLO değerinin ve platelet sayılarının arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (21-22). Migren hastalarında platelet lökosit etkileşimleri de artmış bulunmuştur (23-24). Sağlıklı kontrollere göre migren hastalarında trombosit sayısı düşük, ortalama trombosit hacmi yüksek saptanmıştır (25). Bir çalışmada migren hastalarında NLO değerlerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olmadığı, subaraknoid kanamalı hastalarda ise anlamlı daha yüksek olduğu bildirilmiştir (26).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), tam kan sayımı ile çalışılan ve eritrosit boyutunu belirleyen bir parametredir. RDW'nin nörohumoral aktivasyona bağlı eritropoezde ve inflamasyonda arttığı bilinmektedir. Inflamasyonda artan sito-

kinler eritrositin maturasyonunu baskılar ve heterojenitede artışa sebep olur (27-29). RDW ve migren ilişkisi netleşmemiştir. Migrende rol aldığı bilinen oksidatif stres ve inflamasyon demir metabolizmasını değiştirip eritrosit yarı ömrünü kısaltmakta ve kemik iliğinin eritropoetine cevabını değiştirmektedir. RDW, C-reaktif protein, interlökin-6, TNF gibi sitokinler ile pozitif korelasyon gösterir (30-31). Migrenli ve sağlıklı kontrol 100'er katılımcı ile yapılan bir çalışmada RDW değeri, migren hastalarında kontrollerden grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (32). Bir başka çalışmada ise migren hastaları ile sağlıklı kontrol hastaları kıyaslanmış ve RDW değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (33).

Baş ağrısı, toplumda sık gözlenen ve yaşam kalitesini bozan önemli bir nörolojik semptomdur. Baş ağrılarının ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Migren nöroloji polikliniklerinde sık gördüğümüz birincil baş ağrısı sebepleri arasındadır. Migrenin ayırıcı tanısında kullanılmak üzere birçok parametre değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu parametrelerden bazıları inflamatuvar belirteçlerdir. Birçok çalışma sağlıklı kontrol grupları ile migren baş ağrısı arasında inflamatuvar belirteçler açısından farklılık olup olmadığına bakmıştır. Fakat zaten sağlıklı baş ağrısı olmayan bir kişinin migrende ayırıcı tanısı klinik ve anamnez ile yapılabilir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak inflamatuvar belirteçler migren hastalarını diğer baş ağrısı olan hastalar ile karşılaştırıldı ve iki grup arasında NLO, PLO ve RDW değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığı bulundu. Bu çalışmada kullanılan hastane kayıt verileri retrospektif olarak incelendiği için hastaların ayırıcı tanı süreçleri çalışmaya dahil edilememiştir. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Sonuçlarımızın prospektif çalışmalarla teyit edilmesi konu hakkında kesin yargılar sunmaya yardımcı olacaktır.

Migren patogenezi henüz netlik kazanmamış olsa da yapılan çalışmalar migren patofizyolojisinin primer nöronal mekanizmalarla ilgili olduğunu düşündürmektedir. Migren hastalarında inflamasyon belirteçleri ile yapılan çalışmalardan hastalarda eksik ya da düşük antioksidan düzeylerinin oksidatif stresi arttırdığı ve inflamasyon ve damar patofizyolojisinde değişimlere yol açtığı sonucu çıkarılmıştır. NLO, PLO ve RDW inflamasyonla ilişkili önemli bir belirteçler olmasına rağmen migren hastalarını diğer baş ağrıları arasında ayırıcı tanıda kullanmak için uygun özelliklere sahip değildir.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

İç danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 20/02/2021 tarih ve 02-24 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Bu çalışmanın bir bölümü 20-21 Şubat 2021 tarihinde "online" olarak düzenlenen 17. Başağrısı Kış Okulu toplantısında sözel bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Diamond S. A fresh look at migraine therapy. *Postgrad Med* 2001;109:49-54. <https://doi.org/10.3810/pgm.2001.01.822>.
2. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21:774-7. <https://doi.org/10.1177/033310240102100708>.
3. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(Suppl 3):16-20.
4. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124:2490-502. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2490>.
5. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2013;108:901-7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.28>.
6. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1204-12. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0146>.
7. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628-32. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-133.4.628>.
8. Yılmaz Avcı A, Akalin O. Migraine and peripheral inflammation. *Acta Medica Alanya* 2017;1(3): 20-6. <https://doi.org/10.30565/medalanya.336902>.
9. Sarıcam G. Relationship between migraine headache and hematological parameters. *Acta Neurologica Belgica* 2020; <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01362-x> [Online ahead of print].
10. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, BoasDA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in migraine model. *Nat Med* 2002;8(2):136-42. <https://doi.org/10.1038/nm0202-136>. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. *J Atherosclerosis* 2009;205(1): 15-22. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.016.

11. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. *J Atherosclerosis* 2009;205(1): 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.016>.
12. Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: a receptor-targeted for migraine. *Annu Rev Med* 1993;44:145-54. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.44.020193.001045>.
13. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005;64(10Suppl2): S9-S15. https://doi.org/10.1212/wnl.64.10_suppl_2.s9.
14. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28(2):183-7. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>.
15. Turan H, Horasanli B, Ugur M, Arslan H. Procalcitonin levels in migraine patients. *Can J Neurol Sci* 2011;38:124-8. <https://doi.org/10.1017/s0317167100011161>.
16. Soehlein O. Multipleroles for neutophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2012;110(6):875- 88. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.257535>.
17. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(6):348-58. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.62>.
18. Empl M, Sostak P, Breckner M, Riedel M, Muller N, Gruber R et al. T-cell subsets and expression of integrins in peripheral blood of patients with migraine. *Cephalgia* 1999; 19:713-7. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019008713.x>.
19. Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine. *Thromb Res* 2014;134(1):17-22. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.055>.
20. Zeller JA, Frahm K, Baron R, Stingele R, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(7):984-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.019638>.
21. Karabulut KU, Egercioglu TU, Uyar M, Ucar Y. The change of neutrophils/lymphocytes ratio in migraine attacks: a case-controlled study. *Ann Med Surg* 2016;27(10):52-69. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.07.023>.
22. Nelson KB, Richardson AK, He J, Lateef TM, Khoromi S, Merikangas KR. Headache and biomarkers predictive of vascular disease in a representative sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(4):358-62. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.17>. Freedman JE, Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002;105(18):2130-2. doi:10.1161/01.cir.0000017140.26466.f5.
23. Zeller JA, Lindner V, Frahm K, Baron R, Deuschl G. Platelet activation and platelet-leucocyte interaction in patients with migraine subtype differences and influence of triptans. *Cephalgia* 2005;25(7):536-41. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00916.x>.
24. Freedman JE, Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002;105(18):2130-2. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017140.26466.f5>.
25. Varol S, Akil E, Ugur M, et al., Investigation of mean platelet volume and platelet count in the blood of patients with migraine, *Turk J Neurol* 2013;19(3):90-2. <https://doi.org/10.4274/Tnd.88156>
26. Eryigit U, Altunayoglu Cakmak V, Sahin A, Tatli O, Pasli S, Gazioglu G, Karaca Y. The diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in distinguishing between subarachnoid hemorrhage and migraine. *Am J Emerg Med* 2017;35(9):1276-80. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.03.063>.
27. Danese E, Lippe G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases *J Thorac Dis* 2015;7:E402-11. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.04>.
28. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2012;109:128-34. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.015>.
29. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patient treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010;27:589-94. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr307>.
30. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr* 2010;29:600-4. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.03.001>.
31. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:258-65. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp163>.
32. Celikbilek A, Zararsiz G, Atalay T, Tanik N. Red cell distribution width in migraine. *Int J Lab Hematol* 2013;35(6):620-8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12100>.
33. Özözen Ayas Z. Eritrosit dağılım genişliği: migren-ilişkili beyin mrg lezyonları için yeni bir belirteç mi? *Namık Kemal Medical Journal* 2020;8(2):186-90. <https://doi.org/10.37696/nkmj.641380>



Pedriatri Ünitelerinde Aile Merkezli Bakım ile Ebeveynlere Sağlanan Destek Düzeyi Arasındaki İlişki

© Hilal Yılmaz¹, © Aysel Kökcü Doğan²

¹ Uzm. Hemşire, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

² Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Pedriatri Ünitelerinde Aile Merkezli Bakım ile Ebeveynlere Sağlanan Destek Düzeyi Arasındaki İlişki

Amaç: Bu çalışmada, pedriatri ünitelerinde yatan çocuklara verilen aile merkezli bakım ile ebeveynlere sağlanan destek düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Veri toplama aracı olarak “Aile Merkezli Bakım Ölçeği” ve “Ebeveyn Destek Ölçeği” kullanıldı. Araştırmanın örneklemini, İstanbul’da bulunan özel bir vakıf üniversitesi hastanesinin pedriatri ünitelerine müracaat eden, üç gün ve üzeri yatış yapmış tüm çocukların araştırmaya katılmaya gönüllü 155 ebeveyni oluşturdu.

Bulgular: Araştırmaya katılan ebeveynlerin %80’i kadındı. Araştırma kapsamında “Aile Merkezli Bakım Ölçeği” “eşleşme yüzdesi” puan ortalaması 70,1±38,9 “Hemşire Ebeveyn Destek Ölçeği” toplam puan ortalaması 84,8±15,2 bulundu. Örneklem grubunda bulunan ebeveynlerin eğitim düzeyi, çalışma durumu, çocuğunun hastanede kalış süresi ve çocuğunun yattığı ünite ile her iki ölçek arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p<0,05).

Sonuç: Aile merkezli bakım uygulamaları ile ilgili hemşirelerin ebeveynlere ve çocuklara verdikleri bakımdan memnun oldukları, ebeveynlere sağlanan destek düzeyi arttıkça ebeveynlerin aile merkezli bakıma katılımının da arttığı belirlendi. Bu sonuçlar doğrultusunda hemşireler aile merkezli bakımda ebeveynlerin rolünü kabul etmeli ve ebeveynlere gereksinimleri doğrultusunda destek vermelidir.

Anahtar Kelimeler: Aile Merkezli Bakım, Destek, Ebeveyn, Hemşire

Abstract

Relationship Between Family-Centered Care in Pediatric Units and The Level of Support Provided to Parents

Objective: This descriptive study was carried out in order to determine the relationship between family-centered care given to children in pediatric units and the level of support provided to parents.

Methods: “Family-Centered Care Scale” and “Parental Support Scale” were used as data collection tools in the study. The sample of the study consisted of 155 voluntary parents of all children who applied to the pediatric units of a private foundation university hospital in İstanbul and had hospitalized for three days or more, volunteering to participate.

Results: 80% of the parents participating in the study were women. Within the scope of the study, the average point of “Matching Percentage” in the “Family Centered Care Scale” was found to be 70.1 ± 38.9 and the total score average of the “Nurse Parent Support Scale” was 84.8 ± 15.2. Statistically significant difference was found between the educational level of parents in sample group, parents’ employment status, length of stay in the hospital, and the unit where child was hospitalized (p<0,05).

Conclusion: It was determined that the nurses related to family-centered care practices were satisfied with the care they gave to parents and children, and as the level of support provided to parents increased, parental participation in family-centered care increased. In line with these results, nurses should accept the role of parents in family-centered care and support parents in line with their needs.

Keywords: Family-Centered Care, Support, Parent, Nurse

Nasıl Atıf Yapmalı / How to Cite: Yılmaz H, Doğan AK. Pedriatri Ünitelerinde Aile Merkezli Bakım ile Ebeveynlere Sağlanan Destek Düzeyi Arasındaki İlişki. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):119-130. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.872386>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Uzm. Hemşire, Hilal Yılmaz

Email: hilal.ylmz.95@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3483-7250

Geliş/Received: 1 Şubat 2021

Kabul/Accepted: 15 Haziran 2021

GİRİŞ

Aile Merkezli Bakımda amaç; aileyle iş birliği yapmak, çocuk ve aile hakkında bilgi almak, çocuk ile ailenin hastalığı ve hastaneye yatmasında yaşadıkları anksiyeteyi en aza indirip, çocuğun zihinsel, fiziksel, psikolojik potansiyelini en üst seviyeye çıkarmak ve hastanede kalış süresini en aza indirmektir (1). Ailelerin hastanede çocuklarının bakımına dahil edilmeleri için buldukları ortamı tanıması ve hemşireler ile aralarında etkili bir iletişim olması gerekir. Bunun içinde çocuğun kliniğe kabulü ile; aile ve çocuklara kliniğin tanıtılması, klinik rutinleri, çalışanlar hakkında bilgi verilmesi ve çocuğun yatışından itibaren tedavi süresince çocuk ile ilgili bilgilerin eksiksiz ve tarafsız aile ile paylaşılması, Aile Merkezli Bakım ile ilişkili önemli hemşirelik uygulamalarıdır (2).

Konu ile ilgili literatür tarandığında özellikle İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerin çocuk hastanelerinde ebeveyn ve çocuğuna Aile Merkezli Bakım ilkeleri doğrultusunda bakım verildiği ve Aile Merkezli Bakımın hastanelerin kurum politikası olarak kabul edilip uygulandığı görülmektedir (3). Aile Merkezli Bakımın ülkemizdeki durumu incelendiğinde, ebeveynlerin çocuğu ile birlikte hastane ortamında kalmalarına ilişkin standart uygulama prosedürünün olmadığı ve hastanelerdeki uygulamalarda farklılıklar olduğu görülmektedir (4).

Çocuğu hastanede yatan ebeveynlere destek olma hemşirelik bakımının önemli bir yönü olarak görülmektedir. Hemşire-ebeveyn desteği; hastanede yatan çocukların ebeveynlerini destekleyici, etkin iletişim ile sürekli bilgi sağlama ve ebeveyni bakıma dahil ederek stresini azaltmasına yardımcı olmak olarak tanımlanır. Ebeveynlerin olumlu geri bildirim ve değerlendirme yoluyla ebeveynlik rolünü sürdürmelerine destek olur; duygusal destek ve kaliteli hemşirelik bakımı sağlar. Hemşirelerin destekleyici davranışları; dinleme ve empati kurma, bilgi verme ve açıklamalar yapma, çocuğun bakımına katılımda teşvik etme ve güven verme, doğrulama, ilgi ve değer verme, bütünlüğü koruma, önerilerde bulunma ve mevcut sorunları çözme şeklinde sıralanabilir (5).

Bu çalışmada Pediatri ünitelerinde verilen aile merkezli bakım ile ebeveynlere sağlanan destek düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada örneklem seçimine gidilmemiş olup İstanbul'da bulunan özel bir vakıf üniversitesi hastanesinin pediatri ünitelerinde en az 3 gün süre ile çocukları yatan araştırmaya katılmaya gönüllü 124 anne ve 31 baba olmak üzere toplam 155 ebeveyn örneklem grubunu oluşturmuştur.

Örneklem

Araştırmada "Aile Merkezli Bakım Ölçeği" ve "Hemşire Ebeveyn Destek Ölçeği" kullanılarak veriler toplanmıştır. Ebe-

veynlere araştırmaya başlamadan önce araştırmacının amacı ve ölçekler hakkında gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra onamları alınmıştır. Verilerin toplanması için ebeveynlere ortalama 20 dakikalık süre ayrılmıştır.

Veri Toplama Tekniği

Araştırmada "Aile Merkezli Bakım Ölçeği" ve "Hemşire Ebeveyn Destek Ölçeği" kullanılarak veriler toplanmıştır. Ebeveynlere araştırmaya başlamadan önce araştırmacının amacı ve ölçekler hakkında gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra onamları alınmıştır. Verilerin toplanması için ebeveynlere ortalama 20 dakikalık süre ayrılmıştır.

Aile Merkezli Bakım Ölçeği (AMBÖ)

Curley ve ark. tarafından 2013 yılında geliştirilen ve Altıparmak, Taş Arslan tarafından 2015 yılında Türkçeye uyarlanan ölçek ebeveynlerin hastanede kaldıkları süre içerisinde verilen hemşirelik bakımının değerlendirilmesi ile ilgili soruları önem ve tutarlılık açısından değerlendirmektedir. Ölçek 7 madde ve iki bölümden oluşmaktadır. Her madde (1) hiç memnun değilim, (5) çok memnunum olarak puanlanan beşli likert tipinde ölçektir. Toplam puan hem önemlilik hem tutarlılık bölümleri için 7-35 arasındadır ve ölçekte alt boyutlar bulunmamaktadır. Önemlilik bölümünde hemşireler ile ilgili verilen maddelerin ebeveynler için ne kadar önemli olduğu, tutarlılık bölümünde ise; hemşirelerin verilen maddeleri ne kadar tutarlı yaptığı ölçülmüştür (19). Puan değerlendirilmesinde önemlilik ve tutarlılık puanları tek bir puanda birleştirilmektedir ve bu puan eşleşme yüzdesini ifade eder. Eşleşme yüzdesinin artması hemşirelerin ebeveynler ile ilgilendiği ve çocuğa iyi bakım verildiğini ifade eder. Aile Merkezli Bakım Ölçeği" Cronbach Alfa değeri önemlilik bölümü 0,70 tutarlılık bölümü 0,79 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ise önemlilik bölümü için Cronbach alfa değeri 0,86 tutarlılık bölümü için Cronbach alfa değeri 0,85 olarak bulundu.

Hemşire Ebeveyn Destek Ölçeği (HEDÖ)

Miles, Carlson, Brunssen tarafından 1999 yılında geliştirilen, Yiğit ve ark. tarafından 2015 yılında Türkçeye uyarlanan ölçek hemşirelerin ebeveyn desteklerini ölçmek amacı ile kullanılmaktadır. Ölçek, (1) hemen hemen hiç, (2) ara sıra, (3) bazen, (4) çoğu zaman ve (5) her zaman şeklinde beşli likert tipinde, 21 maddeden ve dört alt boyuttan oluşmaktadır. "Bilgi verme ve İletişim Desteği" (9 madde), "Duygusal Destek" (3 madde), "Saygı Desteği" (4 madde), "Kaliteli Bakım Verme" (5 madde) alt boyutlardır (50). Ölçekten alınabilecek en düşük puan 21, en yüksek puan 105'tir. "Hemşire Ebeveyn Destek Ölçeği" Cronbach Alfa değeri 0,87'dir. Bu çalışmada ise Cronbach alfa değeri 0,86 bulunmuştur. Puan arttıkça hemşirelerin ebeveynlere gösterdiği destek düzeyi artar.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında t-testi, ikiden fazla bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü (One way) Anova testi kullanıldı. Anova testi sonrasında farklılıkları belirlemek üzere tamamlayıcı post-hoc analizi olarak Scheffe testi kullanıldı. Araştırmanın sürekli değişkenleri arasında pearson korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analiz için, p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Örneklem grubunda yer alan ebeveynlerin %80'inin (n=154) kadın, %54,2'sinin 31-40 yaş aralığında (n=84), %35,5'inin üniversite mezunu olduğu (n=55), %61,7'sinin herhangi bir işte çalışmadığı (n=104), %82,6'sının SGK'na bağlı sağlık güvencesinin olduğu (n=128), %61,3'ünün ekonomik durumunun orta ve altı olduğu (n=95) tespit edildi. Ebeveynlerin %41,9'unun 2 çocuğu olduğu (n=65), %52,9'unun erkek çocuğu olduğu (n=82), %24,5'inin 6-12 yaş aralığında çocuğunun olduğu (n=38), %33,5'inin çocuğunun otuz gün ve üzeri hastanede yatış yaptığı (n=52), %49,7'unun çocuğunun Pediatri KİT ünitesinde yattığı (n=77), %51,6'sının çocuğunun daha önce hastanede yatış öyküsünün olduğu (n=80) tespit edildi (Tablo 1).

Araştırmaya katılan ebeveynlerin "Aile Merkezli Bakım Eşleşme Yüzdesi" ortalaması $70,1 \pm 38,9$, "Hemşire Ebeveyn Destek Ölçeği" toplam puan ortalaması $84,8 \pm 15,2$ olarak tespit edildi (Tablo 2).

Araştırmada kullanılan Aile Merkezli Bakım Ölçeği ile Hemşire Ebeveyn Destek Ölçeği ve tüm alt boyutlarda (Aile Merkezli Bakım Ölçeği Eşleşme Yüzdesi ile Önemlilik hariç) anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Aile Merkezli Bakım Ölçeği Tutarlılık bölümü puanları ile ebeveynlerin cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumları, çocuklarının yaşı, çocuklarının hastanede kalış süresi, çocuklarının hastanede yattığı ünite ve çocuklarının hastanede yatış öyküsü arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Örneklem grubunda yer alan kadın ebeveynlerin ($31,2 \pm 4$), eğitim düzeyi ilkököl olanların ($33,1 \pm 3,6$) çalışmayanların ($31,6 \pm 3,7$), çocuğunun yaşı 6-12 arasında olanların ($32,1 \pm 3,5$), çocuğunun hastanede kalış süresi onaltı-otuz gün olanların ($32,2 \pm 3,7$), çocuğunun yattığı ünite pediatri KİT olanların ($32,2 \pm 3,4$), çocuğunun daha önceden hastanede yatış öyküsü olanların ($31,5 \pm 4,3$) aile merkezli bakım tutarlılık puanları diğer gruplardan daha yüksek belirlendi (Tablo 4).

Tablo 1. Tanıtıcı Özellikler (N=155)

	Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	124	80,0
	Erkek	31	20,0
Yaş	30 ve Altı	42	27,1
	31-40	84	54,2
	40 Üzeri	29	18,7
Eğitim Düzeyi	İlkokul	35	22,6
	Ortaokul	26	16,8
	Lise	39	25,2
	Üniversite	55	35,5
Çalışma Durumu	Evet	51	32,9
	Hayır	104	67,1
Sağlık Güvencesi	Sgk	128	82,6
	Yeşil Kart	4	2,6
	Özel Sağlık Sigortası	10	6,5
	Yok	13	8,4
Ekonomik Durumu	Çok İyi	10	6,5
	İyi	50	32,3
	Orta ve Altı	95	61,3
Çocuk Sayısı	1	45	29,0
	2	65	41,9
	3	29	18,7
	4 ve Üzeri	16	10,3
Çocuğun Cinsiyeti	Kız	73	47,1
	Erkek	82	52,9
Çocuğun Yaşı	Sıfır-bir	28	18,1
	Bir-üç	33	21,3
	Üç-altı	30	19,4
	Altı-oniki	38	24,5
	Oniki-onsekiz	26	16,8
Çocuğun Kalış Süresi	Üç-yedi	50	32,3
	Sekiz-onbeş	25	16,1
	Onaltı-otuz	28	18,1
	Otuz Üzeri	52	33,5
Çocuğun Yattığı Ünite	Pediatri Servisi	52	33,5
	Pediatri Kit	77	49,7
	PICU	6	3,9
	NICU	20	12,9
Yatış Öyküsü	Evet	80	51,6
	Hayır	75	48,4

Araştırmaya katılan ebeveynlerin Eşleşme Yüzdesi puanları ile eğitim düzeyi, çalışma durumu, çocuğunun hastanede kalış süresi ve çocuğunun yattığı ünite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 4).

Eğitim düzeyi ilkokul olan ebeveynlerin (89,7±24,8), çalışmayanların (75,8±35,3), çocuğunun hastanede kalış süresi otuz gün üzeri olanların (84,1±27,8), çocuğunun yattığı ünite pediatri KİT olanların (82,7±29,2) eşleşme yüzdesi puanlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 2. Aile Merkezli Bakım Puan Ortalamaları (N=155)

	Ort ±	Ss	Min.	Max.
Aile Merkezli Bakım Önemlilik	32,684 ±	2,940	25,000	35,000
Aile Merkezli Bakım Tutarlılık	30,626 ±	4,768	14,000	35,000
Eşleşme Yüzdesi	70,138 ±	38,949	0,000	100,000
Bilgi Verme ve İletişim Desteği	36,781 ±	6,662	19,000	45,000
Duygusal Destek	11,845 ±	2,817	4,000	15,000
Saygı Desteği	16,548 ±	3,234	8,000	20,000
Kaliteli Bakım Verme	19,697 ±	3,772	10,000	25,000
Hemşire Ebeveyn Destek Toplam	84,871 ±	15,208	45,000	105,000

Araştırmaya katılan ebeveynlerin HEDÖ Bilgi Verme ve İletişim Desteği Alt Boyut Puanları ile cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu, çocuğunun yaşı, çocuğunun hastanede kalış süresi, çocuğunun yattığı ünite ve yatış öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 5).

Kadın ebeveynlerin (37,4±6,5), eğitim düzeyi ilkokul olanların (35,6±7,1), çalışmayanların (38,1±6,4), çocuğunun yaşı 6-12 olanların (38,8±5,7), çocuğunun hastanede kalış süresi onaltı-otuz gün olanların (37,8±6,1), çocuğunun yattığı ünite

Pediatri KİT olanların (39,1±5,8), çocuğunun hastaneye yatış öyküsü olanların (37,3±6,6) puan ortalamaları diğer gruplardan en yüksekti (Tablo 5).

Örneklem grubunda bulunan ebeveynlerin HEDÖ Duygusal Destek alt boyut puanları ile cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu, çocuğunun yaşı, çocuğunun hastanede kalış süresi, çocuğunun yattığı ünite ve yatış öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 5).

Araştırmaya dahil olan kadın ebeveynlerin (12,2±2,5), eğitim düzeyi ilkokul olanların (13,4±2,172), çalışmayanların (12,442±2,6), çocuğunun yaşı 6-12 olanların (12,3±2,5), çocuğunun hastanede kalış süresi on altı-otuz gün olanların (12,3±2,3), çocuğunun yattığı ünite pediatri KİT olanların (12,8±2,1), çocuğunun hastanede yatış öyküsü olan ebeveynlerin (12,4±2,4) duygusal destek alt boyut puanları diğer gruplara göre daha yüksek idi (Tablo 5).

Araştırmaya katılan ebeveynlerin HEDÖ Saygı Desteği alt boyut puanları ile cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu, ekonomik durum, çocuğunun hastanede kalış süresi, çocuğunun yattığı ünite ve yatış öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$), (Tablo 5).

Kadın ebeveynlerin (17,1±2,9), eğitim düzeyi ilkokul olanların (18,4±2,5), çalışmayanların (17,3±2,8), ekonomik durumu orta ve altı olanların (17,1±3,1), çocuğunun hastanede kalış süresi onaltı-otuz gün olanların (17,2±2,7), çocuğunun yattığı ünite pediatri KİT olanların (18,2±2,1), çocuğunun hastanede yatış öyküsü olanların (17,4±2,8) saygı desteği alt boyut puanları diğer gruplara göre daha yüksek bulundu (Tablo 5).

Araştırmaya katılan ebeveynlerin HEDÖ Kaliteli Bakım Verme Desteği alt boyut puanları ile cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu, ekonomik durum, çocuk sayısı, çocuğunun yaşı, çocuğunun hastanede kalış süresi, çocuğunun yattığı ünite ve yatış öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 5).

Kadın ebeveynlerin (20,1±3,5), eğitim düzeyi ilkokul olanların (22,1±3,1), çalışmayanların (17,7±3,4), ekonomik durumu orta ve altı olanların (20,5±3,7), çocuk sayısı 4 ve üzeri olan (22,6±2,2), çocuğunun yaşı 6-12 olanların (21,1±3,3), çocuğunun hastanede kalış süresi on altı-otuz gün olanların (20±2,7), çocuğunun yattığı ünite Pediatri KİT olan (21,533±2,989), çocuğunun hastanede yatış öyküsü olanların (20,7±3,4) kaliteli bakım verme alt boyut puanları diğer gruplara göre daha yüksek bulundu (Tablo 5).

Araştırmaya katılan ebeveynlerin Hemşire Ebeveyn Destek Toplam puanları ile cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu, ekonomik durum, çocuk sayısı, çocuğunun yaşı, çocuğunun hastanede kalış süresi, çocuğunun yattığı ünite ve yatış öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 5).

Kadın ebeveynlerin (86,9±14,1), eğitim düzeyi ilkokul olanların (94,8±12,9), çalışmayanların (88,5±141), ekonomik durumu orta ve altı olanların (87,3±15,4), çocuk sayısı 4 ve üstünde olanların (94,1±12,6), çocuğunun yaşı 6-12 olanların (90,1±13,5), çocuğunun hastanede kalış süresi on altı-otuz gün olanların (87,4±12,8), çocuğunun yattığı ünite Pediatri KİT olan ebeveynlerin (91,8±11,4), çocuğunun hastanede yatış öyküsü olanların (88,5±13,9) hemşire ebeveyn destek toplam puanları diğer gruplara göre daha yüksek idi (Tablo 5).

TARTIŞMA

Aile merkezli bakım; ebeveyn, çocuk, sağlık profesyonelleri ve diğer sektörler ile iş birliği içinde çocuk sağlığının korunması, iyileştirilmesi, hastalık durumunda bakımının planlanması, uygulanması ve değerlendirilmesini kapsayan ayrıca çocuğun gelişiminde anne-baba rolünü kabul edip saygı duyan, ebeveyn güçlerini ve seçimlerini destekleyen, çocuğun hastalığında ve iyileşme sürecinde normal yaşam örüntülerini geliştiren multidisipliner bir bakım sürecidir (6-8).

Tablo 3. Aile Merkezli Bakım Puanları ile Hemşire Ebeveyn Destek Puanları Korelasyon Analizi

		Aile Merkezli Bakım Önemlilik	Aile Merkezli Bakım Tutarlılık	Eşleşme Yüzdesi	Bilgi Verme Ve İletişim Desteği	Duygusal Destek	Saygı Desteği	Kaliteli Bakım Verme	Hemşire Ebeveyn Destek Toplam
Aile Merkezli Bakım Önemlilik	r	1,000							
	p	0,000							
Aile Merkezli Bakım Tutarlılık	r	0,295**	1,000						
	p	0,000	0,000						
Eşleşme Yüzdesi	r	-0,174*	0,753**	1,000					
	p	0,030	0,000	0,000					
Bilgi Verme Ve İletişim Desteği	r	0,282**	0,713**	0,567**	1,000				
	p	0,000	0,000	0,000	0,000				
Duygusal Destek	r	0,226**	0,673**	0,554**	0,833**	1,000			
	p	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000			
Saygı Desteği	r	0,197*	0,756**	0,659**	0,786**	0,854**	1,000		
	p	0,014	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		
Kaliteli Bakım Verme	r	0,313**	0,709**	0,599**	0,748**	0,734**	0,837**	1,000	
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
Hemşire Ebeveyn Destek Toplam	r	0,285**	0,773**	0,639**	0,945**	0,914**	0,923**	0,889**	1,000
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

*<0,05; **<0,01

Araştırmaya katılan ebeveynlerin aile merkezli bakım ölçeği ve eşleşme yüzdesi ve diğer bölüm puan ortalamalarının yüksek olması, ebeveynlerin sağlık kurumunda verilen aile merkezli bakım uygulamalarından memnun olduklarını göstermektedir. Ebeveyn memnuniyetinde etkili olan en önemli faktörlerden birisi de ebeveynin hastane ortamındaki gereksinimleridir. Ebeveynlerin hastane ortamındaki hem kendisinin hem de çocuğunun beklentilerinin karşılanıp karşılanmaması memnuniyetlerini etkilemektedir (9).

Altıparmak ve Arslan'ın (2015) çalışmalarında da bu çalışma ile paralellik gösteren; önemlilik ve tutarlılık eşleşme oranlarının %93 ile %95 arasında olduğu sonucuna varılmıştır. Dunst ve arkadaşlarının çalışmasında, aile merkezli bakımın ebeveynlerin öz bakım memnuniyetini yükselten, aile çocuk bağlılığını ve davranışlarını olumlu yönde etkileyen bir bakım modeli olduğu belirtilmiştir (10).

Erdeve'nin (2008) yapmış olduğu çalışma aile merkezli bakımın ailenin bakım verme becerilerini ve memnuniyetini

Tablo 4. Aile Merkezli Bakım Puanlarının Tanımlayıcı Özelliklere Göre Farklılaşma Durumu (N=155)

	Demografik Özellikler	n	Aile Merkezli Bakım Önemlilik	Aile Merkezli Bakım Tutarlılık	Eşleşme Yüzdesi
			Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Cinsiyet	Kadın	124	32,815±2,847	31,202±4,000	73,502±36,782
	Erkek	31	32,161±3,287	28,323±6,650	56,682±44,795
	t=		1,107	3,090	2,177
	p=		0,270	0,027	0,060
Yaş	30 Ve Altı	42	32,214±3,049	30,214±4,771	65,306±40,547
	31-40	84	32,726±2,943	30,679±4,618	70,068±37,999
	40 Üzeri	29	33,241±2,760	31,069±5,291	77,340±39,589
	F=		1,066	0,284	0,817
			p=		0,347
Eğitim Düzeyi	İlkokul	35	33,571±2,671	33,171±3,626	89,796±24,882
	Ortaokul	26	31,769±2,957	30,500±3,839	69,780±37,542
	Lise	39	32,154±3,074	29,692±4,974	61,172±39,864
	Üniversite	55	32,927±2,879	29,727±5,162	64,156±42,669
	F=		2,522	4,815	4,362
				p=	
			PostHoc=		1 > 2, 1 > 3, 1 > 4 (p<0.05)
Çalışma Durumu	Evet	51	32,373±3,092	28,588±5,913	58,543±43,543
	Hayır	104	32,837±2,866	31,625±3,734	75,824±35,335
	t=		-0,923	-3,894	-2,645
				p=	
Ekonomik Durumu	Çok İyi	10	32,900±2,885	29,900±4,202	58,571±43,877
	İyi	50	32,640±3,022	29,740±5,038	64,286±42,147
	Orta Ve Altı	95	32,684±2,933	31,168±4,642	74,436±36,385
	F=		0,032	1,607	1,596
				p=	
Çocuk Sayısı	1	45	32,711±2,928	29,489±4,718	58,095±42,247
	2	65	32,462±3,037	30,815±5,123	73,407±36,933
	3	29	32,414±3,134	30,931±4,276	73,892±39,874
	4 Ve Üzeri	16	34,000±1,932	32,500±3,742	83,929±28,985
	F=		1,282	1,778	2,409
				p=	

Çocuğun Cinsiyeti	Kız	73	32,836±2,944	30,164±5,175	64,384±42,467
	Erkek	82	32,549±2,949	31,037±4,364	75,261±34,996
	t=		0,605	-1,138	-1,747
	p=		0,546	0,257	0,086
Çocuğun Yaşı	Sıfır-bir	28	32,393±2,807	30,357±4,262	69,898±38,163
	Bir-üç	33	32,424±3,269	29,273±5,369	57,143±42,408
	Üç-altı	30	31,700±3,131	29,433±5,673	69,524±37,840
	Altı-oniki	38	33,211±2,858	32,132±3,520	76,692±35,059
	Oniki-onsekiz	26	33,692±2,187	31,808±4,327	78,022±40,453
	F=		2,100	2,608	1,474
	p=		0,084	0,038	0,213
PostHoc=			4 > 2, 5 > 2, 4 > 3 (p<0.05)		
Çocuğun Kalış Süresi	Üç-yedi	50	32,800±2,969	28,700±5,818	56,286±45,580
	Sekiz-onbeş	25	31,920±2,929	29,680±3,934	65,714±38,465
	Onaltı-otuz	28	32,714±3,264	32,214±3,785	72,959±36,750
	Otuz Üzeri	52	32,923±2,757	32,077±3,693	84,066±27,813
	F=		0,700	6,274	4,814
	p=		0,553	0,000	0,003
	PostHoc=			3 > 1, 4 > 1, 3 > 2, 4 > 2 (p<0.05)	4 > 1, 4 > 2 (p<0.05)
Çocuğun Yattığı Ünite	Pediyatri Servisi	52	32,135±3,016	28,462±4,976	54,670±43,157
	Pediyatri Kit	77	32,922±2,937	32,299±3,498	82,746±29,253
	Pybü Ve Nıcu	26	33,077±2,741	30,000±5,790	63,736±43,749
	F=		1,399	11,766	9,413
	p=		0,250	0,000	0,000
	PostHoc=			2 > 1, 2 > 3 (p<0.05)	2 > 1, 2 > 3 (p<0.05)
Yatış Öyküsü	Evet	80	33,063±2,905	31,525±4,340	74,464±36,771
	Hayır	75	32,280±2,943	29,667±5,039	65,524±40,887
	t=		1,665	2,465	1,433
	p=		0,098	0,015	0,154

yükselten, Schepp'in yapmış olduğu çalışmada da öz yeterlilik duygusunu arttıran, ailelerin çocuklarının sağlık durumuna ilişkin yeterli bilgiye sahip olarak stresini azaltan, çocukların iyileşme sürecini arttıran bir bakım modeli olduğu belirtilmektedir (11).

Oktaç yapmış olduğu çalışmasında, ebeveynlerin çocuğunun hastanede yatma sürecinde çocuğun genel durumu, tanı ve tedavisi hakkında bilgilendirilmek istediklerini ve bilgilendirilmenin ebeveyn ve çocuklarının anksiyetesini azalttığını belirlemiştir (9).

Miles, Carlson ve Brunssen, hastanede yatan çocuğun ebeveyni için destekleyici hemşireliğin; destekleyici olan bir ilişki ve süreklilik sağlayan bilgi sunulması, olumlu, teşvik edici yorum ve değerlendirme yapılarak ebeveyn rolünün sürdürülmesi, duygusal destek verilip ve çocuğa kaliteli hemşirelik

bakımı sağlanması biçiminde önemini vurgulamışlardır (12).

Özcan tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde çocukların cinsiyeti, yaş grupları, ekonomik durumları gibi demografik özelliklerin aile merkezli bakım uygulamaları üzerine etkili birer faktör olmadığı belirtilmiştir (14).

Özkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hemşirelere göre ebeveynin bakıma katılımını etkileyen özellikler incelenmiş olup, ebeveyn cinsiyetinin ebeveynin bakıma katılımını büyük ölçüde belirleyen özelliklerden biri olduğu bulunmuştur (15). Bu araştırmaya paralellik gösteren Bağ ve Uysal'ın ayrı ayrı yaptıkları çalışmaları incelendiğinde çocuğun yaşı arttıkça ebeveynlerin aldıkları bakımdan memnuniyetlerinin de arttığı belirlenmiştir (12, 13).

Arıkan ve arkadaşlarının çalışmasında ebeveynlerin eğitim durumları yükseldikçe ebeveyn katılımı, iletişim ile teknik

Tablo 5. Hemşire Ebeveyn Destek Puanlarının Tanımlayıcı Özelliklere Göre Farklılaşma Durumu (N=155)

	Demografik Özellikler	n	Bilgi Verme ve İletişim Desteği	Duygusal Destek	Saygı Desteği	Kaliteli Bakım Verme	Hemşire Ebeveyn Destek Toplam
			Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Cinsiyet	Kadın	124	37,436±6,531	12,258±2,575	17,065±2,901	20,177±3,520	86,936±14,160
	Erkek	31	34,161±6,639	10,194±3,167	14,484±3,696	17,774±4,177	76,613±16,645
	t=		2,488	3,806	4,181	3,272	3,502
	p=		0,014	0,000	0,000	0,001	0,001
Yaş	30 Ve Altı	42	35,071±7,290	11,452±2,847	16,048±3,268	18,548±3,590	81,119±15,655
	31-40	84	37,441±5,971	12,119±2,613	16,881±2,996	20,155±3,652	86,595±13,833
	40 Üzeri	29	37,345±7,389	11,621±3,321	16,310±3,809	20,035±4,136	85,310±17,769
	F=		1,921	0,896	1,027	2,746	1,850
	p=		0,150	0,410	0,361	0,067	0,161
Eğitim Düzeyi	İlkokul	35	40,829±5,978	13,400±2,172	18,457±2,501	22,143±3,164	94,829±12,942
	Ortaokul	26	35,654±7,144	12,115±2,338	17,346±2,727	20,731±3,595	85,846±14,251
	Lise	39	35,205±5,917	11,256±2,844	15,846±3,192	18,410±3,633	80,718±14,266
	Üniversite	55	35,855±6,473	11,146±3,015	15,455±3,321	18,564±3,479	81,018±14,986
	F=		6,209	5,834	8,348	10,308	8,189
	P=		0,001	0,001	0,000	0,000	0,000
PostHoc=		1 > 2, 1 > 3, 1 > 4 (p<0.05)	1 > 3, 1 > 4 (p<0.05)	1 > 3, 1 > 4, 2 > 4 (p<0.05)	1 > 3, 2 > 3, 1 > 4, 2 > 4 (p<0.05)	1 > 2, 1 > 3, 1 > 4 (p<0.05)	
Çalışma Durumu	Evet	51	34,216±6,341	10,628±2,821	14,902±3,324	17,706±3,472	77,451±14,862
	Hayır	104	38,039±6,479	12,442±2,629	17,356±2,876	20,673±3,535	88,510±14,069
	t=		-3,475	-3,942	-4,738	-4,939	-4,513
	p=		0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Ekonomik Durumu	Çok İyi	10	34,300±2,669	10,300±2,584	13,800±2,486	16,900±2,132	75,300±8,152
	İyi	50	35,980±6,403	11,560±2,704	15,920±3,263	18,600±3,597	82,060±14,714
	Orta e Altı	95	37,463±7,013	12,158±2,856	17,168±3,097	20,568±3,726	87,358±15,475
	F=		1,564	2,388	6,775	8,081	4,279
	p=		0,213	0,095	0,002	0,000	0,016
	PostHoc=				3 > 1, 3 > 2 (p<0.05)	3 > 1, 3 > 2 (p<0.05)	3 > 1, 3 > 2 (p<0.05)
Çocuk Sayısı	1	45	35,200±6,402	11,378±2,790	15,911±3,281	18,378±3,446	80,867±14,254
	2	65	36,923±6,627	11,708±2,967	16,554±3,187	19,739±3,747	84,923±15,331
	3	29	37,069±6,718	12,035±2,666	16,690±3,465	20,035±4,119	85,828±15,931
	4 ve Üzeri	16	40,125±6,642	13,375±2,125	18,063±2,516	22,625±2,247	94,188±12,629
	F=		2,271	2,126	1,798	5,588	3,213
	p=		0,083	0,099	0,150	0,001	0,025
	PostHoc=					4 > 1, 4 > 2, 4 > 3 (p<0.05)	4 > 1, 4 > 2 (p<0.05)

Çocuğun Cinsiyeti	Kız	73	36,206±6,799	11,493±2,853	16,123±3,436	19,370±4,138	83,192±16,080
	Erkek	82	37,293±6,537	12,159±2,764	16,927±3,013	19,988±3,412	86,366±14,320
	t=		-1,014	-1,473	-1,551	-1,018	-1,300
	p=		0,312	0,143	0,126	0,310	0,196
Çocuğun Yaşı	Sıfır-bir	28	35,536±7,280	11,500±2,950	16,000±3,453	18,857±3,659	81,893±15,576
	Bir-üç	33	34,667±6,599	11,061±2,957	15,667±3,247	18,333±4,036	79,727±15,255
	Üç-altı	30	35,100±6,488	11,267±2,703	16,200±3,167	19,200±3,231	81,767±14,151
	Altı-oniki	38	38,895±5,769	12,763±2,583	17,395±3,018	21,105±3,303	90,158±13,534
	On iki-on sekiz	26	39,654±5,993	12,539±2,611	17,423±3,088	20,846±4,017	90,462±15,166
	F=		4,009	2,563	2,085	3,731	3,810
	p=		0,004	0,041	0,086	0,006	0,006
PostHoc=		4 > 1, 5 > 1, 4 > 2, 5 > 2, 4 > 3, 5 > 3 (p<0.05)	4 > 2, 5 > 2, 4 > 3 (p<0.05)		4 > 1, 5 > 1, 4 > 2, 5 > 2, 4 > 3 (p<0.05)	4 > 1, 5 > 1, 4 > 2, 5 > 2, 4 > 3 (p<0.05)	
Çocuğun Kalış Süresi	Üç-yedi	50	34,300±6,215	10,960±2,642	14,760±3,133	17,640±3,022	77,660±13,915
	Sekiz-onbeş	25	34,640±6,969	10,600±3,367	15,280±3,446	18,440±4,243	78,960±16,635
	Onaltı-otuz	28	37,893±6,070	12,321±2,374	17,250±2,757	20,000±2,722	87,464±12,839
	Otuz Üzeri	52	39,596±6,124	13,039±2,417	18,500±2,110	22,115±3,294	93,250±12,308
	F=		7,333	7,490	17,303	17,192	13,004
	p=		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	PostHoc=		3 > 1, 4 > 1, 4 > 2 (p<0.05)	3 > 1, 4 > 1, 3 > 2, 4 > 2 (p<0.05)	3 > 1, 4 > 1, 3 > 2, 4 > 2 (p<0.05)	3 > 1, 4 > 1, 4 > 2, 4 > 3 (p<0.05)	3 > 1, 4 > 1, 3 > 2, 4 > 2 (p<0.05)
Çocuğun Yattığı Ünite	Pediyatri Servisi	52	32,923±6,142	10,173±2,888	14,231±2,874	17,192±3,332	74,519±14,103
	Pediyatri Kit	77	39,182±5,873	12,870±2,185	18,260±2,022	21,533±2,989	91,844±11,431
	Pybü Ve Nicu	26	37,385±6,518	12,154±2,866	16,115±3,840	19,269±3,769	84,923±15,783
	F=		16,634	17,499	35,193	28,037	26,921
	p=		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	PostHoc=		2 > 1, 3 > 1 (p<0.05)	2 > 1, 3 > 1 (p<0.05)	2 > 1, 3 > 1, 2 > 3 (p<0.05)	2 > 1, 3 > 1, 2 > 3 (p<0.05)	2 > 1, 3 > 1, 2 > 3 (p<0.05)
Yatış Öyküsü	Evet	80	37,963±6,653	12,425±2,494	17,425±2,854	20,725±3,438	88,538±13,990
	Hayır	75	35,520±6,479	11,227±3,021	15,613±3,369	18,600±3,824	80,960±15,567
	t=		2,313	2,700	3,620	3,642	3,191
	p=		0,022	0,008	0,000	0,000	0,002

becerilerinin ve memnuniyet düzeyinin arttığı belirlenmiştir (16). Arıkan ile Ulus'un yaptığı benzer iki farklı çalışmada, hastanede kalış süresi arttıkça bakımdan memnuniyet düzeyinin anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır (16, 17).

Araştırmada Pediyatri KİT ünitesinde yatan çocukları olan ebeveynlerin puan ortalamalarının diğer gruplara göre yüksek olmasının sebebinin hastanede kalış süresinin daha uzun

olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Hastanede uzun süre kalan ebeveyn hastane ortamına uyum açısından daha sağlıklı bir süreç geçirdiğinden aile merkezli bakıma yönelik uygulamalarda hemşire ile iletişime de adaptasyon sağlamış olur ve bunun sonucunda da hemşirenin çocuğuna ayırdığı zamandan, ebeveynin kendisinin de dahil olduğu aile merkezli bakımdan memnuniyetinin artacağı düşünülmektedir.

Hasta çocuğa sahip ailede bakımdan sorumlu kişi genellikle annelerdir, babalar ise daha çok yardımcı rolde görev almaktadır (18). Kain ve Wang'ın ebeveynlerin çocukları hakkında bilgi istemeleri ile ilgili yaptıkları araştırmada ise, ebeveynin eğitim düzeyi arttıkça, çocukları hakkında bilgi almayı isteme ve soru sorma durumlarının arttığını belirlemişlerdir (19). Altınay'ın yaptığı bir çalışmada, aşırı anneliğin, aşırı kontrol, müdahalecilik, çocuktan bağımlı, aktif ve çalışkan olmasını isteme, annenin son derece fedakâr olması ve çocuğunun da bunu anlamasına inanma gibi konuları kapsadığı belirtilmektedir. Herhangi bir işte çalışmaya ayrı bir enerji ve zaman harcamayan ev hanımlarının, çocuklarına daha fazla vakit ayırmaları ve daha bağımlı ilişkiler kurması sonucunda da bilgi isteme oranlarının yüksek olduğu ifade edilmiştir (20). Küçükocabaş ve Dönmez'in bu çalışmaya paralellik gösteren araştırmalarında hastanede yatış zamanı uzadıkça çocuk ile ebeveynin primer hemşiresi ile iletişiminin de artması ile bilgi alma desteği artacağı ayrıca ebeveynin hemşirelerin iş yüklerinin fazla olduğunu görerek beklentisinin azalacağı düşüncesiyle memnuniyet düzeyinin yükseldiği belirtilmiştir (21).

Avis ve Reardon'ın yaptıkları çalışmada ebeveynler, hemşirelerin kendilerine yeterli duygusal destek sağlamadığını ifade etmişlerdir (22). Bunun sebebinin yıllar geçtikçe aile merkezli bakım anlayışının yavaş yavaş kabul ediliyor olması olarak düşünülmüştür. Koç ve ark.'nın çalışmasında, daha önce hastaneye yatırılan çocuk ve ebeveynlerin memnuniyet düzeyleri daha önce hastaneye yatmamış hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (23).

Çocuğunun bakımında her zaman birincil görev üstlenen anne, işgücüne katılmasıyla beraber aile içi rollerde değişim ve paylaşımı gündeme getirmiştir. Hemşire annenin bu yönünü dikkate alarak, çocuğunun bakımında diğer ebeveynleri de bakıma katılmaya teşvik etmelidir. Hemşire, ebeveynin destek kaynaklarını görmesini sağlayıp aynı zamanda kadının aile içi rol değişimine de destek vermiş olur (24). Kadın ebeveynlerin eğitim seviyesinin artması, çalışma yaşamına katılması gibi değişen nedenlere eşdeğer olarak aile içindeki konumu ve çocuğunu yetiştirmesindeki etkileri de değişim göstermiştir (17). Eğitim düzeyi arttıkça ebeveyn kendini daha iyi geliştirdiği ve toplumda daha çok söz sahibi olduğundan sağlık çalışanından saygı desteği beklentisi düşmektedir. Çalışan ebeveynin rol ve sorumluluğu çalışmayan ebeveyn göre daha fazladır. Çalışan ebeveynin eğitim düzeyi ve sosyal çevresinin daha geniş olduğu düşünülürse buna bağlı olarak hemşireden beklediği saygı desteğinin daha düşük olabileceği düşünülmektedir. Ebeveyn ve çocuğunun yaşam kalitesini etkileyen kaynaklardan biri olan gelir, yaşamla ilgili istek ve ihtiyaçları karşılamada kullanılan önemli bir kaynaktır. Hastanede tedavi süreci ebeveyni maddi açıdan sıkıntıya sokan bir süreçtir. Ebeveynlerin hastanede kalmaları desteklenmeli;

ebeveynlerin hastanede çocuğunun yanında kalırken iş yerlerinden izin taleplerinin onaylanması ve hastanede kaldıkları sürece maddi olarak desteklenmeleri sağlanmalıdır (18). Küçükocabaş ve Dönmez'in araştırmalarında hastanede kalış zamanı uzadıkça çocuk, ebeveyn ve hemşire iletişiminin güçlenmesi ile bilgi paylaşımının fazlaştığı ayrıca ebeveynlerin hemşirenin iş yüklerinin çok olduğunu görmeleri sebebi ile beklentilerinin azaldığı düşüncesiyle memnuniyet düzeylerinin yükseldiği belirtilmektedir (21).

Broger'in yaptığı çalışmada da kadın ebeveynlerin bakıma dahil edilme ve bakımdan memnun olma puanları bu çalışmayı destekler nitelikte yüksek bulunmuştur (25). Araştırmaya paralel olarak Carey ve ark. çalışmalarında, düşük sosyoekonomik düzeyin bakım veren kişinin negatif olarak etkilenmesine neden olduğu bildirilmiştir. Oberst ve ark. ise yapmış oldukları çalışmalarında, düşük sosyo-ekonomik düzeyin bakım vermedeki davranışlarda değişimlere neden olduğunu açıklamışlardır (26). Çocuk sayısı arttıkça çocuğuna ayıracağı vakti azalan ebeveynin bakım desteğine daha çok ihtiyaç duyabileceği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kürtüncü ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ebeveynlerin çocuk sayısı ile memnuniyet puan ortalamaları arasında anlamlı fark belirlenmiştir. Beş ve üzeri çocuğa sahip ebeveynlerin memnuniyet puan ortalamalarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (21). Dur ve ark.'nın (2016) çalışmasında ise hemşirelere ebeveynlerin çocuğunun bakımına katılımına ilişkin tutum ve davranışlarını belirlemek üzere çeşitli ifadeler yöneltilmiştir. Genel anlamda hemşireler çocuk ve ebeveynleri bir bütün olarak gördükleri sonucuna ulaşmışlar, fakat ebeveynin çocuğunun yanında olmasının sorun oluşturabileceği durumların/zamanların olabileceğini düşündüklerini ifade ettikleri de belirlenmiştir (27). Tanır ve Kuşoğlu'nun yapmış olduğu araştırmada annelerin meslekleri ile memnuniyet ölçeğinin genel memnuniyet, bilgi, teknik beceriler alt boyutları puan ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmayan ebeveynlerin bu üç alt boyut puanlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (21). Arıkan ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada, çocuğunun hastalığının maddi yüklerini arttırdığını ifade eden ebeveynlerin memnuniyet düzeylerinin daha düşük ve destek beklentilerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (16). Reyhani ve ark.'larının 6-12 yaş arası çocuk ve ebeveynleriyle yaptığı bir çalışmada, çocuklarına eğitim desteği verilen ebeveynlerin anksiyete düzeyi, çocuklarına eğitim desteği verilmeyen ebeveynlerin anksiyete düzeyinden çok daha düşük bulunmuştur (28).

SONUÇ

Hastane yatış sürecinde verilen aile merkezli bakım ile ebeveynlere sağlanan destek düzeyi arasında pozitif yönlü bir ilişkinin bulunduğu çalışma sonucunda;

Hemşireler tarafından bakıma ailenin katılımı sağlanarak ebeveynlerin gereksinim duyduğu konuda destek verilmesi, ebeveynlere çocuklarının sağlık durumu hakkında eğitim düzeyleri de dikkate alınarak düzenli, anlaşılır ve kısa bilgilendirmeler yapılması, ebeveyn ve çocuklarının hastaneye yatışları sırasında anksiyetelerinin azaltılması için kliniğe oryantasyon sağlanması, pediatri servislerinde ve yoğun bakım ünitelerinde hemşire sayısı artırılarak kaliteli bakım verilmesi, ebeveynlere sağlanan destek düzeyinin belirlenmesine yönelik daha fazla araştırma yapılması, pediatri servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılacak hastane yönetimi tarafından aile merkezli bakım protokolleri oluşturulması ve uygulamaya konması önerilmektedir.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 30.09.2019 tarih ve 10840098 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

KAYNAKLAR

- Hockenberry MJ, Wilson D, Winkelstein M, Kline N. Wong's Nursing Care of Infants and Children. 7th ed. Elsevier Press. 2008. p. 39.
- Tüfekci Güdücü F, Tosun A. Çocuk Kliniklerinde Aile Merkezli Bakım Uygulamaları. *Artic J Anatolia Nurs Heal Sci*. 2015;2(18). <https://doi.org/10.17049/ahsbd.29902>
- Shields L, Nixon J. Hospital Care Of Children In Four Countries. *J Adv Nurs*. 2005 Mar 1;45(5):475-86. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2003.02930.x>
- Oktay H. Bir Üniversite Hastanesinin Çocuk Servislerinde Verilen Bakımın Aile Merkezli Bakım Yönünden İncelenmesi Ve Anne Görüşlerinin Belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Hemşirelik Derg*. 2009;16(1):11-24.
- Niela-Vilén H, Axelin A, Salanterä S, Melender HL. Internet-Based Peer Support For Parents: A Systematic Integrative Review. Vol. 51, *International Journal of Nursing Studies*. Elsevier Ltd; 2014. p. 1524-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.06.009>
- Curley MAQ, Hunsberger M, Harris SK. Psychometric Evaluation of the Family-Centered Care Scale for Pediatric Acute Care Nursing. *Nurs Res*. 2013 May;62(3):160-8. <https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e318286d64b>
- Teksöz E, Ocakçı AF. Çocuk Hemşireliğinde Sanat Uygulamaları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Derg*. 2014;7(2):19-123.
- Altıparmak D, Deniz. Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması. 2015
- Anabilim P, Deneysel D, Dalı PB, Oktay B, Lisans Tezi Y. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Hazırlama Türü Ve Duygusal Bağlamın Dikkatsizlik Körlüğü Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi: Bir Göz İzleme Çalışması. 2014.
- Dunst CJ, Trivette CM, Hamby DW. Meta-Analysis Of Family-Centered Helpgiving Practices Research. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007 Jan 1;13(4):370-8. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20176>
- Davidson JE, Aslakson RA, Long AC, Puntillo KA, Kross EK, Hart J, et al. Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Crit Care Med*. 2017 Jan 1;45(1):103-28. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002169>
- Oktay H. Bir Üniversite Hastanesinin Çocuk Servislerinde Verilen Bakımın Aile Merkezli Bakım Yönünden İncelenmesi Ve Anne Görüşlerinin Belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Hemşirelik Dergisi*. 2009;16(1):11-24.
- Schaffer P, Vaughn G, Kenner C, Donohue F, Longo A. Revision Of A Parent Satisfaction Survey Based On The Parent Perspective. *J Pediatr Nurs*. 2010 Dec 1;15(6):373-7. <https://doi.org/10.1053/jpdn.2000.16713>
- Özcan F, Uysal G. Pediatri Servislerinde Uygulanan Hemşirelik Yaklaşımının Aile Merkezli Bakım Açısından Değerlendirilmesi. 2017.
- Özkan S, Tas Arslan F. Hemşirelerin Hastanede Yatan Çocuğun Bakımına Ebeveyn Katılımı Hakkında Görüşleri. *Artic J Contemp Med*. 2017;7(4). <https://doi.org/10.16899/gopctd.359798>
- Arıkan D, Saban F, Gürarlan Baş N. Çocuğu Hastanede Yatan Ebeveynlerin Hastaneye Ve Sağlık Bakımına Yönelik Memnuniyet Düzeyleri. *Çocuk Hast Derg*. 2014;4(2):109-16.
- Ulus B, Kublay G. PedsQL Sağlık Bakımı Ebeveyn Memnuniyet Ölçeğinin Türkçe'ye Uyarlanması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 2012.
- Aykanat B, Gözen D. Çocuk Sağlığı Hemşireliğinde Aile Merkezli Bakım Yaklaşımı. Vol. 3, *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi /Gümüşhane University Journal of Health Sciences*. 2014.
- Silbert BS, Scott DA. Informed Consent in Patients with Frailty Syndrome. *Anesth Analg*. 2020;1474-81. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004629>
- Altınay D. Çalışan ve Çalışmayan Annelerin Başa Çıkma Tutumları ve Çocuk Yetiştirme Tutumları Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi. 2012.

21. Kürtüncü Tanır M, Kuşuoğlu S. Pediatrik Yaşam Kalitesi Envanteri (PedsQL) Sağlık Bakım Memnuniyeti Hematoloji/ Onkoloji Modülü Ebeveyn Formu Geçerlik Güvenirliliği. Ankara Sağlık Hizmetleri Derg. 2012;11(2). https://doi.org/10.1501/Ashd_0000000079
22. Avis M, Reardon R. Understanding The Views Of Parents Of Children With Special Needs About The Nursing Care Their Child Receives When In Hospital: A Qualitative Study. J Child Heal Care. 2008 Mar 1;12(1):7-17. <https://doi.org/10.1177/1367493507085615>
23. Milutinović D, Simin D, Brkić N, Brkić S. The Patient Satisfaction With Nursing Care Quality: The Psychometric Study Of The Serbian Version Of PSNCQ Questionnaire. Scand J Caring Sci. 2012 Sep 1;26(3):598-606. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2012.00969.x>
24. Aktaş E, Teksöz E, Ocokçı AF. Ailede Kadınının Değişen Rolünün Çocuk Sağlığına Etkisi Ve Aile Merkezli Bakımın Önemi. Vol. 28, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2012 Jan.
25. Broger B, Zeni MB. Fathers' Coping Mechanisms Related to Parenting a Chronically Ill Child: Implications for Advanced Practice Nurses. J Pediatr Heal Care. 2011 Mar 1;25(2):96-104. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2009.09.004>
26. Stenberg U, Ruland C, Miaskowski C. Review Of The Literature On The Effects Of Caring For A Patient With Cancer. Vol. 19, Psycho-Oncology. John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. 1013-25. <https://doi.org/10.1002/pon.1670>
27. İlhan MN, Toygar ŞA. Bir Üniversite Hastanesinde Ayaktan Tedavi Gören Hasta Ve Yakınlarının Memnuniyet Durumlarının Değerlendirilmesi. Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Strat Araştırma Derg. 2017;3(1).
28. Reyhani T, Aemmi S, Emami Zeydi A. The Effect Of Teacher's Presence At Children's Bedside On The Anxiety Of Mothers With Hospitalized Children: A Randomized Clinical Trial. Iran J Nurs Midwifery Res. 2016;21(4):436. <https://doi.org/10.4103/1735-9066.185610>



Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in HIV-Infected Patients: A Single Center Experience

Heval Can Bilek¹, Aydın Deveci², Esra Tanyel³

¹ MD Spec., Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Türkiye

² Assoc. Prof., Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Türkiye

³ Prof., Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Türkiye

Öz

HIV ile Enfekte Hastalarda Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi: Tek Merkez Deneyimi

Amaç: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte ileri evre hastalarda ve antiretroviral tedavilerine uymayan kişilerde hala kritik bir fırsatçı enfeksiyondur. Bu çalışma, HIV ile enfekte hastalarda gelişen PCP enfeksiyonlarının klinik ve tanısal özelliklerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Ocak 2005 ile Mart 2020 arasında üniversite hastanesinde izlenen 18 yaş ve üstü HIV ile enfekte hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışma kapsamında; 62'si (%15,6) kadın, 335'i (%84,4) erkek ve yaş ortalaması $39,2 \pm 11,6$ yıl olan 397 HIV ile enfekte hasta değerlendirildi. Yaş, PCP'yi gelişimi açısından bir risk faktörü olarak bulunmasa da erkek cinsiyet risk faktörü olarak saptandı. PCP'li hastalar, PCP'si olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha düşük CD4 lenfosit sayılarına sahipti ve CD4 lenfosit sayısının $<200/\text{mm}^3$ olması, hastalık riskini önemli ölçüde arttırmaktaydı. Hastaların başvuru anında en yaygın sistemik şikâyeti ateş, en sık görülen solunum yolu şikâyeti ise öksürüktü. Hastaların %57,1'inde immünofloresan antikor (IFA) testi pozitifti. Tüm hastaların göğüs tomografisinde PCP'yi destekleyen görünümeler saptandı.

Sonuç: İleri düzeyde immün yetmezliği olan HIV ile enfekte erkek hastalar, PCP gelişimi için yüksek riskli olarak değerlendirildi. Tipik klinik bulguların varlığında, göğüs tomografisi ve mikrobiyolojik tanı testlerinin birlikte değerlendirilmesinin doğru klinik tanı için yararlı olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Human Immunodeficiency Virus, Edinilmiş Immün Yetmezlik Sendromu, Pnömosistis

Abstract

Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in HIV-Infected Patients: A Single Center Experience

Objective: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) is still a critical opportunistic infection in patients diagnosed with the human immunodeficiency (HIV) infection in the advanced stages and patients who do not adhere to antiretroviral therapy. This study aimed to evaluate the clinical and diagnostic features of PCP infections developed in HIV-infected patients.

Methods: HIV-infected patients aged 18 years and older, followed between January 2005 and March 2020 at the university hospital, were retrospectively reviewed from medical records.

Results: Within the study's scope, 397 HIV-infected patients, 62 (15.6%) females and 335 (84.4%) males, with a mean age of 39.2 ± 11.6 years, were evaluated. While age was not a risk factor for developing PCP, the male gender was a risk factor. Patients with PCP had significantly lower CD4 lymphocytes counts than patients without PCP, and a CD4 lymphocyte count $<200/\text{mm}^3$ significantly increased the disease's risk. The patients' most common systemic complaint was fever at the time of presentation, and the most common respiratory complaint was cough. The immunofluorescent antibody (IFA) test was positive in 57.1% of the patients. All patients had appearances that might be supportive for PCP in chest tomography.

Conclusion: HIV infected male patients with advanced immunodeficiency constituted a high-risk group for developing PCP. In the presence of typical clinical findings, the evaluation of chest tomography and microbiological diagnostic tests together were found to be useful for accurate clinical diagnosis.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Pneumocystis

Nasıl Atf Yapmalı / How to Cite: Bilek HC, Deveci A, Tanyel E. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: A single-centre experience. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):131-135. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.911354>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: MD Spec., Heval Can Bilek
Email: hevalcan.bilek@omu.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-4330-3293

Geliş/Received: 7 Nisan 2021
Kabul/Accepted: 29 Temmuz 2021

INTRODUCTION

Pneumocystis species are unicellular fungi that can be found in the lungs of many mammals. Five species have been identified: *Pneumocystis jirovecii* in humans, *P. carinii* and *P. wakefieldiae* in rats, *P. murina* in mice, and *P. oryctolagi* in rabbits (1). *P. jirovecii* is the cause of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), which causes significant morbidity and mortality, especially in Human immunodeficiency virus (HIV) infected and among immunocompromised patients (2). Diagnosis can be challenging due to its non-specific clinical symptoms. In mild cases, radiological findings may be non-specific and even routine, which makes the high clinical suspicion the most important diagnostic tool for PCP (3). Although the epidemic of HIV infection significantly increased the prevalence of PCP worldwide in the 1980s, PCP incidence in the HIV-infected population has decreased in most developed countries, owing to progress in Antiretroviral therapy (ART) and routine use of prophylaxis against PCP (4). However, PCP remains an important opportunistic infection in those who are not aware of their HIV infection, diagnosed in the advanced stages of the disease and do not adhere to follow-ups (5,6). Clinical studies have shown that if the diagnosis of PCP is delayed, the prognosis can be poor or even fulminant (7). Therefore, we aimed to evaluate the clinical and diagnostic features of PCP infections developed in HIV-infected patients.

MATERIALS AND METHODS

HIV-infected patients aged 18 years and older, followed between January 2005 and March 2020 at the university hospital, were retrospectively reviewed from medical records.

The diagnosis of PCP was established based on the presence of typical clinical findings in an HIV-infected patient who has supporting radiological findings in chest computed tomography (CT) and/ or detection of *P. jirovecii* antigens with immune fluorescence antibody (IFA) method in respiratory samples with a commercial kit (Merifluor Pneumocystis, Meridian Bioscience, Inc., Cincinnati, Ohio).

Trimethoprim/sulfamethoxazole was orally or intravenously initiated for all clinically suspected patients with a dosage of 15-20 mg/kg/day in three or four divided doses based on the trimethoprim component. Additional corticosteroid therapy was also given along with PCP therapy.

Statistical Analysis

SPSS software version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Normality tests were performed using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Categorical variables were compared between groups with either the chi-square test or the Fisher exact test. Binary logistic regression analysis was performed to determine the predictive factor for CD4 T lymphocyte count.

RESULTS

A total of 397 HIV-infected patients, including 62 (15.6%) females and 335 (84.4%) males, were reviewed in the study's scope. The mean age was 39.2 ± 11.6 years. PCP was diagnosed in 20 (5%) patients. There was no statistically significant difference between the mean age of the patients with and without PCP (43.3 ± 9.9 vs 38.9 ± 11.7 years, respectively) ($p > 0.05$). The mean CD4 cell count at the time of diagnosis was 524 ± 281 cells/mm³ in women and 406 ± 288 cells/mm³ in men. The difference in the mean count of CD4 T lymphocytes between genders was statistically significant ($p < 0.05$).

Table 1. Age, gender, and CD4 T lymphocyte mean counts in HIV-infected patients.

	PCP-positive		PCP-negative		p
	n	%	n	%	
Number of patients (%)	20	5	377	95	NA
Age (mean) / years	43.3±9.9		38.9±11.7		p>0.05
Gender (Female / Male)	1/19		61/316		p<0.05
CD4 T lymphocyte mean count / mm ³	169±202		425±290		p<0.01

PCP: Pneumocystis jirovecii pneumonia. A p-value less than 0.05 (typically ≤ 0.05) is statistically significant.
NA: Not applicable

Table 2. The most common clinical symptoms and chest CT findings in PCP patients.

Clinical Symptoms	n	%
Fever	11	55
Cough	10	50
Sputum production	9	45
Weight loss	9	45
Shortness of breath	7	35
Radiograph/ Chest CT features	n	%
Bilateral diffuse ground-glass density	14	70
Bilateral diffuse irregular alveolar densities	3	15
Bilateral diffuse paving-stone appearance	1	5
Diffuse panacinar irregular nodular infiltration in the left lung	1	5
Right-sided pleural effusion and bilateral minimal septal thickening	1	5

Of the patients diagnosed with PCP, 19 (95%) were male, and one (5%) was female. Male gender was found to be a risk factor for PCP development (odds ratio: 1.13; 95% confidence interval: 1.01-1.26).

Fourteen patients (70%) with PCP were ART-naive, and six (30%) patients were ART experienced. Among ART experienced patients, two had virologic suppression (HIV-Ribonucleic acid (RNA) <50 copy/ml) and four patients had a virologic failure due to non-adherence to ART.

At the time of PCP diagnosis, patients with PCP had significantly lower CD4 lymphocytes counts than patients without PCP (169 ± 202 cells/mm³ vs 425 ± 290 cells/mm³) ($p < 0.01$). The CD4 T lymphocyte count < 200 cells/mm³ increased the risk of developing the PCP by 3.17 times (95% confidence interval: 2.24-4.49).

The patients' most common systemic complaint was fever at the time of presentation, and the most common respiratory system complaint was cough.

The median duration between the emergence of PCP-related systemic and respiratory complaints and the diagnosis was 60 days (min = 5 and max = 360).

Induced sputum samples of 13 patients and bronchoalveolar lavage (BAL) sample of one patient were examined by immune fluorescence antibody (IFA) method, and *P. jirovecii* antigens were detected in eight (57.1%) patients.

The most frequently reported radiological finding in chest CT was "Bilateral diffuse ground-glass density".

Eighteen (90%) patients recovered, whereas 2 (10%) patients have died before the completion of treatment.

DISCUSSION

According to the Turkish Ministry of Health data, 26447 HIV infected and 1974 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) cases identified between 1985 and Jan 31, 2021, in Turkey. Of these patients, 81.05% were male, and 18.95% were female, mainly in the 30-39 age group (8). The gender distribution and average age of the patients in this study are similar to the national data.

PCP mainly develops in HIV infected patients with a CD4 lymphocyte count below 200/mm³ and whose infection is not under control (9). Of the study patients, 89.4% had severe immunosuppression (CD4 lymphocyte count <200/mm³) and in accordance with the general literature, it was found that low CD4 count as a risk for developing PCP.

The male gender found to be a risk for developing PCP in this study. We think that the most important reason to explain the impact of gender is the significantly lower CD4 lymphocyte counts among men compared to women. It seems that

men apply for health care in the advanced stages of disease when HIV-related immune deficiency already occurred.

The clinical appearance of PCP does not differ from infective and non-infective pulmonary or cardiopulmonary diseases. The clinic typically manifests fever and shortness of breath associated with a non-productive cough (10, 11). While the disease may progress to life-threatening hypoxia in a few days, clinical manifestations are generally mild at first presentation in HIV infected patients. Patients usually complain of chest discomfort, exercise intolerance, low-grade fever, and cough persisting for several weeks. (12). The average duration of symptoms before diagnosis in HIV infected patients reported being 21 to 30 days compared to five to seven days in non-HIV-infected individuals (11,13,14). In this study, the most common clinical symptoms and signs of patients at the time of diagnosis were fever, cough, and sputum production, respectively. Although sputum production in PCP is not a typical clinical finding, when taking patients' history, recording cough and sputum production as a single clinical finding by physicians might have caused more frequent reporting of sputum production among patients. The 60-day median time between the occurrence of patients' clinical complaints and the diagnosis of the disease was longer than the periods reported in the literature. But, 75% of patients diagnosed with PCP have consisted of patients who applied late stage to healthcare, which may be why the longer duration of symptoms before the diagnosis in the study.

Since *P. jirovecii* cannot be grown in culture, microscopic imaging and/ or deoxyribonucleic acid (DNA) amplification of cysts or trophozoite forms in respiratory samples is standard procedures for detecting the microorganism (15-17). When IFA test kits of *P. jirovecii* were available in our laboratory, the antigen belonging to the agent was detected in 57.1% of patients' respiratory sample. In a previous study conducted in our hospital, positivity was detected in 54% of the respiratory tract samples of 255 patients, including HIV-infected patients (18). Collecting a BAL sample with bronchoscopy is considered the gold standard procedure for diagnosing PCP in HIV-infected patients (19). But pulmonary samples obtained by invasive techniques such as bronchoscopy carry a risk of complications when sampling and are not easy to obtain in patients with respiratory failure (20,21). The microscopic examination of BAL samples in HIV-infected patients has a sensitivity of 98% or higher while induced sputum with a diagnostic efficiency of 50-90% in the diagnosis of PCP (19,21). Induced sputum samples were examined more frequently in our clinic, both because of the clinician's preference since the patients had severe immunosuppression and because the patients generally did not consent for an invasive procedure. This reason may explain why the low microbiological identification rate in the present study.

Chest CT is the most appropriate radiological examination to aid in diagnosing PCP and should be considered in the early stages of the disease, even if the chest X-ray is normal (22). In the chest CT, PCP typically reveals bilateral ground-glass opacity (22). Other findings may include nodules, cystic lesions, pneumothorax, and pneumomediastinum, while unilateral involvement may sometimes occur (23-25). In this study, the most frequently reported radiological findings in HIV-infected patients with typical clinical symptoms had also been "Bilateral diffuse ground-glass density", as expected. Evaluating the clinical history and clinical findings together, the chest CT results found to be supportive for diagnosis in all patients.

CONCLUSION

After implementing PCP prophylaxis, the incidence of PCP decreased significantly. However, despite the main ART-related benefits, PCP continues to be one of the most common causes of AIDS-related deaths. Late presentation was still common in the patients we followed. HIV infected male patients with advanced immunodeficiency constituted the leading risk group for developing PCP. In the presence of clinical findings, performing chest CT and microbiological diagnostic tests together was beneficial in making a proper diagnosis.

ACKNOWLEDGEMENT

Peer-Review

Externally Peer Reviewed

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Financial Support

The Authors report no financial support regarding content of this article.

Ethical Declaration

Ethical approval was obtained from 19 Mayıs University Clinical Research Ethical Committee with date 25/06/2020 and number 2020/437, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

REFERENCES

1. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(3):e00009-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00009-18>
2. Otieno-Odhiambo P, Wasserman S, Hoving JC. The Contribution of Host Cells to *Pneumocystis* Immunity: An Update. *Pathogens*. 2019;8(2): 52. <https://doi.org/10.3390/pathogens8020052>
3. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, Alanio A, Lange C. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration*. 2018;96(1): 52-65. <https://doi.org/10.1159/000487713>
4. Pereira-Díaz E, Moreno-Verdejo F, de la Horra C, Guerrero JA, Calderón EJ, Medrano FJ. Changing Trends in the Epidemiology and Risk Factors of *Pneumocystis* Pneumonia in Spain. *Front Public Health*. 2019;7: 275. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00275>
5. Lapadula G, Cozzi-Lepri A, Marchetti G, Antinori A, Chiodera A, Nicastrì E, Parruti G, Galli M, Gori A, Monforte Ad; ICONA Foundation Study. Risk of clinical progression among patients with immunological nonresponse despite virological suppression after combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27(5): 769-79. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cb747>
6. Chow JY, Alsan M, Armstrong W, del Rio C, Marconi VC. Risk factors for AIDS-defining illnesses among a population of poorly adherent people living with HIV/AIDS in Atlanta, Georgia. *AIDS Care*. 2015;27(7): 844-8. <https://doi.org/10.1080/09540121.2015.1007114>
7. Lee YT, Chuang ML. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in AIDS and non-AIDS immunocompromised patients - an update. *J Infect Dev Ctries*. 2018;12(10): 824-834. <https://doi.org/10.3855/jidc.10357>
8. Turkey, Ministry of Health. [cited 2021 Jun 02]. Statistics of HIV/AIDS. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>
9. Dunbar A, Schauwvlieghe A, Algae S, van Hellemond JJ, Reynders M, Vandecasteele S, Boelens J, Depuydt P, Rijnders B. Epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and (Non-)use of Prophylaxis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:224. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00224>
10. Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2009;301(24): 2578-85. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.880>
11. Shibata S, Kikuchi T. *Pneumocystis* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respir Investig*. 2019;57(3): 213-219. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.01.009>
12. Siegel M, Masur H, Kovacs J. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(2): 243-56. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579556>
13. Liu CJ, Lee TF, Ruan SY, Yu CJ, Chien JY, Hsueh PR. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis* pneumonia in non-HIV-infected patients. *Infect Drug Resist*. 2019;12: 1457-1467. <https://doi.org/10.2147/IDR.S199761>

14. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, Maubon D, Debourgogne A, Le Gal S, Dalle F, Leterrier M, Toubas D, Pomares C, Bellanger AP, Bonhomme J, Berry A, Durand-Joly I, Magne D, Pons D, Hennequin C, Maury E, Roux P, Azoulay É. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9): 1490-7. <https://doi.org/10.3201/eid2009.131668>
15. Esteves F, Medrano FJ, de Armas Y, Wissmann G, Calderón EJ, Matos O. Pneumocystis and Pneumocystosis: first meeting of experts from Latin-American and Portuguese-speaking countries - a mini-review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(5): 545-8. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.894883>
16. Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. Pneumocystis infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(6): 683-701. <https://doi.org/10.1586/eri.10.42>
17. Pennington K, Wilson J, Limper AH, Escalante P. Positive Pneumocystis jirovecii Sputum PCR Results with Negative Bronchoscopic PCR Results in Suspected Pneumocystis Pneumonia. *Can Respir J*. 2018; 2018:6283935. <https://doi.org/10.1155/2018/6283935>
18. Yanık K, Karadağ A, Usta E, Ünal N, Yılmaz H, Hökelek. Evaluation of Respiratory Samples Results of the Direct Fluorescent Antibody Test Sending with Suspicion of Pneumocystis jirovecii Pneumonia to the Parasitology Laboratory of Ondokuz Mayıs University Medical School Between the Years 2003-2011. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42(4): 132-136. DOI:10.5222/TMCD.2012.132
19. Wang D, Hu Y, Li T, Rong HM, Tong ZH. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia with serum cell-free DNA in non-HIV-infected immunocompromised patients. *Oncotarget*. 2017;8(42):71946-71953. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18037>
20. Choo R, Naser NSH, Nadkarni NV, Anantham D. Utility of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients presenting with lung infiltrates. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0801-2>
21. Prebil SE, Andrews J, Cribbs SK, Martin GS, Esper A. Safety of research bronchoscopy in critically ill patients. *J Crit Care*. 2014;29(6): 961-4. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.06.006>
22. Mu XD, Jia P, Gao L, Su L, Zhang C, Wang RG, Wang GF. Relationship between Radiological Stages and Prognoses of Pneumocystis Pneumonia in Non-AIDS Immunocompromised Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(17): 2020-5. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.189068>
23. Christe A, Walti L, Charimo J, Rauch A, Furrer H, Meyer A, Huynh-Do U, Heverhagen JT, Mueller NJ, Cavassini M, Mombelli M, van Delden C, Frauenfelder T, Montet X, Beigelman-Aubry C, Arampatzis S, Ebner L. Imaging patterns of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-positive and renal transplant patients - a multicentre study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149: w20130. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2019.20130>
24. White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(5): 435-447. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1305887>
25. She WH, Chok KSH, Li IWS, Ma KW, Sin SL, Dai WC, Fung JYY, Lo CM. Pneumocystis jirovecii-related spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in a liver transplant recipient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3723-y>



Covid 19 Pnömonisi Olan Bir Hastada Akut Pankreatit

© Sevil Alkan¹, © Mustafa Yılmaz², © Cemile Uyar², © Ali Cihat Yıldırım³, © Emine Kübra Dindar Demiray⁴

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

² Uzm. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Kütahya, Türkiye

³ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

⁴ Uzm. Dr., Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Bitlis, Türkiye

Öz

Covid 19 Pnömonisi Olan Bir Hastada Akut Pankreatit

Akut pankreatit (AP); bazen ilaç veya toksin yan etkisine, safra kesesi taşlarının pasajı veya sıkışmasına, viral enfeksiyonlara, alkol kullanımına, bazı metabolik bozukluklara, otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişebilir. İlk vakanın tespit edildiği Aralık 2019 tarihinden itibaren Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) enfekte vaka sayılarının artması ile hastalığın sadece akciğer enfeksiyonu olarak değil, farklı klinik tabloları da bildirilmeye devam etmiştir. Sık karşılaşılan COVID-19 semptomları solunumsal semptomlar olsa da bazen solunum dışı semptomlar da gelişebilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal (GI) sistem semptomları ile gelen hastalar olabilir. Çok nadir de olsa pankreatit ile gelen hastalar olabilir. Bu vaka sunumunda; 66 yaşında, başvuru şikayeti karın ağrısı olan, COVID-19 ilişkili olası AP tanısı alan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Akut Pankreatit, SARS-CoV-2

Abstract

Possible Acute Pancreatitis In A Patient With Covid 19 Pneumonia

Acute pancreatitis (AP) can sometimes develop due to drug or toxin side effects, passage or compression of gallstones, viral infections, alcohol use, some metabolic disorders, and autoimmune diseases. Since the first case was detected in December 2019, with the increase in the number of infected cases of Corona virus disease 2019 (COVID-19), not only lung infection but also different clinical manifestations of the disease continued to be reported. Although respiratory symptoms are common symptoms of COVID-19, non-respiratory symptoms can sometimes develop. There may be patients presenting with gastrointestinal (GI) system symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea. Although very rare, there may be patients presenting with pancreatitis. In this case report, we aimed to present a 66-year-old patient who had abdominal pain at presentation and was diagnosed with possible AP associated with COVID-19.

Keywords: COVID-19, Acute Pancreatitis, SARS-CoV-2

GİRİŞ

Akut pankreatit, tanım olarak pankreasın inflamasyonu olup, tanısı revize Atlanta kriterlerine göre yapılmaktadır (1). AP etiolojisinde birçok neden bildirilmiştir. Birtakım ilaçlar, toksinler, viral enfeksiyonlar, alkol, metabolik bozukluklar, otoimmün hastalıklara bağlı veya safra taşlarının pasajı sırasında sıkışmasına sekonder olarak gelişebilir (1-3).

Akut pankreatit tanısı; aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin bulunması ile konmaktadır.

1. Akut pankreatit ile uyumlu karın ağrısının olması,

Nasıl Atıf Yapmalı / How to Cite: Alkan S, Yılmaz M, Uyar C, Yıldırım AC, Dindar Demiray EK. Covid 19 Pnömonisi Olan Bir Hastada Akut Pankreatit. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):136-139. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.887354>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi, Sevil Alkan

Email: s-ewil@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1944-2477

Geliş/Received: 27 Şubat 2021

Kabul/Accepted: 5 Temmuz 2021

2. Serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinin, normal değeri üst sınırına göre 3 katından daha yüksek bulunması,

3. Radyolojik görüntülemelerde (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi) pankreatiti destekleyen bulguların saptanması (1-3).

İlk vakanın tespit edildiği Aralık 2019 itibarıyla, COVID-19 188 ülkeyi ve iki milyondan fazla kişiyi etkilemiş ve 120.000'den fazla ölüme neden olmuştur (4). Global olarak artan vaka sayıları ile hastalığın farklı klinik özellikleri de ortaya çıkmıştır. Sık karşılaşılan COVID-19 semptomları, solunumsal semptomlar olsa da bazen solunum dışı semptomlar da gelişebileceği bildirilmiştir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi GI sistem semptomları ve çok nadir de olsa pankreatit ile gelen hastalar olabilir (3,5).

Bu vaka sunumunda; 66 yaşında, başvuru şikayeti karın ağrısı olan COVID-19 ilişkili olası AP tanısı alan bir olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU

66 yaşında bilinen hipertansiyon dışında kronik hastalığı olmayan hasta, 3 gündür olan halsizlik, ishal, kas ağrısı ve aralıklı karın ağrısı şikâyeti ile dış merkezde sağlık kuruluşuna başvurmuş. Hastada akut gastroenterit düşünülerek semptomatik tedavi verilerek kontrol önerilmiş. Herhangi bir ilaç, madde kullanımı olmayan hastanın 15 gün önce il dışı seyahat öyküsü olup, ailesinde de COVID-19 RT-PCR (Poli-meraz Zincir Reaksiyonu) pozitifliği olması üzerine hastadan filyasyon ekipleri tarafından COVID-19 RT-PCR testi için nazofarengeal sürüntü örneği alınmış. Alınan COVID-19 RT-PCR testinin pozitif çıkması üzerine hasta acil servise yönlendirilmiş. Hastadan torakal bilgisayarlı tomografi (BT) istenmiş, çekilen BT'de bulgu saptanmamış. Tarafımıza konsülte edilen hastanın GI semptomlarının olması ve yapılan tetkiklerinde amilaz/lipaz yüksekliğinin olması üzerine ileri tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı.

Hastanın genel durumu iyi, vital bulguları stabil idi. Fizik muayenesinde barsak seslerinde artma ve batın üst kadranda hassasiyet dışında özellik saptanmadı. Hastanın laboratuvar incelemesinde; Aspartat Aminotransferaz: 85U/L, Alanin Aminotransferaz: 193U/L, amilaz: 429 U/L, lipaz: 390 U/L olup diğer parametreler normaldi. Ayırıcı tanı amaçlı istenen, Brusella tetkikleri (Rose Bengal ve Wright), Anti HAV IgM, HBs Ag, Anti Hbs, Anti HBc IgM ve Anti HCV tetkikleri negatif olarak saptandı. Hastadan gaita mikroskopisi ve kültürü de akut gastroenterit ayırıcı tanısı için alındı. Batın ultrasonografik incelemesi normal olarak yorumlandı. Bunun üzerine amilaz/lipaz değerleri de yüksek olan hastadan AP ön tanısı ile bilgisayarlı Batın Tomografisi (BBT) istendi. Çekilen BBT'si normal olarak saptandı (Resim 1). Hastaya sıvı elektrolit desteği ve semptomatik tedaviye ilaveten, PCR pozitifliğinin de

olması nedeniyle favipravir tablet ve profilaktik antikoagülan olarak enoksiparin 4000 Anti-XA IU/0.4 ml 10 1x1 subkutan tedavisi de Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre başlandı. Hastanın gaita mikroskopisi normaldi ve kültüründe üreme olmadı. Hastanın takiplerinde karın ağrısı, ishali ve başlangıçta yüksek olan biyokimyasal tetkikleri geriledi, PCR testi negatifleşti. 5 günlük favipravir tedavisi sonrası hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.



Resim 1. Normal kontrastsız batın BT.

TARTIŞMA

COVID-19 ilişkili akut pankreatit gelişimi hakkında çok az literatür bilgisi bulunmaktadır. COVID-19 hastalarının bazılarında pankreas enzim yüksekliği ve nadir de olsa AP gelişebilmektedir. AP özellikle ciddi hastalık tablosu ile ilişkilidir (5-9). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda; viral pankreatitin, Kabakulak, Kızamık, Coxsackie virus, Epstein-Barr virus ve Hepatit-A virüs enfeksiyonuna bağlı gelişebileceği bildirilmiştir. Ancak; COVID-19'un AP'e neden olma potansiyeli olsa da bugüne kadar insanlarda belgelenmemiştir (6). SARS COV 2 dışı koronavirüslerin, gelincik ve güvercinlerde AP yaptığına dair literatür bilgisi mevcuttur (10,11).

Elli iki COVID-19 enfeksiyonu olan vakadan oluşan bir çalışmada, AP olmadan sadece amilaz/lipaz yüksekliğinin vakaların %17'sinde saptandığını bildirilmiştir. Bir başka çalışmada, AP semptomları olmayan COVID-19 hastalarında izole serum lipaz seviyesinin yükseldiğini bildirilmiştir (13).

Mevcut literatür bilgisi olarak; SARS-CoV-2'nin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) ve transmembran proteaz, serin 2 reseptörlerine bağlanarak akciğerler ve GI sistemdeki hücrelere girdiğini gösteren bazı kanıtlar vardır. İmmün boyamada ACE2'nin pankreasta yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında AP'nin, virüs replikasyonunun doğrudan sitopatik etkisine bağlı geliştiği savunulmaktadır (12,14,15). Ayrıca bir diğer görüş;

ACE2 reseptörlerinin endotelial konumu ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna immün yanıtın, COVID-19 hastalarında pankreas damarlarında vasküler tromboza neden olup AP'ye yol açabileceği yönündedir (16). Hatta çocuk bir hastada COVID-19 ilişkili AP bildirilmiştir (14).

Ülkemizden yapılan bir prospektif çalışmada (17); AP'in tek başına mortaliteye yol açabilen klinik bir durum olduğu ve COVID-19'un progresyonunda gelişen abartılı immün yanıtın nedenlerinden biri olabileceği bildirilmiştir. Çalışmaya alınan 316 hastanın %12,6'sında AP saptanmıştır. Hafif hastalarda AP olmayıp, ağır durumdaki hastaların %7,9'unda (n = 15) ve kritik durumdaki hastaların %32,5'inde (n = 25) AP saptanmıştır. C-Reaktif Protein ve ferritin değerleri pankreatiti olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (p < 0.0001). Bu çalışma sonuçları, SARS-CoV-2'nin tetiklediği pankreas hasarı varlığının hastaların klinik durumunu bozabileceğine ve bu hastalarda ölüm oranının artabileceğine işaret ettiği yönündedir. (17).

Ding ve ark. (18) 2003 yılında pankreasın SARS-CoV pnömonisinde potansiyel bir hedef olduğunu bildirmiştir. ACE 2'nin pankreasta özellikle adacık hücrelerinde eksprese edildiğini ve anjiyotensin-2'nin hiperglisemiye yol açtığını ve ACE-II reseptörleri aracılığıyla diyabetes mellitus gelişimine yol açtığını bildirmiştir. SARS-CoV-2'nin de ACE-II'ye bağlanarak etki gösterdiği bilinmektedir. SARS-CoV-2'ye bağlı pankreas hasarı birkaç vaka serisinde bildirilmiştir, ancak bu durumun hastalığın seyrine etkisi, tedavi ve takip sırasında oluşturabileceği farklılıklara ilişkin veri ktlığı bulunmaktadır (17,19).

İtalya'da yapılan bir çalışmada ise (20); 282 COVID-19 hastasının 254'ünde pankreas enzimlerinin (PE) yükseldiği bildirilmiştir. Bunların 66'sında (%26) hafif PE yükselmesi ve 11'inde (%4.3) şiddetli yükselme (normalin üst sınırının >3 katı) saptanmıştır. Sadece, iki hasta AP için tanı kriterlerini karşılamış olup, hepatik ve renal tutulumları olan hastalarda PE yükselmesi saptanmıştı. Çok değişkenli analiz, hafif ve şiddetli pankreatik enzim yükselmelerinin yoğun bakım ünitesine kabul ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (20).

Akut pankreatit tek başına mortaliteye yol açabilen klinik bir durumdur ve COVID-19'un progresyonunda gelişen abartılı immün yanıtın nedenlerinden biri olabilir. SARS-CoV-2'nin tetiklediği pankreas hasarı varlığının, hastaların klinik durumunu bozabileceğine ve bu hastalarda ölüm oranının artabileceğine işaret etmektedir. Bildirilmiş COVID-19 ilişkili AP vakalarında da abdominal BT normal sınırlardadır (12-15). Sunduğumuz olguda da amilaz/lipaz yüksekliği mevcut olup, klinik bulgularla da desteklendiğinde COVID-19 PCR pozitifliği olan hasta, COVID-19 ilişkili olası AP olarak değerlendirilmiştir. Önceki veriler AP'nin ciddi klinik bulguları olan COVID-19 hastalarında görülebileceği yönünde olsa da (5-9,17), sunulan vakada akciğer tutulumu mevcut değildi. Hastanın radyolojik

tetikleri normal olup, bu açıdan AP lehine bulgusu saptanmadı. Ancak Atlanta kriterlerine göre hafif AP'de radyolojik olarak normal bulguya rastlanabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmacılar AP'te başlangıçta radyolojik görüntüleme normal bile olsa, sonrasında tekrarını önermektedir. Biz amilaz/lipaz değerleri normale dönen, semptomu da kalmayan hastadan temas edilen radyasyon dozunu arttırmamak amaçlı tekrar BBT tetkikini istemedik. Hastadan ayrıca tromboz ekartasyonu için, portal venöz USG'de istendi. Ancak patoloji tespit edilmedi. Bunun nedeni tedavi rehberine göre başlanan erken antikoagulan tedavi ile olası trombozun çözülmüş olması da olabilir.

Sonuç olarak, COVID-19'da pankreas tutulum mekanizması net anlaşılammıştır. Çalışmalar arasında tutarsız sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle bu konudaki çalışmalara öncelik verilmelidir.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışmada tanımlanan olgudan gerekli izin alınarak "Aydınlatılmış onam formu"nun düzenlenmiş, Helsinki Bilirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
2. Çelik M, Demir M, Bulgurcu M, Karakuş A, Kavvasoğlu G. Klaritromisine Bağlı Gelişen Akut Pankreatit. Mustafa Kemal univ. tıp derg. 2015; 3(11): 38-42.
3. Avcı E, Ardahanlı İ, Öztaş E, Dişibeyaz S. COVID-19'da gastrointestinal semptomlar ile hastalığın seyri ve prognozu arasında bir ilişki var mı? Tek merkezli pilot çalışma. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2020; 19(3): 103-108.
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Internet]. [Erişim tarihi: 22.02.2021].
5. Mazrouei SSA, Saeed GA, Al Helali AA. COVID-19-associated acute pancreatitis: a rare cause of acute abdomen. Radiol Case Rep. 2020;15(9):1601-1603. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.019>.

6. Aloysius MM, Thatti A, Gupta A, Sharma N, Bansal P, Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(5):1026-1027.
7. Gupta R, Patnaik I, Kumar A. Letter to the editor in response to COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(5):1021-1022.
8. Cheung S, Delgado Fuentes A, Fetterman AD. Recurrent Acute Pancreatitis in a Patient with COVID-19 Infection. *Am J Case Rep*. 2020;21:e927076.
9. Kurihara Y, Maruhashi T, Wada T, Osada M, Oi M, Yamaoka K, et al. Pancreatitis in a Patient with Severe Coronavirus Disease Pneumonia Treated with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Intern Med*. 2020;59(22):2903-2906.
10. Wills SE, Beaufreere HH, Brisson BA. Pancreatitis and systemic coronavirus infection in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Comp Med*. 2018;68(3):208-211.
11. Qian DH, Zhu GJ, Wu LZ, Hua GX. Isolation and characterization of a coronavirus from pigeons with pancreatitis. *Am J Vet Res*. 2006;67(9):1575-1579. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.9.1575>
12. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020 ;159(1):367-370. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055>.
13. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Lipase Elevation in Patients With COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1286-1288. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000732>.
14. Bineshfar N, Mirahmadi A, Karbasian F, Pourbakhtyaran E, Karimi A, Sarafi M. Acute Pancreatitis as a Possible Unusual Manifestation of COVID-19 in Children. *Case Rep Pediatr*. 2021;2021:6616211.
15. Dindar Demiray E, Yılmaz M, Alırcı I, Alkan S . COVID-19-Akut Pankreatit İlişkisinin İncelenmesi. *IGUSABDER*. 2021; (13): 130-143.
16. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus J, Driggin E, et al; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 ;75(23):2950-2973.
17. Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, Sahbaz NA, Dural AC, Yegul D, et al. Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates? *J Invest Surg*. 1-7. Online ahead of print. doi: 10.1080/08941939.2020.1833263.
18. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-630.
19. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128-2130. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.040.
20. Troncone E, Salvatori S, Sena G, De Cristofaro E, Alfieri N, Marafini I, et al. Low Frequency of Acute Pancreatitis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Pancreas*. 2021;50(3):393-398. doi: 10.1097/MPA.0000000000001770. PMID: 33835971.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

Yazar Rehberi

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, klinik ve temel tıp bilimleri alanında yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, orijinal araştırmalar, olgu sunumları, editöryal yorumları, editöre mektup ve derlemeleri yayımlar. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç sayı yayımlanmaktadır. Dergimizde yazı gönderme ve işlem ücreti alınmamaktadır.

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, araştırma ve yayın etiğine uygun olmalıdır.

Dergiye gönderilen yazıların daha önce yayınlanmamış veya bir başka dergiye yayın için teslim edilmemiş olması gerekir. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Kongre veya sempozyumlarda sunulan bildirimlerin, bu etkinliklere ait kitapta tümüyle yayınlanmamış olması ve bu durumun bir dipnot ile belirtilmesi gerekir.

Eğer makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. varsa makale yazarın yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

Başvuru Kontrol Listesi

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisinde çift kör danışmanlık süreci uygulanmaktadır. Bu nedenle yazarlar tarafından körleştirilmiş bir taslak ana metin dosyası ve ayrı bir kapak/başlık bölümünün bulunduğu tam metin dosyası ve telif hakkı formunun yüklenmesi gerekmektedir.

1. Gönderilen yazı daha önceden yayınlanmamış ve yayımlanmak üzere herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere sunulmamıştır.

2. Makale Başvuruları: Dergiye gönderilecek yazılar dergimizin <http://dergipark.org.tr/mkutfd> adresinde bulunan online makale gönderme sisteminden yapılır. Online başvuru dışında gönderilecek yazılar değerlendirmeye alınamayacaktır.

3. Gönderi dosyası Microsoft Word DOCX (sürüm 2010 veya sonrası) dosyası biçiminde olmalıdır.

4. Metin tek sütun, 12 punto, altı çizilme yerine yatık (italik) olarak vurgulanmış (geçerli URL adresleri ile) ve tüm şekil, resim ve tablolar metin içinde uygun noktalara yerleştirilmiştir. Baskı için, resimlerin kaliteli kopyalarını ek dosya olarak gönderiniz. Gönderilen dosyanın boyutu çok fazla olur ise, sistem almayabilir. Böyle durumlarda yazıyı bölüp, diğer bölümleri ek dosya olarak tek, tek gönderebilirsiniz.

5. Buraya eklenen sitil ve bibliyografik gereksinimler Dergi Hakkında kısmındaki Yazar Rehberi'nden görülebilir.

6. Ana metin dosyasında yazının bölümlerinin yanı sıra hem Türkçe hem İngilizce başlık hem Türkçe hem İngilizce özet yer almalıdır.

Yazı Çeşitleri

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazılar şu şekildedir.

1. Orijinal Makale: Prospektif ve retrospektif her türlü klinik ve deneysel

araştırmalar yayınlanabilmektedir. Yazarlar makalenin gereç ve yöntemler bölümünde kuramlarının etik kurullarından onay ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş olur" aldıklarını belirtmek zorundadır. Çalışmada deney hayvanı kullanılmış ise yazarlar, makalenin gereç ve yöntemler bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uyduklarını ve ilgili etik kuruldan onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Orijinal Makale Özeti: Türkçe ve İngilizce, en fazla 250 kelime, amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan yapılandırılmış özet gereklidir.

Orijinal Makalenin Yapısı: 1. Giriş, 2. Gereç ve Yöntem, 3. Bulgular, 4. Tartışma, 5. Sonuç, Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır.

2. Derlemeler: Yalnızca yazılan derleme konusunun uzmanı ve konuyla ilgili çalışmaları olan yazarların derlemeleri derlemeler kabul edilmektedir.

Derlemelerin Özeti: en fazla 250 kelime, yapılandırılmamış, Türkçe ve İngilizce özet

Derlemelerin Yapısı: Konu ile ilgili başlıklar ve kaynaklar.

3. Olgu Sunumu: Nadir görülen ve tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli miktarda görsellerle desteklenmelidir. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alınmalıdır.

Olgu Sunumu Özeti: en fazla 150 kelime arasında, yapılandırılmamış, Türkçe ve İngilizce

Olgu Sunumunun Yapısı: 1. Giriş, 2. Olgu Sunumu, 3. Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır.

4. Editöryal: Dergi editörü ve editöryal kurul üyelerinin değerlendirme yazıdır. Özet ve anahtar kelimeler gerekmez.

5. Editöre Mektup: Son bir yıl içinde dergimizde yayınlanan makaleler ile ilgili veya bağımsız konularla ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 1000 kelimelik yazılardır. Editöre mektup göndermek için dergi@mku.edu.tr e-posta adresini kullanarak dergi editörü ile temasa geçmeniz gerekmektedir.

Yazım Kuralları

Dergimize gönderilecek yazılar Microsoft Word (sürüm 2010 veya sonrası) programında iki satır aralıklı yazılmalı, kenarlarda 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Gönderilen yazılarda bölümler şu şekilde sıralanmalıdır: Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, anahtar kelimeler, ana metin, teşekkür, kaynaklar. Tabloların her biri ve şekil alt yazıları, ilk sayfadan itibaren alt köşede sayfa numarası olmalıdır. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü esas alınmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır. Özet bölümünde kısaltma ve kaynak numarası kullanılmaz.

Anahtar Kelimeler: Özeti sonunda niteleyici kelime gruplarından oluşan 3 ile 6 arasında anahtar kelime bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Kelimeler birbirinden virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) adresindeki Tıbbi Konu Başlıkları (MESH) dizininden, Türkçe

anahtar kelimeler ise (<http://www.tubaterim.gov.tr>) adresindeki Türkçe Bilim Terimleri dizininden seçilmelidir. Kısaltmalar anahtar kelime olarak kullanılamazlar, bunun yerine açık halleri yazılmalıdır. Alfa, beta, delta gibi Latin alfabesinde bulunmayan harfler açık okunuşlarıyla kullanılmalıdır.

Örnek: karbon monoksit, ateşli silahlar, cinsel istismar, ağız mukozası

Etik Beyan: Yöntem bölümünde, araştırmanın sorumlu etik inceleme komitesi (kurumsal veya ulusal) tarafından gözden geçirilerek onaylandığını veya muaf tutulduğunu gösteren bir beyan içermelidir (etik kurulun adı, tarih ve karar numarası). Resmî bir etik komite mevcut değilse, araştırmanın Helsinki Bildirgesi'ne göre yürütüldüğünü belirten bir bildiri yer almalıdır.

Hasta / ölen hastaların isimleri, baş harfleri veya otopsi numaraları dahil olmak üzere kimlik bilgileri hiçbir şekilde yazılı açıklamalarda veya fotoğraflarda gösterilmemelidir. Eğer gerekli değilse, detayların belirtilmesinden kaçınılmalıdır. İnsan çalışmalarında aydınlatılmış onam alınmalı ve makalede belirtilmelidir.

Yazarlar, insan konularındaki deneyleri bildirirken, izlenen prosedürlerin, insan deneyleri (kurumsal ve ulusal) sorumlu komitesinin etik standartlarına ve 2000 ve 2013'te revize edilmiş olan 1975 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olup olmadığını belirtmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde yazarlar, laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı için kurumsal ve ulusal rehberin takip edilip edilmediğini belirtmelidir.

Çıkar Çatışması, Finansal Destek ve Teşekkür: Çıkar çatışması ve finansal destek beyanı, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistik, dil) ve/veya teknik yardım varsa yazının tüm bileşenlerini ihtiva eden tam metin dosyasının kapak/başlık bölümünde sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve cümle sonunda bir boşluk bırakılıp noktadan önce parantez içinde yazılmalıdır. Kaynaklar listesi makalenin bitimi sonrası iki satır aralığı boşluk bırakarak makalede geçiş sırasına göre numaralandırılmak suretiyle yazılmalıdır. Metin sonundaki numaralandırılmış kaynak listesinin oluşturulmasında Vancouver atfı biçimi kullanılmalıdır. Kaynak yazımında, yazar sayısı 6 ve üzerinde ise ilk 6 yazar yazılıp sonrası için İngilizce kaynaklar için "et al." Türkçe kaynaklar için "ve ark." ifadesi kullanılmalıdır. Metinde geçtikleri sıraya göre kaynak sayısının editöre mektuplar için 10, olgu sunumları 25, araştırma makaleleri ve derlemeler için 50 ile sınırlı kalmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklarda dergi adlarının kısaltılmış yazılar için "List of Journals Indexed in Index Medicus" esas alınmalıdır (bkz: <http://www.icmje.org>). Online yayınlar için DOI numarası tek kabul edilebilir referanstır.

Kaynakların yazımı için örnekler

Makale: Yazarlarının soyadları, isimlerinin baş harfleri, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt ve sayfa numarası belirtilmelidir. Örnek:

Koçak U, Alpaslan AH, Yağan M, Özer E. Suicide by Homemade Hydrogen Sulfide in Turkey a Case Report. Bull Leg Med. 2016;21(3):189-192. doi: <https://doi.org/10.17986/blm.2016323754>

Kaufman DM, Mann KV, Muijtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. Academic Medicine 2000;75:267-71.

Kitap: Kitap için yazarların soyadları ve isimlerinin baş harfleri, bölüm başlığı, editörlerin isimleri, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir. Örnek;

Gordon I, Shapiro HA, Berson SD, editors. Forensic Medicine: A Guide to principles. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988:196.

Özcan R. Kalp Hastalıkları 1.Baskı, İstanbul: Sanal Matbaacılık; 2003: 185-194.

Çeviri Kitaptan alıntı için: White DO, Fenner FJ. Medikal Viroloji. Doymaz MZ (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel; 2000.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). Textbook of Nephrology 1. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 756-760.

Robinson G, Gray T. Electron microscopy 1: Theoretical aspects and instrumentation. In: Bancroft JD, Stevens A, eds. Theory and Practice of Histological Techniques. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1990:509-23.

Tez: Zararsız İ. Formaldehitin Sıçan Korteksindeki Prefrontal Alanlar Üzerine Olan Etkisinin İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi ve Buna Omega-3'ün Etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 2003.

İnternet: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. URL: <http://www.who.int/en/> Son Erişim: 29.05.2002.

Ticari olmayan ve hükümetler ile ulusal ve uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler: Şekil, resim tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamasında belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise gerekli izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler ve fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek kadar kontrast ve net olmalıdır.

Dergi online yayın sistemini tercih etmiş olduğundan yazı içinde yer alan fotoğraf, resim, çizim veya şekillerin ayrı birer dosya halinde sisteme yüklenmesine ihtiyaç bulunmamaktadır. Ancak yazının mizanpajı sırasında bulanık çıkmaması için fotoğraf veya diğer görüntüleri (X-ray, BT, MR vs) Microsoft Word programında şu şekilde yazının içine eklemelisiniz.

Ekle menüsü --> Resimler --> İlgili Resim Dosyası

Bilgisayarınızdaki ilgili Resim dosyasını seçerek eklemeli, resim genişliğini 16 cm olarak ayarlamalısınız. Her bir görüntünün (fotoğraf, X-ray, BT, MR veya diğer görüntüler) ayrı ayrı yüklenmesine olan ihtiyaç ortadan kalktığından lütfen yazı gönderim aşamasında sisteme yüklemeyiniz. Sadece tam metnin ve korleştirilmiş metnin en sonuna yerleştiriniz.

Telif Hakkı Düzenlemesi

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, açık erişimli bilimsel bir dergidir. Açık erişim, çalışmaların özgürce halka açılmasının bilginin küresel olarak paylaşımını arttıracığı prensibine dayanarak kullanıcı veya kurumlara ücret ödmeden tüm içeriğin serbest biçimde sunulması demektir. Dergimiz ve bu internet sitesinin tüm içeriği Creative Commons Attribution (CC-BY) lisansının şartları ile ruhsatlandırılmıştır. Bu durum, Budapeşte açık erişim girişiminin (BOAI) açık erişim tanımı ile uyumludur.

Yazılardaki düşünce ve öneriler ve maddi hatalar tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazıları yayına kabul edilen yazarlar <http://dergipark.org.tr/mkufd> adresindeki Yayın Hakkı ve Etik Formunu makaleleri basılmadan önce dergi ofisine göndermek zorundadır.

Gizlilik Beyanı

Bu dergi sitesindeki isimler ve elektronik posta adresleri bu derginin belirtilen amaçları doğrultusunda kullanılacaktır. Diğer amaçlar veya başka bir bölüm için kullanılmayacaktır.

Yazar rehberiyle ilgili diğer ayrıntılara ulaşmak için <http://dergipark.org.tr/mkufd> adresinde yayınlanmakta olan dergi internet sitesine müracaat edebilirsiniz.

MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY

Author Guidelines

The Medical Journal of Mustafa Kemal University welcomes original articles, experimental and clinical articles about basic and clinical medicine, case reports, editorials, and letters to the editor and review articles on basic and clinical medical sciences. The official languages of the journal are Turkish and English.

All manuscripts which will be published in the journal must be in accordance with research and publication ethics.

Manuscripts are received with the explicit understanding that they have not been published in whole or in part elsewhere, that they are not under simultaneous consideration by any other publication. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors. All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented. All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. Presentations at congresses or in symposia are accepted only if they were not published in whole in congress or symposium booklets and should be mentioned as a footnote.

Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

Manuscript submission: All manuscripts should be submitted by online system of journal at <http://dergipark.org.tr/mkutfd> For consideration, all articles must be submitted online. Articles submitted in other forms will not be considered.

Categories of Manuscripts

The Medical Journal of Mustafa Kemal University publishes the following types of articles:

1. Original Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical researches in areas relevant to medicine.

Abstract of Original Article: Turkish and English, 250 words maximum, the structured abstract should contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion. Editorial office will write Turkish abstract for non-native Turkish speakers.

Structure of Original Article: 1. Introduction, 2. Materials and Methods, 3. Results, 4. Discussion, 5. Conclusion, Acknowledgements, References section must be included.

2. Review Articles: The authors may be invited to write or should be expert in that subject of review article.

Abstract of Review Article: Turkish and English, 250 words, without structural divisions. Editorial office will write Turkish abstract for non-native Turkish speakers.

Structure of Review Article: Titles or related topics and references.

3. Case Reports: Brief descriptions of a previously undocumented disease

process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of images and figures. Case reports should be accompanied by "Informed Consent" whether the identity of the patients is disclosed or not.

Abstract of Case Reports: Turkish and English, 150 words maximum, without structural divisions. Editorial office will write Turkish abstract for non-native Turkish speakers.

Structure of Case Reports: 1. Introduction, 2. Case Report, 3. Discussion, References.

4. Editorial: Special articles are written by editor or editorial board members. Abstract is not required for editorials.

5. Letter to the Editor: These are letters which include different views, experiments and questions of the readers about the manuscript that were published in this journal in the recent year and should not be more than 1000 words. The answer to the letter is given by the editor or the corresponding author of the manuscript and is published in the journal. Please contact the Editor at tip.dergi@mku.edu.tr for sending this type of papers.

Manuscript Preparation

This journal follows a double-blind reviewing procedure. Authors are therefore requested to submit; a blinded manuscript, a separate title page and a copyright form.

Manuscripts should be typed double-spaced with margins of 2.5 cm. Articles should be set out as follows:

a. Full Manuscript including Title/Cover Page: General information about the article and each of its authors is presented on the manuscript title/cover file and it should include the article title, author information, email address of each author, any disclaimers, sources of support, conflict of interest declaration, and contact information of the corresponding author.

b. Main Text File: This is the blinded article file that will be presented to the reviewers. The main text of the article, beginning from Abstract till References (including tables, figures or diagrams) should be in this file. The file must not contain any mention of the authors' names or initials or the institution at which the study was done or acknowledgements.

Abbreviations: Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is mentioned. For commonly accepted abbreviations and usage please use "Scientific Style and Format" (The CBE for Manual for Authors Editors and Publishers, 6th ed. New York: Cambridge University Press, 1994). Abbreviations should not be used in Abstract section.

Keywords: They should be written at least three and also should written in Turkish and English. The words should be separated by comma (,) from each other. Key words should be appropriate to "Medical Subject Headings" (MESH) (please see www.nlm.nih.gov/mesh).

Acknowledgement: Conflict of interest, financial support, grants and all other editorial and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

Ethical Declaration: The Methods section should include a statement indicating that the research was approved or exempted from the need for review by the responsible review committee (institutional or national) (name of the ethical board, decision date and its number). If no formal ethics committee is available, a statement indicating that the research was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki should be included.

Identifying information, including names, initials, or autopsy numbers of the patients/deceased should not be exposed in written descriptions or photographs in no ways. Identifying details should be omitted if they are not essential. Informed consent should be obtained in human studies and it should be stated in the manuscript.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and 2013. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

References: References in the text should be numbered in parenthesis and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double spaced, at the end of the paper in numerical order. Vancouver style should be used for the numbered list at the end of manuscript. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. References should be limited 10 for letter to the editor, 25 for case reports, 50 for case reports and review articles. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please see www.icmje.org). DOI is only acceptable for online reference.

Reference Format for Journal Articles: Initials of authors' names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, and inclusive pages must be indicated. Example:

Koçak U, Alpaslan AH, Yağan M, Özer E. Suicide by Homemade Hydrogen Sulfide in Turkey a Case Report. *Bull Leg Med.* 2016;21(3):189-192. doi: <https://doi.org/10.17986/blm.2016323754>

Kaufman DM, Mann KV, Muijtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. *Academic Medicine.* 2000;75:267-71.

Reference Format for Books: Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, city, publisher, date and pages must be indicated. Example;

Gordon I, Shapiro HA, Berson SD, editors. *Forensic Medicine: A Guide to principles.* 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988:196.

Robinson G, Gray T. *Electron microscopy 1: Theoretical aspects and instrumentation.* In: Bancroft JD, Stevens A, eds. *Theory and Practice of Histological Techniques.* 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1990:509-23.

Chapter from a book: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). *Textbook of Nephrology 1.* Baski, Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 756– 760.

Ozcan R. *Cardiovascular diseases.* 1st edition, Istanbul: Sanal Publishing; 2003: p. 185-194.

Thesis: thesis: Zararsiz İ. Investigation of toxic effects of formaldehyde on prefrontal areas in rat cortex immunohistochemically and the effect of this impact of omega-3 fatty acids. Ph.D. thesis, Elazig: Firat University, Medical School Department of Anatomy, 2003.

Internet: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/29.05.2002>.

Internet addresses of non-profit organizations, governments, national and international scientific boards and associations can be cited as reference. Date of web access should be indicated.

Figures, Pictures, Tables and Graphics: All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article. All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic. For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation. Pictures and photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

since the Journal has decision of publishing online, there is no need to upload the photos, pictures, drawings or shapes in the article as a separate file. However, to avoid blurring of images in the pdf of the article, you should add the photos or other images (X-ray, BT, MR etc.) in your Microsoft Word program as follows.

Insert menu --> Pictures --> Related image file in your computer

You must add the related image file on your computer and add the picture width to 16 cm. Since the need to upload each image (photo, X-ray, BT, MR or other images) is eliminated, please do not upload it to the system during submission. Place only at the end of full text and blind text.

Copyright Notice

The Medical Journal of Mustafa Kemal University is an open access scientific journal. Open access means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge. The Journal and content of this website is licensed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License. This is in accordance with the Budapest Open Access Initiative (BOAI) definition of open access. All manuscripts published must be accompanied by the "Author's Agreement Form" that is available in the journal web site.

Privacy Statement

The names and email addresses enrolled in the journal system will be used exclusively for the stated purposes of the journal; and will not be made available for any other purpose or to any other party.

You can reach a more detailed author's guide on the journal's web site at <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

e-ISSN

2149-3103

Yıl / Year

2021

Cilt / Volume

12

Sayı / Issue

43

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP DERGİSİ

ÖZGÜN MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

59-64. Trombosit-Lenfosit Oranı ve Nötrofil-Lenfosit Oranı Böbrek Taşının Sertliğini Öngörür mü?

Do Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict the Hardness of Kidney Stone

Onur Karşlı, Murat Üstüner, Ahmed Omer Halad, Levent Özcan, Fatih Gökalp, Ömer Koras, Bekir Voyvoda, Omur Memik

65-72. Yakınlarında Meme Kanseri Bulunan Kişilerde Tutum ve Davranış Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Attitudes and Behavioral Changes in Relatives of Patients with Breast Cancer

Pınar Döner Güner, Hilal Aksoy, Hande Bölükbaşı, İsa Dede

73-76. Brotizolamla İndüklenen İştahın Farelerde Ghrelin Seviyeleri Üzerine Etkisi

The Effect of Brotizolam Induced Appetite on Serum Ghrelin Levels in Mice

Atakan Öztürk, Aliye Sağkan Öztürk

77-82. Çocuklarda Kalıtsal Ataksili Hastalarda Tanısal Değerlendirme: Onüç Hasta ve Kapsamlı Yaklaşım

The Diagnostic Evaluation of Patients with Hereditary Ataxia in Children: Thirteen Patients And Comprehensive Approach

Cengiz Havalı, Zeynep Beyza Kuşku, Yılmaz Akbaş

83-87. Kardiyologlar için 2020 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Atriyal Fibrilasyon Kılavuzunun Anket Çalışması

A Questionnaire of 2020 European Society of Cardiology Atrial Fibrillation Guideline for Cardiologists

Mehmet Özgeyik

88-93. Warfarin Tedavisi Alan Serebrovasküler Hastalığı Olan Hastalarda Terapötik Aralıkta Olma Oranlarının (TTR) değerlendirilmesi

Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Cerebrovascular Disease Receiving Treatment with Warfarin

Neslihan Eşkut, Pınar Tamer, Özge Yılmaz Küsbeci, Ceyla Ataç, İpek İnci

94-99. Enerji İçeceklerine Bağlı Akut Tubulointerstisyel Nefrit Vakalarının Retrospektif Analizi ve Literatür Taraması

Retrospective Analysis and Literature Review of Acute Tubulointerstitial Nephritis Cases Linked to Energy Drinks

Mehtap Çelaklı, Aysel Taktak

100-105. Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi

Relationship Between Diabetic Peripheral Neuropathy and Vitamin D

Murat Güntel, Alper Uysal

106-113. COVID-19 Salgınında Sağlık Çalışanlarının Stres Algı Düzeyinin Kas İskelet Sistemi Ağrılarına Etkisi

The Effect of the Stress Perception Level of Health Care Workers on the Musculoskeletal Pain in the COVID-19 Outbreak

Sibel Gayretli Atan, Mesut Arslan, İsmail Palalı

114-118. Migren Baş Ağrısının Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı ve Eritrosit Dağılım Genişliği ile İlişkisi

The Relationship of Migraine Headache with Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Erythrocyte Distribution Width

Özgül Ocaç, Erkan Melih Şahin

119-130. Pediatri Ünitelerinde Aile Merkezli Bakım ile Ebeveynlere Sağlanan Destek Düzeyi Arasındaki İlişki

Relationship Between Family-Centered Care in Pediatric Units and The Level of Support Provided to Parents

Hilal Yılmaz, Aysel Kökcü Doğan

131-135. HIV ile Enfekte Hastalarda Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi: Tek Merkez Deneyimi

Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: A single-centre experience

Heval Can Bilek, Aydın Deveci, Esra Tanyel

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

136-139. Covid 19 Pnömonisi Olan Bir Hastada Akut Pankreatit

Possible Acute Pancreatitis In A Patient With Covid 19 Pneumonia

Sevil Alkan, Mustafa Yılmaz, Cemile Uyar, Ali Cihat Yıldırım, Emine Kübra Dindar Demiray



Medical Journal of Mustafa Kemal University