

ISSN: 2147-1800



ABANT TIP DERGİSİ

ABANT MEDICAL JOURNAL

CİLT/VOLUME: 10 SAYI/ISSUE: 2 YIL/YEAR: 2021



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YAYINIDIR

Abant Tıp Dergisi

Abant Medical Journal

İLGİLİLERE;

DÜZELTME (CORRECTION):

Dergimiz Sayı 10 Cilt 1 Ocak-Nisan 2021 tarihinde yayımlanan Mehmet Eşref ULUTAŞ, Gürcan ŞİMŞEK, Alpaslan ŞAHİN, Kemal ARSLAN'a ait "Laparoskopik Apendektomi Taburculuk Sonrası Hastaneye Erken Dönem Plansız Geri Dönüşleri Azaltıyor mu?" başlıklı makalenin yazarlar isim sırasında dizgi hatası yapıldığı görülmüştür. Olması gereken yazarlara ait isim sırası "**Gürcan Şimşek, Mehmet Eşref Ulutaş, Alpaslan Şahin, Kemal Arslan**" şeklindedir. Hatanın düzeltilmesini Mehmet Eşref Ulutaş tarafından belirtilmiştir.

İlgili makalenin düzeltilmiş basımını Abant Tıp Dergisi Cilt 10, Sayı 2, Mayıs-Ağustos 2021 tarihli sayısında bulabilirsiniz.

Abant Tıp Dergisi - Baş Editör



Laparoskopik Apendektomi Taburculuk Sonrası Hastaneye Erken Dönem Plansız Geri Dönüşleri Azaltıyor mu?

Does Laparoscopic Appendectomy Reduce Readmission After Discharge?

Gürcan ŞİMŞEK , Mehmet Eşref ULUTAŞ , Alpaslan ŞAHİN , Kemal ARSLAN 

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Meram, Konya - Türkiye

*Bu makale bir önceki sayımızda hatalı olarak yayınlandığı için bu sayıda tekrar yayınlıyoruz. Çalışmanın okurlarından özür dileriz.

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut apandisit cerrahi tedavi gerektiren en sık akut karın ağrısı nedenidir. Apendektomi sonrası ortalama geri dönüş oranı %4,3 olarak bildirilmiş ve laparoskopik apendektominin yaygınlaşmasının bu oranı azaltabileceği vurgulanmıştır. Bizim kliniğimizde de son yıllarda laparoskopik apendektomi gittikçe artmaktadır. Bu nedenle laparoskopik apendektomi sonrası geri dönüş oranını, geri dönüş nedenlerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca konvansiyonel-açık apendektomi ile laparoskopik apendektomi arasında geri dönüş oranlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma S.B.Ü Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Ocak 2018 ve aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan apendektomi vakaları belirlendi. Bu hastaların taburcu edildikten sonra ilk 30 gün içerisinde yatış gerektiren tekrar hastaneye başvuruları geri dönüş olarak kabul edildi. Hastalar laparoskopik ve konvansiyonel apendektomi yapılanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar geri dönüş oranları ve geri dönüşe yol açan komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak kıyaslandı.

BULGULAR: Çalışmaya 897 hasta dahil edildi. Genel olarak apendektomi sonrası geri dönüş oranı %2,8 olarak bulundu. Laparoskopik apendektomi için geri dönüş oranı %1,3 ve konvansiyonel apendektomi için geri dönüş oranı da %3,6 bulundu. Konvansiyonel apendektomi ve laparoskopik apendektomi arasında geri dönüş oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yapılan logistik regresyon analizinde konvansiyonel apendektominin operasyon sonrası hastaneye erken dönem geri dönüş için bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Laparoskopik apendektomi grubunda en sık geri dönüş nedeni cerrahi alan enfeksiyonuydu. Geri dönüş tespit edilen hastalarda ise re-operasyon oranı %12'ydi. Bu hastaların tamamı konvansiyonel apendektomi grubunda olup laparoskopik apendektomi grubunda re-operasyon tespit edilmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Günlük genel cerrahi pratiğinde en sık yapılan ameliyatların başında gelen apendektominin geri dönüş oranını %2,8 olarak tespit ettik ve bu oran literatürden düşüktü. Laparoskopik apendektomi grubunda geri dönüş oranı konvansiyonel apendektomiye göre oldukça düşük olmasına karşın istatistiksel fark tespit edilemedi. Apendektomi sonrası geri dönüşlerin en sık nedeni ise cerrahi alan enfeksiyonuydu. Laparoskopik apendektomi geri dönüş

Abstract

INTRODUCTION: Acute appendicitis is the most common cause of acute abdominal pain requiring surgical treatment. The average readmission rate after appendectomy was reported as 4.3% and it was emphasized that the common use of laparoscopic appendectomy may decrease this rate. In our clinic, laparoscopic appendectomy is being used more and more frequently in recent years. Therefore, we aimed to investigate the rate of readmission and the reasons after laparoscopic appendectomy. In addition, we aimed to compare the readmission rates between conventional-open appendectomy and laparoscopic appendectomy.

METHODS: This study was carried out retrospectively in the General Surgery Clinic of the S.B.Ü Konya Training and Research Hospital. Appendectomy cases performed in our clinic between January 2018 and December 2019 were determined. Among these patients, those who were hospitalized within 30 days after discharge were accepted as readmission. The patients were divided into two groups as those who underwent laparoscopic and conventional appendectomy. Groups were compared statistically in terms of rates of readmission and complications leading to readmission.

RESULTS: 897 patients were included in the study. Generally, the recovery rate after appendectomy was 2.8%. The readmission rate for laparoscopic appendectomy was 1.3% and the readmission rate for conventional appendectomy was 3.6%. There was no statistically significant difference in readmission rates between conventional appendectomy and laparoscopic appendectomy. In the logistic regression analysis performed, it was determined that conventional appendectomy is a risk factor for early return to the hospital after the operation. In the laparoscopic appendectomy group, the most common reason for return was surgical site infection. The re-operation rate was 12% in patients with readmission. All of these patients were in the conventional appendectomy group and no reoperation was detected in the laparoscopic appendectomy group.

DISCUSSION and CONCLUSION: We found the rate of readmission of appendectomy, which is one of the most common operations performed in daily general surgery practice, as 2.8%, and this rate was lower than the literature. Although the rate of readmission in the

açısından güvenli bir yöntemdir.

laparoscopic appendectomy group was significantly lower than that of conventional appendectomy, no statistical difference was found. The most common reason for readmission after appendectomy was surgical site infection. Laparoscopic appendectomy is a safe method for readmission.

Anahtar Kelimeler: apendektomi, komplikasyon, laparoskopi

Keywords: appendectomy, laparoscopic, complication

GİRİŞ

Akut apandisit (AA) cerrahi tedavi gerektiren en sık akut karın ağrısı nedenidir¹. Global Burden Study (2016) göre AA sıklığı 100.000 nüfusta yıllık 114,44-481,60 olarak bildirilmiştir. AA sıklığı sosyo-kültürel düzey ile korelidir ve sanayileşmiş ülkelerde insidansın hızla arttığı da bildirilmektedir². AA için standart tedavi yöntemi sağ alt kadrans insizyonu ile yapılan konvansiyonel veya açık apendektomidir (KA). Bu yöntem yaklaşık 100 yıldan uzun süredir değişmeden uygulanmaya devam etmektedir^{3,4}. Laparoskopik apendektomi (LA) ise son yıllarda giderek artan oranlarda uygulanmaktadır. LA' nin daha düşük postoperatif ağrı, daha düşük komplikasyon oranı, daha kısa hastanede kalış süresi gibi KA' den önemli üstünlükleri olduğu gösterilmiştir⁵.

Bir cerrahi tedavinin evrensel ölçülerde kalitesini belirlemede perioperatif komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri önemli kriterlerdir. Ayrıca geri kabul oranları da cerrahi tedavinin etkinliğini belirlemede kabul gören bir kriterdir. Son yıllarda LA ve KA karşılaştıran randomize çalışmalar neticesinde LA giderek AA tedavisinde standart yaklaşım olma yolunda ilerlemektedir⁶. Kate Bailey ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde apendektomi sonrası ortalama geri dönüş oranı %4,3 olarak bildirilmiş ve LA' nin yaygınlaşmasının bu oranı azaltabileceği vurgulanmıştır⁷. Bizim kliniğimizde de son yıllarda LA gittikçe artmaktadır. Bu nedenle LA sonrası geri dönüşleri araştırmak istedik.

Çalışmamızda LA ve KA ameliyatı yapılan hastaların geri dönüş oranları ve geri dönüş

nedenleri karşılaştırılarak LA' nin geri dönüş üzerinde azaltıcı bir etkisi olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma S.B.Ü Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastane kayıtlarını kullanmak için hastanemiz TUEK' dan onam alınmıştır. Ocak 2018 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan apendektomi vakaları belirlendi. Bu hastaların taburcu edildikten sonra ilk 30 gün içerisinde yatış gerektiren tekrar hastaneye başvuruları geri dönüş olarak kabul edildi. Hastanemiz sisteminde geri dönüş belirlenmeyen vakalar ise telefon ile aranarak " ameliyat sonrasında 1 ay içerisinde herhangi bir hastanede yatarak tedavi olup-olmadıkları" soruldu.

Hastaların ameliyat şekilleri ve operasyon sonrası yatış süreleri tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen hastaların da geri dönüş nedenleri, geri dönüşler için yapılan tedavi yöntemleri ve hastaların geri dönüş sonrası yatış süreleri belirlendi.

KA klasik Mc-Burney insizyonu ile genel anestezi veya spinal anestezi altında gerçekleştirildi. KA vakalarında apendiküler arter ve apendiks güdüğü ipek ile bağlandı. LA de ise sol alt kadrandan ve umblikus üzerinden 2 adet 10 mm ve suprapubik 1 adet 5 mm lik trokar kullanılarak gerçekleştirildi. Apendiküler arter ligasure ile bağlanıp apendiks güdüğü için hemo-klip kullanıldı. KA ve LA vakalarında rutin olarak dren kullanılmamaktadır.

Tüm veriler SPSS programına kaydedildi. Hastalar

laparoskopik ve konvansiyonel apendektomi olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar komplike olan ve olmayan vakalar açısından heterojendi. Gruplar geri dönüş oranları ve geri dönüşe yol açan komplikasyonlar istatistiksel olarak kıyaslandı. P değerinin 0,05' den düşük olması anlamlı kabul edildi. Ayrıca LA için lojistik regresyon analizi ile risk analizi yapıldı.

YÖNTEM

Bu çalışma S.B.Ü Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastane kayıtlarını kullanmak için hastanemiz TUEK' dan onam alınmıştır. Ocak 2018 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan apendektomi vakaları belirlendi. Bu hastaların taburcu edildikten sonra ilk 30 gün içerisinde yatış gerektiren tekrar hastaneye başvuruları geri dönüş olarak kabul edildi. Hastanemiz sisteminde geri dönüş belirlenmeyen vakalar ise telefon ile aranarak " ameliyat sonrasında 1 ay içerisinde herhangi bir hastanede yatarak tedavi olup-olmadıkları" soruldu.

Hastaların ameliyat şekilleri ve operasyon sonrası yatış süreleri tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen hastaların da geri dönüş nedenleri, geri dönüşler için yapılan tedavi yöntemleri ve hastaların geri dönüş sonrası yatış süreleri belirlendi.

KA klasik Mc-Burney insizyon ile genel anestezi veya spinal anestezi altında gerçekleştirildi. KA vakalarında apendiküler arter ve apendiks güdüğü ipek ile bağlandı. LA de ise sol alt kadrandan ve umblikus üzerinden 2 adet 10 mm ve suprapubik 1 adet 5 mm lik trokar kullanılarak gerçekleştirildi. Apendiküler arter ligasure ile bağlanıp apendiks güdüğü için hemo-klip kullanıldı. KA ve LA vakalarında rutin olarak dren kullanılmamaktadır.

Tüm veriler SPSS programına kaydedildi. Hastalar laparoskopik ve konvansiyonel apendektomi olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar komplike olan ve

olmayan vakalar açısından heterojendi. Gruplar geri dönüş oranları ve geri dönüşe yol açan komplikasyonlar istatistiksel olarak kıyaslandı. P değerinin 0,05' den düşük olması anlamlı kabul edildi. Ayrıca LA için lojistik regresyon analizi ile risk analizi yapıldı.

BULGULAR

Ri Ocak 2018 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde 982 adet AA nedeni ile apendektomi yapıldığı tespit edildi. Bu hastalardan 85 tanesi; kayıtları çalışma verilerini karşılamadığı veya hastalarla telefon ile irtibat kurulamadığı için çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmamızda 897 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaş değeri 31,62±14,16 olarak bulundu. Hastaların %62,9 (n=564) erkek ve %37,1 (n=333) kadındı. Vakaların 307' sine (%34,2) LA ve 590'ına (%65,8) KA uygulandığı tespit edildi (Tablo.1).

Tüm hastalar içerisinde geri dönüş oranı %2,8 (n=25) olarak tespit edildi. LA grubunda geri dönüş oranı %1,3 (n=4) ve KA grubunda ise %3,6 (n=21) olarak tespit edildi. Grupların geri dönüş oranlarının kıyaslanması neticesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,052) . LA grubunda hastanede yatış süresi ortalama 2,63±1,90 gün olarak bulunurken KA grubunda bu sürenin 2,65±1,69 gün olduğu tespit edilmiş ve grupların hastanede kalış süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p: 0,349). Geri dönüş tespit edilen hataların ikinci yatışları ise LA grubunda 5,75±1,5 gün ve KA grubunda da 5,62±5,67 gün olarak hesaplandı. İkinci yatışların istatistiksel olarak kıyaslanması neticesinde de anlamlı fark tespit edilmedi (p: 0,054). Hastaların demografik özellikleri, operasyon şekilleri ve geri dönüş oranları Tablo.1' de detaylı olarak görülmektedir.

Yapılan lojistik regresyon analizinde KA'nin operasyon sonrası hastaneye erken dönem geri dönüş için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (OR:2,79).

Geri dönüş tespit edilen vakaların geri dönüş nedenleri değerlendirildiğinde en sık geri dönüş nedeni %52 (n=13) ile cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) olarak tespit edildi. LA grubunda CAE nedeni ile geri dönüş oranı %75, KA grubunda ise %47,6 olarak tespit edildi. Gruplar arasında CAE bağlı geri dönüş oranları arasında istatistiksel fark bulunmadı (p: 0,409). CAE bağlı geri dönüşler detaylandırıldığında yüzeysel CAE bağlı geri dönüş oranı tüm hastalarda %28 (n=7) olarak bulunurken KA grubunda bu oran %33,3 olarak tespit edildi. LA grubunda yüzeysel CAE görülmemiştir. LA ve KA gruplarının yüzeysel CAE bağlı geri dönüş oranları arasında istatistiksel fark yoktu (p: 0,331). Geri dönüş tespit edilen hastalar içerisinde derin CAE bağlı geri dönüş oranı %28 (n=7) olarak bulundu. LA grubunda geri dönüş tespit edilen vakalarda derin CAE oranı %75' di. Bu oran KA grubunda ise %19 olarak tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen vakalarda derin CAE oranlarının istatistiksel kıyaslanması neticesinde fark görülmedi (p: 0,081).

Geri dönüş tespit edilen hastalarda ikinci en sık neden %16 (n=4) ileus olarak tespit edildi. LA grubunda geri dönen hastalar içerisinde ileus oranı %25; KA grubunda ise aynı oran %14,3 olarak tespit edildi. LA ve KA gruplarında geri dönüş tespit edilen vakalarda ileus görülme oranlarının istatistiksel kıyaslanmasında fark yoktu (p: 0,748).

Geri dönüş tespit edilen vakalarda diğer tespit edilen nedenler spinal anestezi sonrası baş ağrısı veya dura ponksiyonuna bağlı baş ağrısı sıklığı %12 (n=3) olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların tamamı KA grubundaydı. LA grubunda spinal anestezi ile operasyon yapılmadığı için bu parametre için istatistiksel analiz yapılmadı. Geri dönüş olan hastalarda belirlenen diğer bir neden de non-spesifik karın ağrısı olup tüm geri dönüş hastalarında görülme oranı %12 (n=3) olarak bulundu. Bu hastaların tamamı KA grubundaydı. Non-spesifik karın ağrısı açısından KA ve LA gruplarının kıyaslanması neticesinde fark tespit edilmedi (0,695). Geri dönüş tespit edilen

vakalarda geri dönüş nedenleri ve gruplara göre dağılımı tablo.2' de görülmektedir.

Geri dönüş tespit edilen hastaların tedavi şekilleri de değerlendirildi. Tedavi metodları cerrahi tedavi (re-operasyon), medikal tedavi ve görüntüleme eşliğinde yapılan perkutan işlemler olarak 3 ana grupta değerlendirildi. Tüm hastalar içerisinde re-operasyon oranı %0,33 (n=3) olarak tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen hastalarda ise re-operasyon oranı %12 (n=3). Bu hastaların tamamı KA grubunda olup LA grubunda re-operasyon tespit edilmedi. KA ve LA gruplarında geri dönüş tespit edilen hastaların re-operasyon oranları kıyaslandığında istatistiksel fark tespit edilmedi (p: 0,695). Geri dönüş tespit edilen hastaların tedavi yöntemleri tablo.3'de özetlenmiştir.

Apendektomi sonrası geri dönüş tespit edilen hastaların tedavisinde en sık yöntem medikal tedavi olarak tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen 25 hastanın % 72'si (n=18) medikal olarak tedavi edildi. Medikal tedavi oranı LA sonrası geri dönen hasta grubunda %60 (n=3) ve KA grubunda ise %71,4 (n=15) olarak bulundu. Grupların medikal tedavi oranları arasında fark yoktu (p: 0,915). Geri dönen hasta grubunda diğer bir tedavi yöntemi USG eşliğinde drenajdı. Tüm geri dönen hastalarda USG ile drenaj yöntemi ile tedavi edilen hasta oranı % 16 (n=4) olarak bulundu. LA sonrası geri dönüşlerin %25'i ve KA sonrası geri dönüşlerin de %14,3'ü perkutan drenaj yöntemi ile tedavi edilmişti. LA ve KA sonrası geri dönen hastaların tedavi yöntemlerinde perkutan drenaj metodu ile tedavi oranları arasında fark tespit edilmedi (p: 0,543).

TARTIŞMA

Bu AA cerrahların günlük pratiğinde oldukça sık karşılaştıkları bir problemdir. AA sıklığı yaşam boyunca yaklaşık %7,5' tir⁸. Apendektomi sonrası geri dönüş ciddi maliyet artışına neden olmaktadır. Bu nedenle geri dönüş oranlarının net olarak belirlenmesi ve bu oranı aşağı çekecek uygulamaların tanımlanmasına ihtiyaç vardır^{9,10}.

Bu ihtiyaç nedeni ile çok sayıda çalışma yapılmış ve nihayetinde meta-analizler ve geniş Kohort serileri de ortaya konulmuştur. Kate Bailey ve ark.

tarafından yapılan bir meta-analizde apendektomi sonrası ortalama geri dönüş oranı

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri, geri dönüş oranları, yatış sürelerinin analizi

	Tüm Hastalar	LA (n=307)	KA (n=590)	p
Yaş ortalama	31,62±14,16	35,75±25,1	30,33±15,32	0,827
Yaş Medyan	27	27	27	-
Erkek	%62,9 (n=564)	%59,9(n=184)	%64,4(n=380)	0,189
Kadın	%37,1 (n=333)	%40,1(n=123)	%35,6(n=210)	
Geri Dönüş Oranı	%2,8 (n=25)	%1,3(n=4)	%3,6(n=21)	0,052
İlk ameliyat ortalama yatış süresi	2,64±1,76	2,63±1,90	2,65±1,69	0,349
Tekrar başvuru ortalama yatış süresi	5,64±5,20	5,75±1,5	5,62±5,67	0,054

Tablo 2. Geri dönüş tespit edilen vakalarda geri dönüş nedenleri ve gruplara göre dağılımı

Geri Dönüş Nedenleri	LA (n:4)	KA (n:21)	p
CAE	%75 (n:3)	%47,6 (n:10)	0,409
Yüzeyel CAE	%0 (n:0)	%33,3 (n=7)	0,331
Derin CAE	%75 (n=3)	%19 (n=4)	0,081
İleus	%25 (n=1)	%14,3 (n=3)	0,748
Spinal Anestezi Sonrası Başağrısı	%0 (n:0)	%14,3 (n=3)	-
Non-Spesifik Karın Ağrısı	%0 (n:0)	%14,3 (n=3)	0,695

Tablo 3. Geri dönüş tespit edilen vakalarda tedavi yöntemleri ve gruplara göre dağılımı

Geri Dönüşlerde Tedavi	LA (n=4)	KA (n=21)	p
Medikal Tedavi	%75 (n:3)	%71,4 (n:15)	0,915
USG eşliğinde drenaj	%25 (n:1)	%14,3 (n:3)	0,543
Re-operasyon	%0 (n:0)	%14,3 (n:3)	0,695

%4,3 olarak bildirilmiş ve LA ile azalmış geri dönüş oranı arasında ilişki olduğu vurgulanmıştır. Bu meta-analizde değerlendirmeye alınan çalışmalarda geri dönüş oranı %4,2-4,3 aralığındaydı. Yine aynı analizde 18 yaş üstü hastaları içeren çalışmalarda ortalama geri dönüş oranı %4,6 (%1,4-6,3) 18 yaş altı popülasyonda ise ortalama geri dönüş oranı %4 (%0-14,4)'tü7. 46.960 hastayı içeren ve yaklaşık %80 vakaya LA uygulanan retrospektif bir analizde erişkinlerde apendektomi sonrası geri dönüş oranı %3,7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada geri dönüş tespit edilen hastaların %83,8'ine LA uygulanmıştı11. Çalışmamızda 897 apendektomi sonrası geri dönüş oranı %2,8 olarak tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen hastaların ise %16'sına LA uygulanmıştı. Bu veriler ışığında çalışmamızda tespit edilen %2,8' lik geri dönüş oranı düşük olarak görülmektedir. Özellikle LA sonrası %1,6'lık geri dönüş oranı literatürden oldukça düşüktür.

LA uygulanan ve 4618 hastayı içeren geniş bir multisentrik kohort analizinde geri dönüş oranı %2,56 olarak bulunmuştur6. Bizim çalışmamızda ise 897 hastadan 307' sine LA uygulanmıştı ve LA sonrası geri dönüş oranı %1,3 olarak tespit edilmiştir. KA sonrası geri dönüş oranı ise %3,6 olarak bulundu. KA ve LA sonrası geri dönüş oranları açısından yaklaşık 3 kata yakın bir fark tespit edilmiştir. Ancak yapılan analizde istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Ayrıca KA'nin geri dönüş açısından risk faktörü olarak değerlendirildiği logistik regresyon analizi sonucunda OR:2,79 ve p: 0,062 olarak tespit edildi. Moghadamyeghaneh Z ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde hastaların çoğuna LA uygulanmış ve LA vakalarından sonra tekrar hastaneye geri dönüş oranı KA' den belirgin düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda istatistiksel fark olmamasını LA oranımızın düşük olmasına bağlayabiliriz.

Apendektomi sonrası geri dönüşlerin en sık nedeni enfeksiyonlar ve non-spesifik karın ağrısı olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada taburcu edildikten sonra ki 30 gün içerisinde geri dönüş

nedenleri; %27,3 intraabdominal enfeksiyonlar, %7,9 non-spesifik karın ağrısı ve %4,6 paralizik ileus olarak sıralanmaktadır11. Bizim çalışmamızda geri dönüşlerin %52' si CAE bağlıydı. Derin CAE bağlı geri dönüş oranı ise %28 olarak bulundu. Derin CAE sıklığı literatürle örtüşmektedir. Yüzeysel CAE bağlı geri dönüşlerin tamamının KA grubunda olması LA' nin üstünlüğü olarak öngürülebilir. Çalışmamızda tespit edilen %12'lik non-spesifik karın ağrısı oranı literatüre göre yüksek olup bu hastaların tamamı KA grubundaydı. Bu durum literatürden farklılık göstermektedir. Çünkü Moghadamyeghaneh Z ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde non-spesifik karın ağrısı LA grubunda daha siktir11. Çalışmamızda tespit edilen ileusa bağlı geri dönüş oranı %16 olup bu hastaların çoğu KA grubundaydı.

Spinal anestezi altında opere edilen hastalarda görülen bir komplikasyon olan şiddetli baş ağrısı, başka bir ifade ile dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı, dural yırtıktan BOS sızıntısı ve BOS basıncının düşmesi neticesinde gelişir. Dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı, spinal anestezinin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı, genellikle fronto-occipital bölgede, bilateral, zonklayıcı olmayan, ayakta durmakla artan ve yatar pozisyonda azalan karakter göstermektedir. Genellikle 24 saat içinde başlar ve beraberinde bulantı-kusma, baş dönmesi, işitme kaybı, hiperakuzi, tinnitus, fotofobi, diplopi, boyunda sertlik ve skapular ağrı olabilir12,13. Hastanemizde KA uygulanan vakalarda spinal anestezi yöntemi oldukça sık tercih edilmektedir. Dolayısı ile hastalarımızda taburcukuk sonrası baş ağrısı sık görülen bir problem olmaktadır. Çalışmamızda spinal anestezi komplikasyonuna bağlı geri dönüş oranı tüm geri dönüşlerin %12'sini teşkil ediyordu. Literatürde apendektomi sonrası geri dönüşleri içeren serilerde bu komplikasyona rastlamadık. Bunun nedeni KA' nin oldukça düşük oranlarda olması ve KA' nin daima genel anestezi altında yapılması olabilir. LA grubunda hiçbir hasta spinal anestezi

altında ameliyat edilmediği için bu komplikasyonun gruplar arası istatistiksel analizini yapamadık. Her ne kadar anestezi komplikasyonu da olsa ameliyatın bir komplikasyonu olduğunu düşündüğümüz için dura ponksiyonu sonrası baş ağrısını da apendektomi sonrası hastaneye geri dönüş nedeni olarak değerlendirdik.

Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı özelliklerinin LA oranının düşük olması, grupların komplike olan ve olmayan vakalar açısından homojen olmaması, perfore olan ve olmayan vakaların ayrıştırılmaması olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle LA oranının artması ile LA ve KA arasında geri dönüş oranları arasında tespit ettiğimiz aritmetik farkın anlamlı olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak; cerrahların günlük pratiklerinde en sık icra ettikleri ameliyatlarda başında gelen apendektominin geri dönüş oranını %2,8 olarak tespit ettik ve bu oran literatürden düşüktü. LA grubunda geri dönüş oranı KA göre oldukça düşük olmasına karşın istatistiksel fark tespit edilemedi. Apendektomi sonrası geri dönüşlerin en sık nedeni ise CAE'dur. LA geri dönüş açısından güvenli bir yöntem olabileceği düşünülebilir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Graffeo CS, Counselman FL. Appendicitis. Emerg. Med.Clin. North Am.1996; 14: 653–71.
2. Ferris, M. et al. The Global Incidence of Appendicitis: A Systematic Review of Population-based Studies. Ann Surg. 266(2), 237–41 (2017).
3. Sartelli, M. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg. 12(1), 29 (2017).
4. Poon, S. H. T. et al. The current management of acute uncomplicated appendicitis: should there be a change in paradigm? A systematic review of the literatures and

analysis of treatment performance. World J Emerg Surg. 12, 46 (2017).

5. Li, X. et al. Laparoscopic versus conventional appendectomy—a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol.10, 129 (2010).
6. Waledziak M, Lasek A, Wysocki M, et all. Risk factors for serious morbidity, prolonged length of stay and hospital readmission after laparoscopic appendectomy - results from Pol-LA (Polish Laparoscopic Appendectomy) multicenter large cohort study Sci Rep. 2019 Dec 6;9(1):18479.
7. Bailey K, Choynowski M, Mohammad S, et al. Meta-analysis of unplanned readmission to hospital postappendectomy: an opportunity for a new benchmark. ANZ J Surg. 2019 Nov;89(11):1386-1391.7
8. Vissers RJ, Lennarz WB. Pitfalls in appendicitis. Emerg. Med. Clin. North Am. 2010; 28: 103–18.
9. Sugrue M, Maier R, Moore EE et al. Proceedings of resources for optimal care of acute care and emergency surgery consensus summit Donegal Ireland. World J. Emerg. Surg. 2017; 12: 47.
10. Nathan H, Dimick JB. Quality accounting. Ann. Surg. 2017; 265:1051–2.
11. Moghadamyeghaneh Z, Hwang G, Hanna MH, et all. Unplanned readmission after appendectomy. Am J Surg. 2016 Sep;212(3):493-500.
12. Apfel CC, Saxena A, Çakmakkaya OS, et al. Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systematic review. Br J Anaesth 2010;105(3):255-63.
13. Agarwal A, Kishore K. Complications And Contraversies Of Regional Anaesthesia: A Review. Indian J Anaesth 2009;53(5):543-53.

Abant Tıp Dergisi*İçindekiler***Abant Medical Journal***Contents*

Araştırma Makalesi	Sayfalar
1. Palyatif Bakım Merkezinde Yatan Hastaların Bakım Bağımlılık Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler The Care Dependency Levels of the Inpatients in The Palliative Care Center and Influencing Factors Hatice PEKİNCE, Hakime ASLAN	185 - 196
2. İnsuline Bağımlı Olmayan Diyabetik Türk Hastalarda Glisemik Kontrol ile Lipid Parametreleri Arasındaki İlişki The Relationship Between Glycemic Control and Lipid Parameters in Turkish Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Umut KARABULUT, Dilay KARABULUT, Gülçin ŞAHİNGÖZ ERDAL, Nilgün İŞKİSAÇAN	197- 204
3. Acil Servisten Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Yapılan Konsültasyonların Değerlendirilmesi Evaluation of Consultations from the Emergency Department to Obstetrics and Gynecology Zekiye SOYKAN SERT, Ekrem Taha SERT	205 - 211
4. Kuersetin ve Hiperterminin OVCAR-3 Hücrelerine Etkileri The Effects of Quercetin and Hyperthermia on OVCAR-3 Cells Özlem ÖZGÜR GÜRSOY, Canan VEJSELOVA SEZER, Ceren YILDIZ EREN, Hulusi Göktuğ GÜNER	212 - 218
5. Tek Bir Merkezde Çocuklarda Malnütrisyon Değerlendirilmesi ve Malnütre Hastalarda Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı Evaluation of Malnutrition in Children in a Single Center and Prevalence of Celiac Disease in Malnourished Patients Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU, Eylem SEVİNÇ, Esra EREN, Yasemin ALTUNER TORUN	219 - 225
6. GSTT-1 ve GSTM-1 Gen Delesyonlarının Mide Kanseri Gelişim Riski Üzerine Etkisi The Effect of GSTT-1 and GSTM-1 Gene Deletions on Gastric Cancer Development Risk Ömer Faruk BÜK, Sönmez OCAK	226 - 230
7. Atipik Yerleşimli Trombozlar ile 40 Yaş Altı Erişkin Hastalardaki Tipik Yerleşimli Trombozlarda Etyolojik Faktörler Evaluation Of the Etiological Factors of Atypically Located Thrombosis and Typical Thrombosis in Adults Under 40 Years of Age Ferhat BİNGÖL, İhsan SOLMAZ, Orhan AYYILDIZ	231 - 240
8. Tip 2 Diyabetes Mellitus, Fibromiyalji Sendromu ve Serum Magnezyum İlişkisi The Relationship of Type 2 Diabetes Mellitus, Fibromyalgia and Serum Magnesium Özgür ALTUN, Şengül AYDIN YOLDEMİR	241 - 246
9. Coronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) Olgularının Klinik Özellikleri ve Obstruktif Uyku Apne Sendromu ile İlişkisi: Kesitsel Bir Çalışma Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Cases and Relationship with Ostructive Sleep Apnea Syndrome: A Cross-Sectional Study Selen İLHAN ALP, Ulugbik KHAYRİ, Aykut DEMİRKIRAN	247 - 257
10. Klinik Örneklerden İzole Edilen Pseudomonas Aeruginosa Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları Antibiotic Resistance Rates of Pseudomonas Aeruginosa Strains Isolated from Clinical Samples Betül DÖNMEZ, Cihadiye ÖZTÜRK, Güzde KAHRAMAN, Banu KESKİN, Eda KAYABAŞI	258 - 265
11. Tek Taraflı Anizometropik Ambliyop Olgularda Maküla ve Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi Evaluation Of Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Using Optical Coherence Tomography in Cases with Unilateral Anisometropic Amblyopia Adem SOYDAN, Ümit DOĞAN, Fatih ULAŞ, Serdar ÇELEBİ	266 - 275
12. Retroperitoneal Hematomun Neden Olduğu Nadir Bir Anemi Olgusu A Rare Case of Anemia Caused by Retroperitoneal Hematoma Ahmet UZUN, Bora ÇEKMEN, Arzu BOZTAŞ	276 - 279

Olgu Sunumu

13. Adalimumab Tedavisinden Sonra Gelişen Bir Listeria Menenjitisi: Olgu sunumu	280 - 285
Listeria Monocytogenes Meningitis Developed After Adalimumab Treatment in A Patient with Ulcerative Colitis: A Case Report Pinar SIRMATEL BUCUK, Fatma SIRMATEL	
14. Elektromiyografi ile Sporadik Hipokalemik Periyodik Paraliz Tanısı Alan Bir Olgu	286 - 289
A Case Diagnosed as Sporadic Hypokalemic Periodic Paralysis by Electromyography Handan TEKER, Bekir Enes DEMİRYÜREK	
15. Ketoasidoz Tablosuyla Prezente Olan Yeni Tanı Diabetes Mellitus ve COVID-19 Birlikteliği: Olgu Sunumu	290 - 294
The Association of Newly Diagnosed Diabetes Mellitus and Covid-19 Presenting with Ketoacidosis: A Case Report Erkut ETÇİOĞLU, Abdülkadir AYDIN	
16. Submakuler Hemoraji Olgusunda İntravitreal Aflibersept	295 - 299
Intravitreal Aflibercept in a Case of Submacular Hemorrhage Emine ÇAKAR, Saadet GÜLTEKİN IRGAT, Fatih ÖZCURA	
17. B12 Vitamini Eksikliği Olan Göçmen Süt Çocuğu Olgusu	300 - 303
The Case of Immigrant Infant with Vitamin B12 Deficiency Sema KÖSE, Muharrem ÇİÇEK, Zehra ÖZTÜRK, Emel KARAOĞLAN, Kazım ÖZTARHAN	
Derleme	
18. Olası COVID-19 Enfeksiyonu ve Hastane Öncesi Alanda Resüsitasyon Uygulamaları	304 - 309
Probable COVID-19 Infection and Resuscitation Practices in the Pre-Hospital Area Galip USTA, Ezgi ATALAY, Asuman ŞENER	
Editöre Mektup	
19. Endora'da Yaşamak Müziksiz Dans Etmek Gibidir: What's Eating Gilbert Grape? Sağlık Psikolojisi Perspektifinden Bir Film Analizi	310 - 319
Living in Endora is Like Dancing Without Music: What's Eating Gilbert Grape? A Film Analysis from the Health Psychology Perspective Gülbahar BAŞTUĞ, Aşkın KOÇ, Betül İSET, Rabia YİĞİT, Selma Gül AKSİN, Pelin KARACA DİNÇ	



Abant Tıp Dergisi

Cilt 10 Sayı 2 Yıl 2021

Abant Medical Journal

Volume 10 Issue 2 Year 2021

SAHİBİ

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına

BAŞ EDITÖR

Prof. Dr. Ali Evren TUFAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ALAN EDITÖRLERİ

Prof. Dr. Mahmoud MUSTAFA
An-najah National University, Medical Faculty, Department of Urology
Prof. Dr. İbrahim EREN
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Fatih ULAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Doç. Dr. Sebahat GÜCÜK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Doç. Dr. Güray CAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Doç. Dr. Akif Hakan KURT
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Erkan KILINÇ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

EDİTÖRLER KURULU

Prof. Dr. Fatma TÖRE
Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Fuat AKPINAR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Hülya ÖZTÜRK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ
Sağlık Bilimler Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ömer ANLAR
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Safiye GÜREL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ali KILIÇGÜN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

İletişim / Contact

Abant Tıp Dergisi Editörlüğü
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 14030 / BOLU - TÜRKİYE
Tel: 0374 253 46 56 Faks: 0374 253 45 59 e-posta: abantmedj@ibu.edu.tr
Web: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/abantmedj>

Doç. Dr. Yusuf Özgür BİÇER

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bekir ENES DEMİRYÜREK

Acıbadem Sağlık Grubu, Kocaeli Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa ŞİT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Akif Hakan KURT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Özgür YİS

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Elif YAKŞI

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma AVCIOĞLU

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hamdi AFŞİN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Görker SEL

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Muhammad AKHLAQ

Gomal University, Faculty Of Pharmacy, Department of Pharmacognosy

Uzm. Dr. Ahmet Yücel ÜÇGÜL

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Khadijeh TAIYARI

Cardiff University, Centre for Trials Reserach

DERGİ DİL EDITÖRÜ

Prof. Dr. Seyit Ali KAYIŞ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

TEKNİK EDITÖR, SEKRETERYA, MİZANPAJ EDITÖRÜ, YAYIN EDITÖRÜ

Öğr. Gör. Adnan ŞEN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bilgi İşlem

KAPAK DİZAYNI

Esen KOCAMAN



Palyatif Bakım Merkezinde Yatan Hastaların Bakım Bağımlılık Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler

The Care Dependency Levels of the Inpatients in The Palliative Care Center and Influencing Factors

Hatice PEKİNCE¹ , Hakime ASLAN² 

¹Department of Nursing, Firat University, Elazığ, Turkey

²Department of Nursing, Faculty of Nursing, Inonu University, Malatya, Turkey

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu araştırma, palyatif bakım merkezinde yatan hastaların bakım bağımlılık düzeylerini ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Araştırmanın evrenini Elazığ şehir hastanesinin palyatif bakım kliniğinde yatan hastalar oluşturmaktadır. Örneklemi, güç analizi yapılarak belirlenen 102 hasta oluşturmuştur. Örneklem evrenden seçilmesinde, rastgele örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Çalışma Ocak 2019- Şubat 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın verileri sosyo-demografik bilgileri içeren form ve "Bakım Bağımlılık Ölçeği" kullanılarak toplanmıştır. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır. Veriler; tanımlayıcı analizler (frekans ve yüzde dağılımı), Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis H testleri kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Araştırmaya katılan hastaların bakım bağımlılığı ölçeği puan ortalamasının 40.1 ± 6.0 olduğu belirlenmiştir. Yaş ile bakım bağımlılığı ölçeği arasında negatif yönde orta seviyede ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r = -.402^{**}$, $p = .000$). Cinsiyet, medeni durum, eğitim seviyesi, tanı süresi ve bakımda yardım alma değişkenleri ile bakım bağımlılığı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Hastaların en çok hijyen, giyinme-soyunma ve hareketlilik aktivitelerinde bağımlı oldukları saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu sonuçlar doğrultusunda; palyatif bakım merkezinde yatan hastaların bağımlılık düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Palyatif bakım merkezinde yatan hastaların özellikle bağımlı oldukları gereksinimlere göre hemşirelik bakımının planlanması ve daha sonraki araştırmalarda daha geniş hasta sayıları ile çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: bakım bağımlılığı, hemşirelik, palyatif bakım

Abstract

INTRODUCTION: This study has been conducted with the purpose of determining care dependency levels of inpatients in palliative care center and factors affecting those levels.

METHODS: The universe of the research consists of inpatients in an Elazığ city hospital palliative care clinic in Eastern Turkey. The sample size was determined to be 102 patients by conducting power analysis. A random sampling method was used. The study has been conducted between January 2019 and February 2020. The data of the research were collected by using the questionnaire form containing socio-demographic information and the "Care Dependency Scale". SPSS 21.0 package program was used for statistical evaluations. Descriptive statistics (frequency and percentage), Mann Whitney U and Kruskal-Wallis H tests were used in the analysis of data. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ in the study.

RESULTS: The mean score of the care dependency scale was 40.1 ± 6.0 . There was significant, moderate negative correlation between age and care dependence scale scores ($r = -.432^{**}$, $p = .000$). The difference between the variables of gender, marital status, education level, duration of diagnosis, and getting help in care and care dependency was found to be statistically significant ($p < 0.05$). Patients were most dependent on caregivers while performing hygiene, dressing and undressing and mobility, respectively.

DISCUSSION and CONCLUSION: Patients in palliative care center were found to have high levels of care dependency. It is recommended to plan nursing care according to the needs of patients hospitalized in palliative care centers, and to conduct studies with larger numbers of patients in subsequent studies.

Keywords: palliative care, nursing, care dependency

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) has redefined palliative care as: An approach that

improves the quality of life of patients and their families with problems-associated with life threatening illnesses, through the prevention and

relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual (1). It is a person- and family-centred approach, providing relief from the symptoms and stress of a disease to people living with serious diseases. Through early integration into the care plan for the seriously ill, palliative care improves quality of life for the patient and the family (2). 78% of people in need of palliative care live in low- and middle-income countries, and 40 million people need palliative care each year (3). The primary goal of palliative care is to ensure that the individual spends his last days at ease in situations where medical treatment is insufficient for the individual and the healing process stops. Therefore, what is important in palliative care is the quality of life, not the life span of the individual (4). The content of palliative care can vary according to the needs of the individual and the course of the disease (5). The basic principles of palliative care are summarized as; addressing the physical, psychosocial and spiritual aspects of patient care together, providing relief of other symptoms alongside the most common symptom of pain, treating death as a normal process like life, helping the patient live as actively as possible until the last moments of life, identifying and addressing the needs of patients and their relatives, supporting the relatives of patients during the loss and mourning process (6, 7).

World Health Organization (WHO)- Worldwide Palliative Care Alliance (WPCA) has identified diseases requiring palliative care in adults as follows: cancer, Alzheimer's disease and other dementias, cardiovascular disease, cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), kidney failure, multiple sclerosis, Parkinson's disease and rheumatoid arthritis. Most of the individuals in this disease group are dependent or semi-dependent, especially if they are in palliative care (8).

Dependency can be in many ways physical, mental, emotional, cognitive, social, economic and environmental. Dependency has been defined as a person receiving aid for one or more of six daily life activities (ADL) or using auxiliary devices (walking stick, wheel chair, tubes etc.) to realize one or more of eight instrumental daily life activities (I-ADL) (9). Care dependency has been defined as the patient's need for professional support, a decrease in the level of meeting self-care needs and demanding a certain level of care according to the dependency status (10). The purpose of nursing care is to ensure the patient's independence in performing self-care. For nurses, it is very important to plan and implement individualized nursing care in patients with different care dependency (11). In recent years, it has been observed that with the increase in the number of chronic diseases, the need for care and the time spent in hospitals have increased. Chronic diseases, old age, sensory losses, changes in physical and psychological conditions may increase the dependency of the individual in meeting their needs (12, 13, 14, 15). In order to determine the care needs of hospitalized patients, it is necessary to determine the dependence-independence levels in their daily activities. There are studies in the literature evaluating the levels of care dependency of patients hospitalized in different clinics (12, 16, 17, 18).

Elderly patients and patients with chronic life-threatening diseases are frequently hospitalized in palliative care centers. As in the rest of the world, the elderly population is increasing in our country. This causes an increase in the number of patients with life-threatening chronic diseases. Due to chronic diseases and old age, the ability of these patients to fulfill their care needs gradually decreases. The burden of care of individuals who become addicted in many life activities also affects family members (19, 20, 21). Nurses can encounter patients with life-limiting illnesses in a wide range of health care settings. All nurses must develop competences in palliative care to

improve patient comfort and quality of life. However, the competence of nurses in many countries in the field of palliative care and in providing care to patients with life-limiting diseases is not sufficient (22). Poor palliative care adequacy can affect the quality of care and quality of life for these patients (23). In the palliative care clinic, which is a special unit, it is thought that determining the level of care dependence of patients will be a guide in nurses care practices and will increase the quality of nursing care.

Purpose: This study has been conducted with the purpose of determining care dependency levels of inpatients in palliative care center and factors affecting those levels.

Research questions;

What is the care dependency level of inpatients in palliative care center?

What are the factors affecting care dependency?

METHODS

This is a descriptive-cross sectional type of study.

Sampling

The universe of the research consists of inpatients in the Palliative Care Clinic of an Elazig city hospital located east of Turkey. The sample size was determined to be 102 patients by conducting power analysis. The power analysis was based on an alpha of 0.05 error level, power of 0.99, and assumed effect size of 0.5 for the sample size estimation. A random sampling method was used. The Elazig city hospital is an institution where wide-ranging and special branch health services are provided and located in east of Turkey. In the palliative care clinic, patients with diagnoses such as neurological diseases, stroke, dementia, alzheimer disease, end-stage organ failure and cancer have been treated in general.

Data Collection:

The data were collected by face-to-face interview technique with the inpatients in the palliative care clinic. The patients in the service were visited in the patient rooms and informed about the research and received informed consent from the patients who agreed to participate in the research. Questionnaire forms were distributed to patients who were conscious, literate and did not have communication problems, and they were given time to answer. The questions were read for the patients who are illiterate and who have no physical power to fill questionnaire forms, and answers were marked on questionnaire forms. Evaluation of dependency levels of patients was done by the researcher. Answering forms took approximately 15-20 minutes. Data of the research was collected by using "The questionnaire form" consisting sociodemographic information and "Care Dependency Scale (CDS).

The questionnaire form:

This form was consisted of demographic information of patients and prepared by the researcher. The questionnaire form consists of 7 questions related with variations of patients' age, gender, marital status, education level, income level, diagnosis period and taking aid status in care.

Care Dependency Scale (CDS):

CDS was based on human requirements of Virginia Henderson and is a scale developed in 1998 in Netherlands by Dijkstra with the purpose of assessing care dependency statuses of patients (10). CDS consists of various physical and psychological aspects and it provides assessment of patients care dependency in wide ranging. Validity and reliability of CDS were made by Yont et al., in Turkey. The result of validity and reliability study in Turkish, memory and worshipping articles were added to the scale and the scale became one consisting 17 items in total.

In the scale in 5-likert type; it is pointed as 1= completely dependent up to 5= not independent. The lowest score that can be obtained from the scale is 17 and the highest score is 85. High scale score indicates that the patient is independent in meeting self-care needs, while low scale score indicates that patients are dependent on others in meeting care needs. Cronbach alpha value of the scale was found to be 0.91 (24). In this study, Cronbach alpha value has been determined as 0.89.

Data Analysis:

The data in the study were evaluated in SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 software program. Descriptive characteristics of the patients are expressed in numbers, percentages, mean, and standard deviation. In addition, data were analyzed in independent groups with t-test, Mann-Whitney U test, ANOVA, Kruskal-Wallis H and correlation tests.

Ethics:

Ethical approval was obtained from a university Non-Interventional Research Ethics Committee (2019/13-16) and written permission from the city hospital chief physician for conducting the research. Patients were informed about the research, it is explained that the information obtained will be kept confidential, and written or verbal consent was obtained from those who volunteered to participate in the study.

FINDINGS

Mean age of the patients who participated in the study, was 67.7 ± 9.6 years. 43.1% of the patients were female, 67.6 % of them were married, 40.2 % of them had primary school education level, 83.3 % of them had medium level financial status, 82.4 % of them had aid in care and 70.6 % of them were affected in daily life activities due to their diseases (Table 1).

In the research, it was determined that there was negative relationship between age and CDS ($r=-$

$.432^{**}$, $p=.000$). It was determined that the score obtained from the CDS decreases as the age increases, that is, the level of care dependence increases. When gender and CDS point averages were compared, it was determined that the difference between these was significant ($p<0.05$) and females have higher dependence levels than males. It was determined that the difference between marital status and CDS mean scores was statistically significant ($p<0.05$), and dependency levels of divorced ones are higher than married or single ones. It was determined that the difference between education level and CDS mean scores was statistically significant ($p<0.05$). It was seen that CDS mean scores of the patients in illiterate group, is lower than CDS point averages of the patients in high school and university graduated group. It was determined that the difference between economic level and CDS mean scores was not statistically significant ($p>0.05$), dependence level of the patients with bad financial status, is higher. It was detected that the difference between diagnosis time period and CDS mean scores was statistically significant ($p<0.05$). According to that result, it was seen that dependence levels of the patients with more than 11 years of diagnosis time period, are higher. It was determined that the difference between getting help during care and CDS mean scores was statistically significant ($p<0.05$) (Table 2).

Table 3. Care Addiction Scale Score Average

Care Dependency Scale (CDS)	Min-Max	X \pm SD
Total CDS	25.0-53.0	40.1 \pm 6.04

X: Mean, SD: Standard Deviation

It has been determined that CDS point average of patients hospitalized in palliative care center, is 40.1 ± 6.0 and that they are dependent in high level (Table 3).

The mean scores of the CDS sub-items of the patients participating in the study are given in

Table 4. The most dependent activities of patients in palliative care center are given in order. These activities are: hygiene (1.78), getting dressed and undressed (1.92), mobility (1.98), body posture (2.07), eating and drinking (2.10), recreational activities (2.17), learning activities

(2.22), daily activities (2.23), continence (2.24), memory (2.27), avoidance of danger (2.31), performing worship (2.37), body temperature (2.66), day/night pattern (2.67), sense of rules and values (2.82), communication (3.13), contact with others (3.17) (Table 4).

Table 1.The socio-demographic features of patients

Sociodemographic features	Number	Percentage
Age	67.7±9.6	
Gender		
Female	44	43.1
Male	58	56.9
Marital Status		
Married	69	67.6
Single	13	12.7
Divorced	20	19.6
Educational Level		
Illiterate	30	29.4
Primary school	41	40.2
High school	17	16.7
University	14	13.7
Economic Level		
Good	6	5.9
Medium	85	83.3
Bad	11	10.8
Diagnosis Time Period		
< 1 year	12	11.8
1-5 years	41	40.2
6-10 years	40	39.2
11 years and above	9	8.8
Status of getting help during care		
Yes	84	82.4
No	18	17.6

Table 2. Comparison of the Socio-demographic variables of patients and the mean scores of the Care Dependence Scale (CDS)

Sociodemographic features	Number	X±SD	Test and Significance
Gender			
Female	44	40.1±5.9	t=.529
Male	58	42.0±6.1	p=.038*
Marital Status			
Married	69	41.0±5.3	KW=5.761
Single	13	42.0±3.4	p=.002*
Divorced	20	36.0±7.9	
Educational Level			
Illiterate	30	36.2±7.1	
Primary school	41	40.0±5.7	KW=7.641
High school	17	41.4±4.3	p=.003*
University	14	43.0±6.0	
Economic Level			
Good	6	41.0±3.8	KW=5.727
Medium	85	40.8±5.3	p=.021
Bad	11	39.9±9.2	
Diagnosis Time Period			
< 1 year	12	44.1±7.9	
1-5 years	41	40.5±5.0	KW=15.01
6-10 years	40	39.6±4.8	p=.005*
11 years and above	9	37.0±4.2	
Status of getting help during care			
Yes			
No	84	39.8±6.2	MWU=637.5
	18	44.7±4.5	p=.000*
Care Dependency Scale			
	Age		
	r=-.432		
	p=.000**		

Table 4. Distribution of Care Dependency Scale Item Score Averages

All, n=102		
Characteristics	Min-Max	Mean \pm SD
Eating and drinking	1,00-4.00	2.10 \pm 0.8
Continence	1,00-5.00	2.24 \pm 0.9
Body Posture	1,00-5.00	2.07 \pm 0.9
Mobility	1,00-4.00	1.98 \pm 0.8
Day/night pattern	1,00-5.00	2.67 \pm 1.1
Getting dressed and undressed	1,00-4.00	1.92 \pm 0.8
Body temperature	1,00-5.00	2.66 \pm 1.1
Hygiene	1,00-5.00	1.78 \pm 0.8
Avoidance of danger	1,00-5.00	2.31 \pm 0.9
Communications	1,00-5.00	3.13 \pm 1.0
Contact with others	1,00-5.00	3.17 \pm 1.0
Performing worship	1,00-4.00	2.37 \pm 0.9
Sense of rules and values	1,00-5.00	2.82 \pm 0.8
Daily activities	1,00-4.00	2.23 \pm 0.8
Recreational activities	1,00-5.00	2.17 \pm 1.0
Memory	1,00-5.00	2.27 \pm 1.0
Learning ability	1,00-5.00	2.22 \pm 0.9

DISCUSSION

It is thought that assessing care dependence levels of the inpatients in palliative care center in today, will take an important place in increasing nursing care quality. The results of the study we performed with the purpose of determining care dependence levels of the patient hospitalized in palliative care center and factors affecting them, were discussed with current research results.

In this research, it was determined that the patients hospitalized in palliative care service had 40.1 ± 6.0 point from the CDS and their dependence level is high. In the study conducted by Korhan et al., It was determined that the patients hospitalized in the internal medicine clinics got 68.4 ± 22.7 points from the CDS and the patients hospitalized in the surgical clinics got 73.7 ± 18.1 points (12). In another study that was conducted in Turkey, it was determined that the patients hospitalized in internal diseases clinics had 83.5 point from CDS and the patients hospitalized in surgical clinic had 59.5 point (25). It was seen the dependence levels of the patients hospitalized in palliative care center is very higher than the ones in another clinic. In the research conducted by Lohrmann et al., it was determined that the patients hospitalized in Nursing Home had 38.1 ± 15.2 point from CDS, and the ones hospitalized in Geriatric ward, had 39.3 ± 19.8 point (26). It was seen that they had similar results with ours. In addition to that, it is thought that too high age for the patients hospitalized in nursing homes and geriatric ward, increased dependence levels (26). In the research of Doroszkiewicz et al; it was found that elderly patients staying in the geriatric unit got 55.3 ± 15.1 points from CDS (27). It is an expected result that the patients hospitalized in palliative care service, are more dependent to meet their basic needs. Having that the patients hospitalized in palliative care services are in the last stage of their diseases, the situation that their diseases are chronic and progressive, the changes in their conscious together with aging, the symptoms

those take long periods dues to treatments those applied to them and side effects of their diseases, might make those patients more dependent.

It was detected that the inpatients in palliative care services are dependent on high level as follows; hygiene (1.78), getting dressed and undressed (1.92), mobility (1.98) respectively. Lohrmann et al.in their research, it was determined that the individuals staying in nursing homes were dependent on daily activities (1.7), recreational activities (1.8) and hygiene activities (1.9), respectively. Patients in the geriatric ward were found to be highly dependent on daily activities (2.0), recreational activities (2.1), mobility, hygiene and getting dressed and undressed (2.3) activities (26). In our study, the presence of patients with advanced age, stroke and neurological disease is thought to cause an increase in addiction levels in daily activities. Doroszkiewicz et al., in their study with elderly patients were determined to be dependent on activities such as recreational activities (1.14), daily activities (1.59), learning activities (1.78), mobility (1.85), getting dressed and undressed (1.93), avoidance of danger (1.95), continence (2.14), contact with others (2.36), eating and drinking (2.36), body temperature (2.59), body posture (2.59), and day/night pattern (2.68) respectively (27). Another study carried out in Poland elderly patients of clinic of geriatrics showed that; the main problems associated with the fulfillment of needs were difficulties with the adoption of appropriate body posture, movement restrictions, and problems connected with participating in leisure activities, unassisted, outside the home (28). In these researches conducted with older individuals, it is thought that older age may have affected all activities negatively.

In this study, it was determined that there was a significant relationship between age and CDS. It was found that as the age of the patients increased, their addiction levels also increased. It was also determined that age was an important

factor in predicting care dependency. In the study conducted by Korhan et al., it was found that the difference between the age groups of the patients and the mean score of the CDS was statistically significant (12). Various studies are encountered in literature demonstrating that there is a relation between age and dependency level (26, 29-32). In the study evaluating the care dependency levels of patients after laparoscopic abdominal surgery in China, a strong relationship was determined between age and care dependence (33).

In this research, it was determined that dependence levels of females are higher than dependence levels of males. However, it was determined that gender was not an important factor in predicting care dependency. In the research that was conducted by Korhan et al., it was found that dependence levels of females is higher than males, however the difference between them is not significant (12). In the research of Turk and Ustun that they assessed care dependence level of the patients with COPD, dependence level of males is higher and the difference between them is statistically significant. It was thought that older age of males caused to obtain higher dependence level (34). In the literature, there are studies showing that there is a significant difference between gender and care dependence (33-36), as well as studies showing that there is no significant difference between them (12, 25, 37). In this research, it is thought that due to the fact that females have higher age average and due to their emotional structure, their dependence levels might increase.

It was determined that the difference between marital status and CDS scale mean score was significant and the dependency levels of widowed people were highest. Also, in the research that was conducted by Kavuran and Turkoglu, a significant difference was found between marital status and CDS. However, in the research, it was determined that married ones

have higher dependence levels (32). It is thought that due to the fact that the patients who lost their spouses, are at late ages and there is few supports during their care, their dependence level could increase.

It was determined that the difference between the educational level and the CDS mean score was significant, and that the illiterate had high levels of care dependency. In the study conducted by Li et al., educational level was associated with care dependency (33). In research that was conducted by Turk and Ustun, it was detected that average point from CDS taken by the ones graduated from high school and university, were higher than points of the ones graduated from primary school and illiterate (34). However, it has been determined in a study conducted by Koberich et al., (2015) that there was no change in the level of care dependence of patients after the self-care training program provided to the patients (17). Due to the fact that it was thought that increasing education level will increase financial level, it is thought that increasing awareness about the disease will be effective on dependency level.

The difference between getting help during care and CDS mean scores was statistically significant. In the study of Doroszkiewicz et al., it has been determined that there was a statistically significant differences between patients' activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (I-ADL) and the levels of care dependency (27). The results of previous studies using CDS, published in many countries, shows that there is a relation between age, functional capabilities, and the level of care dependency (26, 38, 39). The functional capacities of people who can meet their care independently are sufficient.

Care addiction always occurs when the patient's ability to meet human needs is less than necessary. Therefore, avoiding dependence on care has become, and will be, the increasingly

core tasks of nursing (40). The human being is a whole and any insufficiency/shortcoming occurring in a field, affect another field naturally. Most of the patients hospitalized in hospitals, can be dependent partly to meet their basic care needs or can completely be dependent on others (12). In order to increase care qualities of nurses, they are required to assess patients as a whole with a holistic aspect. In this assessment stage, it is very important to assess dependence level of patients and status of them to meet their daily activities. After vital activities those the patients are dependent, are determined, nurses can identify care planning and priorities in application stage easier. Thus, nursing care quality being presented can be increased.

Conclusion and recommendations

It was found that the total score average of the CDS of the inpatients in the palliative care center was low. It was determined that the patients were very dependent in various care activities. It was determined that age, marital status, educational level, and getting help during care have effect on care dependence. Patients in palliative care clinics who are determined to be dependent on many care activities are advised by nurses to provide training and counselling on care practices to patients and their relatives in order to reduce their level of dependence on care. In order to reduce the level of dependence of patients who are determined to be highly dependent on the hygienic practices, it is recommended that patients and their relatives actively participate in hygienic care practices and support their independence. In order to protect patients with high levels of addiction in dressing and mobility activities from accidents and injuries, it is recommended to take the necessary precautions against the risk of falls and to be closely monitored and to inform the patient's relatives about this issue. In addition, it is recommended to use a reliable measuring tool that measures the risk of falling in services, identify risk areas and take the necessary safety

measures. It is recommended to train healthcare professionals to use the fall symbol and stickers for patients at risk of falling, to wear the armband, to ensure the safety of patient beds and to prevent falls caused by patient transfer.

Limitations of the study

Collecting data only from the patients hospitalized in palliative care clinic in this research, formed limitation of this research. Inability to collect data from infected patients is another limitation of the study. Also, dependency may be evaluated with structured observations and from different sources (i.e. patients, families, caring staff etc).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. World Health Organization. National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines, 2nd edn. Geneva: WHO, 2002.
2. National Coalition for Hospice and Palliative Care, Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, 4th edition, Copyright 2018. (https://www.nationalcoalitionhpc.org/wp-content/uploads/2018/10/NCHPC-NCPGuidelines_4thED_web_FINAL.pdf) [Accessed January 20, 2021]
3. World Health Organization (WHO). Palliative care. <https://www.who.int/health-topics/palliative-care> [Accessed January 20, 2021]
4. Kabalak AA, Öztürk H, Çağıl H. End of Life Care Organization; Palliative Care. Turkish Journal of Intensive Care Medicine 2013;11(2):56-70.
5. Terzioğlu F, Uslu Şahan F, Boztepe H. Palliative care to the cancer patient: Turkish nurses' perspectives. J Palliat Care Med. 2015;5(5):1-5.
6. World Health Organization. Definition of palliative care. 2002. Available from <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> . [Accessed May 15, 2020]
7. Canan DB, Mert H. Palliative Care in Heart Failure. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2012; 11(2): 219-24.

8. WHO-WPCA (2014). (The World Health Organization-Worldwide Palliative Care Alliance). Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. World Health Organization 2014. Available from https://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf [Accessed: May 15, 2020]
9. Toprak I, Soydal T, Bal E, Inan F, Aksakal N, Altınyollar H, et al., Elderly Health. Ankara Pelin Ofset, 2002: 7-72.
10. Dijkstra A, Tiesinga LJ, Plantinga L, Veltman G, Dassen TW. Diagnostic Accuracy of the Care Dependency Scale. *J Adv Nurs*. 2005;50(4): 410-6.
11. Bilgin Ö, Özdemir D, Saçkan F, & Güney İ. (2020). Evaluation of Care Dependence Levels of Inpatients in Nephrology and Oncology. *Journal of General Health Sciences* 2020;2(1): 14-23.
12. Korhan EA, Yont GH, Tokem Y, Karadağ Ö, Sarıoğlu E, & Yıldız K. Determination of Care Dependency Level of Patients Staying in Medical and Surgical Clinics. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2013;16(4): 199-204.
13. Civi S, & Tanrıku MZ. An epidemiological study to evaluate the level of dependence and physical disability with the prevalence of chronic diseases in the elderly. *Turkish Journal of Geriatrics* 2000;3(3): 85-90.
14. Janssen DJ, Wouters EF, Schols JM, Spruit MA. Care dependency independently predicts two-year survival in outpatients with advanced chronic organ failure. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(3):194-8.
15. Kissel EJ, Dassen T, Lohrmann C. Comparison of The Responsiveness of The Care Dependency Scale for Rehabilitation and the Barthel Index. *Clin Rehabil*. 2011;25 (8): 760-7.
16. Henskens M, Nauta IM, Drost KT, Milders MV, & Scherder EJ. Predictors of care dependency in nursing home residents with moderate to severe dementia: A cross-sectional study. *International Journal of Nursing Studies* 2019; 92: 47-54.
17. Köberich S, Lohrmann C, Miltaq O, & Dassen I. Effects of a hospital-based education programme on self-care behaviour, care dependency and quality of life in patients with heart failure--a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing* 2015;24(11-12): 1643-55.
18. Eser I, & Cevik K. Dependency levels of inpatients effect of nursing care quality's perception in neurosurgery clinic. *Florence Nightingale Journal of Nursing* 2014;22(2): 76-83.
19. Miniksar Ö, Aydın A. Retrospective Analysis of Hospitalized Patients in Our Palliative Care Unit. *J Contemp Med*. 2020; 10(3): 429-33.
20. Egici MT, Can MK, Toprak D, Öztürk GZ, Esen ES, Özen B, & Sürekci N. Palyatif care burden and burnout status of caregivers whose patients are treated in palliative care centres. *Journal of Academic Research in Nursing*. 2019; 5(1), 1-8.
21. Kıvanç MM. Palliative Care Services in Turkey. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 2017;4(2), 132-5.
22. Desbiens JF, Gagnon J, & Fillion L. Development of a shared theory in palliative care to enhance nursing competence. *Journal of Advanced Nursing* 2012;68(9): 2113-24.
23. Smith SA. Developing and utilizing end of life nursing competencies. *Home Health Care Management & Practice* 2003;15(2): 116-22.
24. Yont GH, Akin Korhan E, Khorshid L, Eşer I, Dijkstra A. Validity and reliability of care dependency scale in elderly people. *Turkish Journal of Geriatrics (Supplement)* 2010;(13):71. http://geriatri.dergisi.org/uploads/pdf/pdf_TJG_494.pdf [Accessed May 10, 2020].
25. Kılıç HF, Cevheroğlu S, Gorgulu RS. Determination of Care Dependency Level of Patients Staying in Medical and Surgical Clinics. *Dokuz Eylül University E-Journal of Nursing Faculty* 2017;10(1): 22-8.
26. Lohrmann C, Dijkstra A, & Dassen T. Care dependency: testing the German version of the Care Dependency Scale in nursing homes and on geriatric wards. *Scandinavian journal of caring sciences* 2003;17(1): 51-6.
27. Doroszkiewicz H, Sierakowska M, & Muszalik M. Utility of the Care Dependency Scale in predicting care needs and health risks of elderly patients admitted to a geriatric unit: a cross-sectional study of 200 consecutive patients. *Clinical interventions in aging* 2018;13887-94.
28. Muszalik M, Kornatowski T, Zielińska-Więczkowska H, Kędziora-Kornatowska K, Dijkstra A. Functional assessment of geriatric patients in regard to health-related quality of life (HRQoL). *Clin Interv Aging*. 2015;10: 61-7.
29. Janssen DJA, Franssen FME, Wouters EFM, Schols JMG, Spruit MA. Impaired health status and care dependency in patients with COPD and chronic heart failure. *Qual Life Res*. 2011;20(10): 1679-88.
30. Ozkan Tuncay F, & Kars Fertelli T. Care Dependency and Related Factors in Patients with Chronic Renal Failure. *Kocaeli Med J*. 2020; 9(1): 32-40.
31. Muszalik M, Dijkstra A, Kędziora-Kornatowska K, Zielińska-Więczkowska H, Kornatowski T, Kotkiewicz A. Independence of elderly patients with arterial hypertension in fulfilling their needs, in the aspect of functional assessment and quality of life (QoL) [published correction appears in *Arch Gerontol Geriatr*. 2012; 54(2):398.
32. Kavuran E, Turkoglu N. The Relationship Between Care Dependency Level and Satisfaction with Nursing Care of Neurological Patients in Turkey. *International Journal of Caring Sciences* 2018;11(2): 725.
33. Li G, Wang X, Liu L, & Tong W. The care dependency of patients after laparoscopic abdominal surgery and

- associated factors in China. *Applied Nursing Research* 2017; 38: 95-8.
34. Turk G, & Ustun R. Determination of the Care Dependency of Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Dokuz Eylul University E-Journal of Nursing Faculty* 2018;11(1): 19-25.
 35. Şahbaz M, Tel H. Determination of the relationship between the dependence status on daily living activities and home accidents among 65 years of age and older individuals living at home. *Turkish Journal of Geriatrics* 2006;9(2): 85-93.
 36. Caljouw MA, Cools HJ, Gussekloo J. Natural course of care dependency in residents of long-term care facilities: Prospective follow-up study *BMC Geriatrics* 2014;14: 67.
 37. Düzgün, F., Yılmaz, D., Kara, H., & Durmaz, H. Determining the Care Dependence of Patients Hospitalized in the Chest Diseases Clinic of a University Hospital. *Turkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences* 2019;11(4): 367-73.
 38. Boggatz T, Farid T, Mohammedin A, Dijkstra A, Lohrmann C, Dassen T. Psychometric properties of the extended care dependency scale for older persons in Egypt. *J Clin Nurs.* 2009;18(23): 3280–9.
 39. Muszalik M, Marzec A, Zielińska-Więczkowska H. The selected aspects of geriatric patients functioning evaluation. *Med Biol Sci.* 2012;26(4): 97–101.
 40. Buss A, Wolf-Ostermann K, Dassen T, Lahmann N, & Strupeit S. Effectiveness of educational nursing home visits on quality of life, functional status and care dependency in older adults with mobility impairments: a randomized controlled trial. *Journal of evaluation in clinical practice* 2016; 22(2): 213-21.



İnsuline Bağımlı Olmayan Diyabetik Türk Hastalarda Glisemik Kontrol ile Lipid Parametreleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Glycemic Control and Lipid Parameters in Turkish Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

Umut KARABULUT¹, Dilay KARABULUT², Gülçin ŞAHİNGÖZ ERDAL³, Nilgün İŞIKSAÇAN⁴

¹Department of Cardiology, İstanbul Acıbadem International Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Cardiology, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

³Department of Internal Medicine, Bakirköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

⁴Department of Biochemistry, Bakirköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Lipoprotein metabolizma bozuklukları sıklıkla diyabete eşlik etmektedir. Sınırlı sayıda hastayla yapılan çalışmalar, glisemik kontrolün dislipidemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak sonuçların daha geniş popülasyonda ve Türk hastalarda geçerliliği tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, çalışmamız, diyabetik Türk hastalarda glisemik kontrolün lipid parametreleri üzerine etkisini ve HbA1c ile lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu kesitsel çalışmaya, insüline bağımlı olmayan, 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Hastalar glisemik kontrolü iyi (HbA1c<7) ve kötü (HbA1c≥7) olmak üzere ikiye ayrıldı. İki grup arasında tüm lipid parametreleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 629 hasta dahil edildi. Hastaların %47.2'si erkek ve ortalama yaşları 54.5±8.6 idi. Kötü glisemik kontrol grubunda trigliserid düzeyleri anlamlı oranda yüksek (p<0.001), HDL ise anlamlı oranda düşük saptandı (p<0.001). Diğer lipid parametreleri iki grup arasında benzer bulundu (p>0.05). HbA1c ile trigliserid arasında pozitif korelasyon (p<0.001, r=0.13), HbA1c ile HDL arasında negatif korelasyon saptandı (p<0.001, r=-0.11). Lipid parametreleri içerisinde sadece trigliserid, glisemik kontrolün bağımsız bir öngörücüsü olarak bulundu (p<0.001). ROC analizinde AUC, %95 güven aralığında, trigliserid için 0.6±0.02 (p<0.001), HDL için 0.58±0.02 (p<0.001) bulundu. Trigliserid, HbA1c'yi, 180 mg/dl cut-off değerinde %46.9 duyarlılık, %71 özgüllük ile öngörürken, HDL, 36 mg/dl cut-off değerinde %28.9 duyarlılık ve %85 özgüllük ile öngördü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: İnsüline bağımlı olmayan diyabetik Türk hastalarda, trigliserid ve HDL kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir ve trigliserid glisemik kontrolün bir belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: diyabet, türk, dislipidemi, glisemik, kontrol

Abstract

INTRODUCTION: Metabolic disorders of lipoprotein metabolism commonly accompany diabetes. Several studies with a limited number of patients have shown that glycemic control is related to dyslipidemia. Still, the validity of these results in a larger population and diabetic Turkish patients is not well-established. Therefore, this study aimed to reveal glycemic control's effect on lipid parameters and the relationship between HbA1c and lipid parameters in Turkish patients with non-insulin-dependent diabetes.

METHODS: Turkish patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus aged ≥18 years were included in this cross-sectional study. The patients were divided into two groups as good (HbA1c<7) and poor glycemic control (HbA1c≥7). The lipid parameters were compared between the two groups.

RESULTS: A total of 629 patients were included in the study. Of these patients, 47.2% were male, and the mean age was 54.5±8.6. The triglyceride (TG) levels were significantly higher, and the HDL levels were significantly lower in the poor glycemic control group (p<0.001, p<0.001). Other parameters were similar (all p>0.05). There was a significant but weak positive correlation between TG and HbA1c (p<0.001, r=0.13) and negative correlation between HDL and HbA1c (p<0.001, r=-0.11). Of the lipid parameters, only TG was an independent predictor of glycemic control (p<0.001). In ROC analyses, the AUC was found 0.60±0.02 (p<0.001) for TG and 0.58±0.02 (p<0.001) for HDL at 95% CI. TG predicted HbA1c with 46.9% sensitivity and 71% specificity at 180 mg/dl cut-off value, HDL predicted HbA1c with 28.9% sensitivity and 85% specificity at 36 mg/dl cut-off values.

DISCUSSION and CONCLUSION: Triglyceride and HDL are correlated with poor glycemic control, and triglyceride can be a biomarker for glycemic control in Turkish patients with non-insulin-dependent diabetes.

Keywords: Diabetes, Turkish, dyslipidemia, glycemic, control

INTRODUCTION

Approximately 80% of diabetic patients have hypertension (HT) and high cholesterol levels. Therefore, the total cardiovascular risk is much higher than for other patients. (1,2). Diabetes mellitus (DM) is commonly accompanied by metabolic disorders of lipoprotein production and clearance. The mechanism of diabetic dyslipidemia has not been fully understood, but the most crucial factor is insulin resistance. (3). Dyslipidemia is characterized by increased serum triglycerides (TG), remnant lipoprotein, low-density lipoprotein levels, and decreased high-density lipoprotein (HDL) levels in diabetic patients (4,5). The primary mechanism of the increase in TG is the inhibition of lipoprotein lipase and hepatic lipase due to insulin resistance. Insulin resistance also increases the release of non-esterified fatty acids (NEFA). High circulating NEFA levels increase hepatic triglyceride production. Increased hepatic triglyceride synthesis increases apolipoprotein B (apo B) synthesis and very-low-density lipoprotein (VLDL) levels (6,7). Recent studies have shown that a high TG/ HDL-cholesterol ratio is significantly correlated with insulin resistance in type 2 DM and is a predictor for cardiovascular disease (8,9). DM affects both lipid transfer to HDL and the activity of transport proteins. HDL metabolism may also be affected, resulting in low HDL levels, which is the second most common form of dyslipidemia in these patients (10). However, there is no significant change in LDL cholesterol levels in diabetic dyslipidemia, but the content changes because it is the degradation product of increased VLDL. Non-HDL consists of atherogenic cholesterol residues, including VLDL, LDL, and intermediate-density lipoprotein (IDL). Recently, an increasing number of studies have demonstrated the role of non-HDL cholesterol in cardiovascular events. (11-13). Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is the primary indicator of blood glucose control (reflecting the average of the last three months) and is still the gold

standard. Moreover, HbA1c is accepted as a risk factor for coronary artery disease in diabetic patients. (14)

Good glycemic control means that HbA1c and blood glucose values are within the normal range. (15). Several studies have shown that poor glycemic control is related to dyslipidemia. (16) However, these studies have been conducted with limited patients, and the effect of glycemic control on the lipid parameters is not consistent. Besides, the validity of these results in diabetic Turkish patients is not well-established. Therefore, this study aimed to reveal glycemic control's effect on lipid parameters and relationship between HbA1c and lipid parameters in Turkish patients with non-insulin-dependent diabetes. We also sought to demonstrate the value of lipid parameters for predicting glycemic control.

METHODS

This single-center cross-sectional study included a total of 629 patients, aged ≥ 18 years, who were admitted to the internal medicine outpatient clinic with a diagnosis of non-insulin-dependent DM between March-2018 and May 2019. Patients with known coronary artery disease, hypothyroidism, renal failure, liver failure, statin, fibrate, or insulin therapy before the study were not included. Ethical approval for the study was granted by the hospital Ethics Committee (No:2020-25-). All the study procedures were applied in compliance with the Declaration of Helsinki (2013). The demographic data and medical history of the patients were recorded from the hospital database. Venous blood samples were taken after 12 hours of fasting. HbA1c levels were measured using the high-performance liquid chromatography method (Adams HA 8180 Akray, Japan), and triglyceride, total cholesterol, LDL, and HDL levels were measured using the chemiluminescence method on a DXI 800 analyzer (Bechman Coulter, USA). The non-HDL level was calculated using the

formula of "total cholesterol – HDL." Good glycemic control is defined as HbA1c <7. The patients were separated into two groups, as good glycemic control (Hba1c <7) and poor glycemic control (Hba1c ≥7), and the lipid parameters, blood pressure values, and smoking status were compared between the two groups.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS 26.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The conformity of univariate data to normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk Francia test. According to the quantitative data, the Mann-Whitney U test was used together with Monte Carlo results to compare the low and high HbA1c groups. Kendall's tau-b test was used to examine the correlations between the HbA1c variable and the quantitative variables. Pearson Chi-Square Exact results were used to compare the low and high HbA1c groups according to categorical variables. The odds ratio (OR) was used with 95% confidence intervals (CI) to show a higher risk factor. Sensitivity and specificity percentages were calculated using the ROC (Receiver Operating Curve) analysis for the relationship between the real classification and the classification according to the cut-off value calculated for the low and high HbA1c groups. Linear Regression analysis was used to reveal the causality between dependent variables and independent variables as a mathematical model. Quantitative variables were expressed as median values and categorical variables as number (n) and percentage (%). Variables were analyzed at a 95% confidence interval, and a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The 629 patients comprised 52.8% females and 47.2% males with a mean age of 54.5 ± 8.6 years. The median systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) values were 140 and 85 mm-hg.

The mean total cholesterol, LDL, TG, HDL, non-HDL levels were 214.3 ± 52.6 mg/dl, 132 ± 43.2 mg/dl, 185.8 ± 118 mg/dl, 145.7 ± 11.7 mg/dl and 168.4 ± 50.4 mg/dl, respectively. The mean Hba1c level was 7.7 ± 2.1 mg/dl. Poor glycemic control (Hba1c ≥7) was determined in 322 patients, and good glycemic control (Hba1c <7) was determined in 307.

Blood pressure was found to be significantly higher in the poor glycemic control group ($p < 0.001$). Glycemic control was found to be better in the non-smokers' group ($p < 0.001$).

The total cholesterol, non-HDL, and LDL levels were similar in the two groups ($p = 0.98$, $p = 0.47$, $p = 0.8$, respectively). The TG levels were significantly higher, and the HDL levels were significantly lower in the poor glycemic control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$). The baseline characteristics of the patients are listed in Table.1. A significant but weakly positive correlation was determined between SBP and DBP and Hba1c ($p < 0.001$, $r = 0.15$ and $p < 0.001$, $r = 0.19$, respectively). A significant weak positive correlation was found between TG and Hba1c ($p < 0.001$, $r = 0.13$) and a significant weak negative correlation between HDL and Hba1c ($p < 0.001$, $r = -0.11$) (Table.2). There was no correlation between Hba1c and total cholesterol, LDL and non-HDL ($p = 0.92$, $p = 0.52$, $p = 0.29$, respectively).

In ROC analyses, the AUC was found to be 0.60 ± 0.02 ($p < 0.001$) for TG and 0.58 ± 0.02 ($p < 0.001$) for HDL at 95% CI. A cut-off value of 180 mg/dl was determined for TG to predict Hba1c with 46.9% sensitivity and 71% specificity. The cut-off value of 36 mg/dl for HDL had 28.9% sensitivity and 85% specificity (Table 3, Figure 1, Figure 2). Linear regression analyses were performed to determine predictors of glycemic control. Of the lipid parameters, only TG was found to be a predictor of glycemic control ($p < 0.001$). Other independent predictors of Hba1c were found to be diastolic blood pressure and smoking ($p < 0.001$, $p < 0.001$).

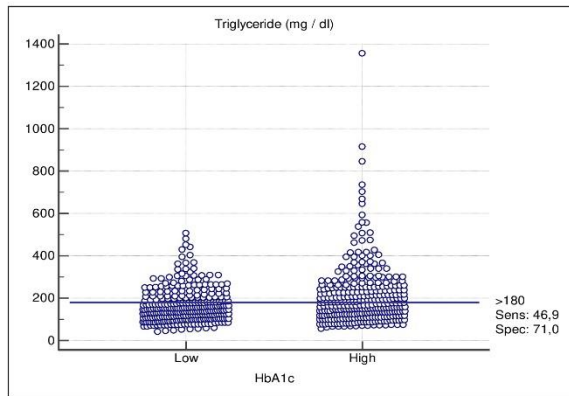


Figure 1. ROC analyse for triglyceride

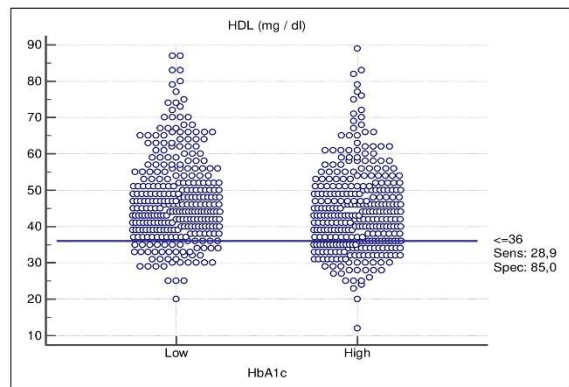


Figure 2. ROC analyse for HDL

DISCUSSION

This study demonstrated that triglyceride levels increased and positively correlated with Hba1c and that HDL levels decreased and negatively correlated with Hba1c in Turkish patients with non-insulin-dependent DM. Of the lipid parameters, only TG was an independent predictor of glycemic control.

Diabetic dyslipidemia is characterized by high triglycerides and low HDL (4). The current study results are consistent with some previous findings. Hyperglycemia alone cannot fully explain lipid changes, but insulin resistance is the main trigger for diabetic dyslipidemia (17). The main effect of insulin resistance is to increase the levels of triglycerides and the main carrier, very-low-density lipoprotein (VLDL) (18). Laverdy et al. found that non-HDL and triglyceride levels were significantly higher in patients with poor glycemic control, while LDL and HDL levels were similar (19). In two other similar studies, diabetic

patients were divided into two groups according to glycemic control, and triglyceride, total cholesterol, and LDL levels were found to be significantly higher in the poor glycemic control group. In the first study, a significant correlation was found between Hba1c and TG and total cholesterol, and in the second one, TG, total cholesterol, LDL, and VLDL. (20,21). As seen, the main findings of these studies are inconsistent. Furthermore, the number of patients is much lower, and the regression and ROC analyses were not applied in contrast to our study). Larger patient population and using statistical methods to reveal the predictive value of lipid parameters may increase our study's power compared to previous studies. In a study conducted by Karim et al., the most common form of dyslipidemia in diabetic patients was reported to be low HDL. As a result of logistic regression analyses, it was shown that poor glycemic control (Hba1c>7) was a significant predictor of dyslipidemia, similar to the current study (22).

Hypertriglyceridemia stimulates the enzymatic activity of cholesteryl ester transfer protein (CETP), facilitating triglyceride-rich lipoproteins' transformation to HDL and LDL. Therefore, the triglyceride content of HDL and LDL increases. HDL particles enriched with triglyceride have a shorter half-life. Therefore, HDL levels are lower in diabetic patients. triglyceride-rich LDL particles undergo hydrolysis through lipoprotein lipase and hepatic lipase, and the size of LDL particles decreases. (17). In a recent study, the predictive value of lipid parameters for glycemic control was evaluated in a smaller diabetic population. Unlike our study, only LDL was found to be an independent predictor of poor glycemic control (23). In another study, total cholesterol, LDL, Triglyceride, and HDL were found to be independent predictors of Hba1c in regression analyses (24). Both those studies included insulin-dependent diabetic patients, so higher Hba1c levels and a closer relationship with dyslipidemia were expected. This difference may explain the controversial findings of our study. While

triglyceride and HDL specificity was high enough to predict Hba1c, triglyceride, and HDL sensitivity were low in our study. Because the correlation between Hba1c and triglyceride and HDL levels was not strong enough.

Stern et al. examined whether glycemic control is sufficient to achieve target lipid levels in diabetic dyslipidemia and found that lipid targets could not be reached despite strict glycemic control (25). Lifestyle modification and strict glycemic control can significantly improve lipid parameters, but statin and fibrate therapy is still the most beneficial method in reducing cardiovascular risk in these patients. In addition, the relationship between diabetes and dyslipidemia is bidirectional, so monitoring lipid parameters and achieving their goals will provide significant improvement in glycemic control. The current study findings supported this hypothesis.

This study's limitations were that it was single-center and cross-sectional in design, data related to dose and duration of oral antidiabetics were not available. There was a lack of follow-up period. Therefore, there is a need for further multi-center studies, including all treatment details and follow-up processes, to provide more valuable results.

In conclusion, there is a relationship between glycemic control and specific lipid parameters. Triglyceride can be considered as a biomarker for poor glycemic control in Turkish patients with non-insulin-dependent diabetes. This study may substantially contribute to the literature since it was conducted in diabetic Turkish patients and a large patient population. The results demonstrated the importance of a holistic, simultaneous, and aggressive approach to blood glucose and lipid control in diabetic patients.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Sugden M., Holness M. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: Implications for atherogenesis and treatment. *Clin. Lipidol.* 2017; 6:401–411
2. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H, Diabetes Dyslipidemia., *Diabetes Ther.* 2016 Jun; 7(2):203-19.
3. Goldberg IJ, Diabetic dyslipidemia: causes and consequences., *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar; 86(3):965-71.
4. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018, American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018 Jan; 41(Suppl 1): S86-S104.
5. Lin D, Qi Y, Huang C, Wu M, Wang C, Li F, Yang C, Yan L, Ren M, Sun K, Associations of lipid parameters with insulin resistance and diabetes: A population-based study, *Clin. Nutr.* 2018 Aug; 37(4):1423-1429.
6. Nikkilä EA, Kekki M, Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus., *Metabolism.* 1973 Jan; 22(1):1-22.
7. Warraich HJ, Wong ND, Rana JS, Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep.* 2015 May; 17(5):32.
8. Xin-Ya Dai, Ying-Ying Zheng, Jun-Nan Tang, Xu-Ming Yang, Qian-Qian Guo, Jian-Chao Zhang, Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a predictor of long-term mortality in patients with coronary artery disease after undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort study, *Lipids Health Dis.* 2019; 18: 210
9. Nermina Babic, Amina Valjevac, Asija Zaciragic, Nesina Avdagic, Sabina Zukic, Sabaheta Hasic, The Triglyceride/HDL Ratio and Triglyceride Glucose Index as Predictors of Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus Type 2, *Med Arch.* 2019 Jun; 73(3): 163–168.
10. Kontush A, Chapman MJ., Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target of crossroads of dyslipidemia, inflammation and atherosclerosis, *Pharmacol. Rev.* 2006; 58:342-374
11. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL, Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality, *Arch Intern Med.* 2001 Jun 11; 161(11):1413-9.
12. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE, Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005 Jul 20; 294(3):326-33.

13. Weiquan Lu, MD, Helaine E. Resnick, P.H.D, Kathleen A. Jablonski, P.H.D, Kristina L. Jones, MPH, Arvind K. Jain, MS, Non-HDL Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes, The Strong Heart Study Diabetes Care 2003 Jan; 26(1): 16-23.
14. Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R, Lipids and lipid management in diabetes, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun; 28(3):325-38.
15. Amini M, Horri N, Zare M, Haghighi S, Hosseini SM, Aminorroaya A, et al. People with impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose are similarly susceptible to cardiovascular disease: a study in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. Ann Nutr Metab. 2010;56(4):267-72.
16. Campbell RK. Type 2 diabetes: Where we are today: An overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. J Am Pharm Assoc. 2009;49 (Suppl 1): S3-9.
17. Wu, L., Parhofer, K.G., Diabetic dyslipidemia. Metabolism, 2014,63(12), 1469–1479.
18. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al. Overproduction of very-low-density lipoproteins is the hallmark of dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(7):1225–36.
19. O. G. Laverdy, W. A. Hueb, M.C. O. Sprandel, R. Kalil-Filho, R. C. Maranhão Effects of Glycemic Control upon Serum Lipids and Lipid Transfers to HDL in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Novel Findings in Unesterified Cholesterol Status, Exp. Clin. Endocrinol Diabetes 2015; 123(04): 232-239
20. Mullugeta Y, Chawla R, Kebede T, Worku Y, Dyslipidemia Associated with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus and the Protective Effect of Metformin Supplementation, Indian Journal of clinical biochemistry vol:27, p 363–369(2012)
21. Meenu J, Jayendrasinh J, Neeta M, Correlation Between HbA1c Values And Lipid Profile In Type 2 Diabetes Mellitus, Correlation Between HbA1c Values And Lipid Profile In Type 2 Diabetes Mellitus, International Journal of Basic and Applied Physiology 2013, vol:2 p (47-50)
22. Karim, M. N., Ahmed, K. R., Bukht, M. S., Akter, J., Chowdhury, H. A., Hossain, S, Pattern and predictors of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2013,7(2), 95–100.
23. Artha R. J, Bhargah A, Dharmawan N. K, Pande U W, Triyana K. A, Mahariski PA, Yuwono J, High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus, Vasc. Health. Risk Manag. 2019; 15: 149–157.
24. Klisic A, Kavaric N, Jovanovic M, Zvrko V, Skerovic V, Scepanovic., Association between unfavorable lipid profile and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, J. Res.Med.Sci. 2017;22:122
25. Stern M.P, Mitchell B.D, Haffner S.M, Hazuda H.P, Does glycemic control of type-2 diabetes suffice to control diabetic dyslipidemia? Diabetes Care,1992,15 (638-44)

**Table 1.** Baseline characteristics of the study patients

	Total (n=629)	Low HbA1c (n=307)	High HbA1c (n=322)	P
	Median (Q1 / Q3)	Median (Q1 / Q3)	Median (Q1 / Q3)	
Age (year)	55 (48 / 62)	55 (47 / 62)	55 (49 / 62)	0.627 ^u
	n (%)	n (%)	n (%)	
Gender				
Female	332 (52.8)	187 (60.9) ^B	145 (45.0)	<0.001 ^P
Male	297 (47.2)	120 (39.1)	177 (55.0) ^A	1.9 (1.4-2.6) ^{or}
Smoker				
No	300 (47.7)	175 (57.0) ^B	125 (38.8)	<0.001 ^P
Yes	329 (52.3)	132 (43.0)	197 (61.2) ^A	2.1 (1.5-2.9) ^{or}
	Median (Q1 / Q3)	Median (Q1 / Q3)	Median (Q1 / Q3)	
Systolic BP (mm Hg)	140 (130 / 155)	140 (130 / 145)	150 (130 / 165)	<0.001 ^u
Diastolic BP (mm Hg)	85 (85 / 90)	85 (80 / 90)	90 (85 / 95)	<0.001 ^u
LDL (mg / dl)	130 (104 / 158)	132 (104 / 158)	129 (103 / 158)	0.820 ^u
Triglycerides (mg / dl)	155 (112 / 228)	145 (105 / 202)	174.5 (120 / 250)	<0.001 ^u
HDL (mg / dl)	44 (37 / 52)	46 (39 / 54)	43 (36 / 50)	<0.001 ^u
Total Cholesterol (mg / dl)	209 (179 / 245)	210 (180 / 243)	206.5 (177 / 247)	0.982 ^u
Non-HDL (mg / dl)	164 (135 / 196)	166 (135 / 192)	162 (135 / 198)	0.474 ^u

^u Mann Whitney U-test (Monte Carlo), ^P Pearson Chi-Square Test (Exact), ^{or} Odds Ratio (95% Confidence Interval), ^{Q1}: Percentile 25%, ^{Q3}: Percentile 75%, ^A Expresses significance according to the Low HbA1c group, ^B Expresses significance according to the High HbA1c group

Table 2. Correlations between glycemc control and blood pressure, lipid parameters

		HbA1c	p
		r	
Age (years)		0.018	0.519 ^k
Systolic BP (mm Hg)		0.153	<0.001 ^k
Diastolic BP (mm Hg)		0.192	<0.001 ^k
LDL (mg / dl)		0.017	0.522 ^k
Triglycerides (mg / dl)		0.139	<0.001 ^k
HDL (mg / dl)		-0.117	<0.001 ^k
Total Cholesterol (mg / dl)		0.002	0.928 ^k
Non-HDL (mg / dl)		0.028	0.293 ^k
		Median (Q1 / Q3)	
Gender			
	Female	6.6 (6 / 8.4)	<0.001 ^u
	Male	7.4 (6.4 / 9.1)	
Smoke			
	No	6.6 (6 / 8.1)	<0.001 ^u
	Yes	7.5 (6.4 / 9.3)	

^u Mann Whitney U-test (Monte Carlo), ^k Kendall's tau b Test, r: Correlation Coefficient, Q1: Percentile 25%, Q3: Percentile 75%

Table 3. ROC analyses of lipid parameters and blood pressure

High HbA1c- sensitivite / Low HbA1c – spesivite	Cut off	Sensitivity	Specificity	AUC±SE.	P
Low HbA1c (n=307), High HbA1c (n=322)					
Systolic BP (mm Hg)	>145	42.0%	70.1%	0.631 ± 0.023	<0.001
Diastolic BP (mm Hg)	>90	30.8%	94.1%	0.639 ± 0.022	<0.001
Triglycerides (mg / dl)	>180	46.9%	71.0%	0.60± 0.023	<0.001
HDL (mg / dl)	≤36	28.9%	85.0%	0.582± 0.023	0.003

Roc (Receiver Operating Curve) Analysis (Honley&Mc Nell - Youden index J), AUC: Area under the ROC curve SE: Standard Error

Table 4. Lineer regression analysis of variables

Independent Variables	B (Sh.)	P
Diastolic BP (mm Hg)	0.139 (0.013)	<0.001
Smoker (yes)	0.838 (0.152)	<0.001
Smoker (No)	-0.838 (0.152)	<0.001
Triglycerides (mg / dl)	0.004 (0.001)	<0.001



Acil Servisten Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Yapılan Konsültasyonların Değerlendirilmesi

Evaluation of Consultations from the Emergency Department to Obstetrics and Gynecology

Zekiye SOYKAN SERT ¹ , Ekrem Taha SERT ² 

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Aksaray University Education and Research Hospital, Aksaray, Turkey

²Department of Emergency Medicine, Aksaray University Medical School, Aksaray, Turkey

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, Acil servisten (AS) Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine konsülte edilen hastaları inceleyerek konsültasyonların sonuçlarını ve gerekliliğini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2019 ve Haziran 2020 tarihleri arasında AS'den Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine konsülte edilen hastalara ait veriler retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşı, AS'ye başvuru anındaki şikâyetleri, ilk tanıları, gebelerin obstetrik özellikleri ve gebelik haftaları, hastaların konsültasyon nedenleri, yapılan tetkikler, yapılan cerrahi operasyonlar, AS'deki sonuçlanma şekilleri (taburcu, yatış, sevk) kayıt edildi.

BULGULAR: Hastaların %17.9'u jinekolojik nedenlere ve %82.1'i obstetrik nedenlere bağlı olarak konsülte edildiği saptandı. En sık obstetrik konsültasyon nedenleri doğum ağrısı (%25.50) ve pelvik ağrıydı (%20.51). En sık jinekolojik konsültasyon nedeni ise karın ağrısıydı (%35,76). Hastaların %14,7'sinin doğum yaptığını, 4.6%'sına ise acil cerrahi müdahale yapıldığını saptadık. AS'den konsülte edilen hastaların %30,6'sına Kadın Hastalıkları ve Doğum poliklinik kontrolü önerildi. Hastaların % 15'inde ise Kadın Hastalıkları ve Doğum ile ilgili patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Konsültasyonlar AS işleyişi içerisinde çok önemli bir yere sahiptir. Konsültasyon istemi yapılırken hassas ve oldukça seçici olmak gerekir. Uzman hekim yetiştiren kurumlarda eğitim programlarının düzenlenmesi ve konsültasyon işleyişinin klinikler arası toplantılarla düzenlenmesi gereksiz konsültasyonları önleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Konsültasyon, Hasta

Abstract

INTRODUCTION: This study aimed to investigate the results and necessity of the consultations by examining the patients who were consulted to the Obstetrics and Gynecology Clinic from the Emergency Department (ED).

METHODS: We retrospectively scanned the data of patients who were consulted to the Gynecology and Obstetrics clinic from the ED between January 2019 and June 2020. The patients' age, complaints at the time of admission to the ED, initial diagnoses, comorbidities, obstetric characteristics and gestational weeks of pregnant women, reasons for consultation, surgical operations performed, radiological and laboratory tests, outcomes in the ED (discharge, hospitalization, exitus, referral) were recorded.

RESULTS: 17.9% of the patients were consulted for gynecological reasons and 82.1% for obstetric reasons. The most common reason due to obstetric reasons was labor pain (25.50%). The second most common reason was pelvic pain (20.51%). We found that 14.7% of the patients gave birth and 4.6% had emergency surgery. 30.6% of the patients consulted from the ED were referred to gynecology and obstetrics outpatient clinic. No Obstetrics and Gynecology pathology was found in 15% of the patients.

DISCUSSION and CONCLUSION: Consultations process have a crucial place in the ED. Organizing training programs in institutions that train specialist physicians and organizing the consultation process with inter-clinic meetings can prevent unnecessary consultations.

Keywords: Emergency department, Obstetrics and Gynecology, Consultation, Patient

INTRODUCTION

Emergency departments (ED) are special units of hospitals that provide healthcare at all hours of the day. It is difficult to diagnose every patient who is admitted to the EDs due to the variety of them. Therefore, patients may require very different treatments and interventions or be

hospitalized in clinics. For this reason, cooperation between clinics, that is, consultations, is required for diagnosis and treatment in a significant portion of the ED patients (1,2). Consultation and multidisciplinary approach are crucial for accurate diagnosis and treatment in the EDs (1).

The most common reasons for women admitted to the ED other than pregnancy are acute pelvic pain and vaginal bleeding. These findings are nonspecific and may include a wide range of gynecological and obstetric causes (3). On the other hand, pregnant women are admitted to the EDs not only for obstetric problems (decrease in fetal movements and/or heart rate, bleeding, premature rupture of membranes, etc.) but also for non-obstetric reasons (acute abdomen, motor vehicle accidents, etc.) (4). Morbidity and mortality should be minimized by making the differential diagnosis accurately and taking referral and hospitalization decisions in a timely manner in gynecological and obstetric patients who are admitted to the ED.

Due to the high number of cases in the field of gynecology and obstetrics and having a special patient population and frequent emergency surgical interventions, consultations are requested from the EDs intensively. Specific symptoms and findings of syndromes that require surgical intervention may be masked due to anatomical and physiological changes during pregnancy. The limited use of imaging methods due to the fetus makes the management of pregnant cases challenging. Emergency physicians need consultation more often because of not being knowledgeable about pregnant patient management and medico-legal concerns. We did not find any study investigating and examining consultation requests between ED, and gynecology and obstetrics in the literature. The present study analyzed the reasons for consultation from the ED to gynecology and obstetrics clinic, characteristics of patients, pre-consultation findings, and following medical and surgical treatments. We also tried to point out the necessity of these consultations.

METHODS

This retrospective study was conducted in the Obstetrics and Gynecology clinic of our hospital between January 2019 and June 2020. Local

ethics committee approval was obtained for the study (Ethics committee number: 2020/13-30). Female patients who are admitted to the ED and consulted to Gynecology and Obstetrics clinic were included in the study. The first application and consultation were taken into consideration in repeated applications and consultations. Consultations from other inpatient departments and outpatient clinics, the complete records of which could not be accessed, were excluded from the study.

The study population was determined using the electronic medical database of the obstetrics clinic. The patients' age, complaints at the time of admission to the ED, initial diagnoses, comorbidities, obstetric characteristics and gestational weeks of pregnant women, reasons for consultation, surgical operations performed, radiological and laboratory tests, outcomes in the ED (discharge, hospitalization, exitus, referral) were recorded.

Statistical Analysis

Statistical analysis of study data was performed using SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics for continuous variables, mean \pm standard deviation, interquartile range (IQR), and categorical variables were expressed as numbers and percentages. Kolmogorov-Smirnov test was used to ensure compliance with normal distribution.

RESULTS

A total of 2685 patients were included in the study. The mean age of the patients was 26.4 ± 5.7 . 17.9% of the patients were consulted for gynecological reasons and 82.1% for obstetric reasons. 25.1% of the patients consulted were hospitalized (Table 1).

When the reasons for consultation were investigated, the most common reason due to obstetric reasons was labor pain with 25.50% (n=562). The second most common reason was

pelvic pain with 20.51%. We found that the most common reason for consultation due to gynecological reasons was abdominal pain with 35.76% (n=172). The reasons for requesting consultation from the ED are presented in Table 2.

18.5% of the patients were diagnosed as delivery and 6.7% were diagnosed with ovarian cyst (Table 3). When the results of consultations from the ED were examined, Obstetrics and Gynecology polyclinic control was recommended for most of them (n=823). We found that 14.7% of the patients gave birth and 4.6% had emergency surgery. No Obstetrics and Gynecology pathology was found in 15% of the patients, and consultation was referred to other clinics (Table 4).

DISCUSSION

The role of the EDs, which are units where all kinds of emergency cases are treated, in emergency healthcare is crucial. In recent years, there has been a significant increase in the number of patients being admitted to the ED. This situation causes excessive number of patients and complicates the work of emergency units. In the EDs, patients should be diagnosed quickly and accurately and the necessary treatment should be planned immediately. Consultation procedures are one of the most important parts of this process. Given the developments in medicine, the number of specialty areas is increasing day by day. Therefore, the diagnosis and treatment of a patient will inevitably be related to multiple areas of specialty. It is significant to define obstetric risks at the earliest stage in pregnant women and make appropriate interventions. In addition, when pregnant women are admitted to the ED, maternal and fetal well-being must be evaluated and a systematic and effective approach is required to determine whether there are obstetric complications (5). Therefore, it is important to spare sufficient time for the patients

in the EDs. Detailed physical examination and necessary radiological and laboratory tests must be performed by emergency physicians before the consultation.

The present study found that 30.6% of the patients consulted from the ED were referred to gynecology and obstetrics outpatient clinic. No pathology was found in terms of gynecology and birth in 15% of the patients, and consultation was recommended to other clinics. Emergency surgical intervention was performed in 4.6% of the patients. This study found out that the majority of the patients consulted were outpatients who were not in an emergency situation and needed to be admitted to polyclinics. Both the low rate of emergency surgical intervention and the low rate of hospitalization for medical treatment show that frequent and excessive consultations are requested to the gynecology and obstetrics clinic from the ED. This not only increases the number of patients in the gynecology and obstetrics clinic but also prevents patients in need of emergency healthcare from receiving treatment in a timely fashion. We predict that the detailed evaluation of the cases by the emergency specialist before the consultation and the cooperation of the emergency physician and the consultant physician will reduce the rate of excessive consultations.

Making use of the EDs in an inappropriate way has always been a significant problem. Most patients try to use the EDs inappropriately as they do not want to wait in line in polyclinics and gain easy access to specialist physicians with consultation. Many studies have been conducted on the inappropriate use of the EDs (6,7). This inappropriate use of the EDs causes loss of time and focus in employees. This creates an obstacle for serious situations that require more time and attention. Studies examining consultations from the ED reported that 62% of the patients consulted to the general surgery clinic, 17% of the patients to the otorhinolaryngology clinic, and

42% of the patients to the thoracic surgery clinic were unnecessary consultations that did not require urgent surgical intervention (8-10). The present study determined that 14.71% of the consulted patients had emergency delivery, 2.81% emergent operation, and 3.8% had emergency caesarean section. In addition, 5.25% of them had elective operation and 45.7% of them consisted of non-urgent admissions. An important problem related to the excessive number of consultations is the approach adopted by health professionals. The reason for the high rate of obstetric consultations in our study may be the inadequacy of emergency physicians in the management of pregnant patients or their medico-legal concerns. In addition, a good triage system should be implemented in order to avoid unnecessary consultations.

Although the concept of obstetric triage is an old-fashioned definition in the literature, it has not been sufficiently developed in our country. Obstetric triage refers to identifying obstetric risks at the earliest stage and performing appropriate interventions in order to maintain maternal and fetal health (11). To this end, it is important to know obstetric triage and to administer it systematically (4,12). It is necessary to determine the profiles of women and pregnant patients for whom consultation is requested in the EDs, and possible problems related to consultations and how the consultation system works should be resolved by holding regular meetings between clinics. In addition, unnecessary consultations, loss of time and workload on both parties can be reduced by organizing training programs in institutions that train specialist physicians.

There are some limitations to this study. First of all, the retrospective nature of the study limited the data to those that are routinely collected. The exclusion of patients with incomplete data on obstetric or gynecological outcomes in women who received consultation was another important limitation. Our retrospective study

design may relate to selection bias since it only includes patients consulted from the EDs. Second, this was a single-center study. Further studies involving multiple centers are needed to validate our results.

CONCLUSION

A good triage system should be implemented in the management of pregnant and female patients admitted to the ED. In this way, the identification of the risks that may occur at the earliest stage and the appropriate interventions are made possible. Consultations process have a crucial place in the ED. Organizing training programs in institutions that train specialist physicians and organizing the consultation process with inter-clinic meetings can prevent unnecessary consultations.

Ethics Committee Approval: This study protocol was approved by Clinical Research Ethical Committee of Aksaray University Faculty of Medicine with a protocol number of 2020/13-30 and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practices.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Ethical Approve: This study protocol was approved by Clinical Research Ethical Committee of Aksaray University Faculty of Medicine with a protocol number of 2020/13-30.

REFERENCES

1. Woods RA, Lee R, Ospina MB, Blitz S, Lari H, Bullard MJ, et al. Consultation outcomes in the emergency department: exploring rates and complexity. *CJEM* 2008;10(1):25-31.
2. Atilla R, Çımrın AH. Konsültasyon önerileri. In: *Acil Servis ve Akademik Acil Tıp*. Dokuz Eylül Üniversitesi,

- İzmir, 2002;184-7.
3. Allison SO, Lev-Toaff AS. Acute pelvic pain: what we have learned from the ER. *Ultrasound Q* 2010;26(4):211-8.
4. Angelini DJ. Obstetric triage: state of the practice. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006;20(1):74-5.
5. Chagolla BA, Keats JP, Fulton JM. The importance of interdepartmental collaboration and safe triage for pregnant women in the emergency department. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2013;42(5):595-605; quiz E82-3.
6. Ersel M, Karcioğlu Ö, Yanturalı S, Yürüktümen A, Sever M, Tunç MA. Bir Acil Servisin Kullanım Özellikleri ve Başvuran Hastaların Aciliyetinin Hekim ve Hasta Açısından Değerlendirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi, Turk J Emerg Med* 2006;6(1):25-35.
7. Kılıçaslan İ Bozan H, Oktay C, Göksu E. Türkiye’de Acil Servise Başvuran Hastaların Demografik Özellikleri. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2005;5(1):5-13.
8. Kahramanca Ş, Kaya O, Azılı C, Güzel H, Özgehan G, İrem B. Genel cerrahi konsültasyonlarının hasta tedavisini yönlendirmedeki rolü. *Ulusal Cer Derg* 2013; 29: 20-4.
9. Çobanoğlu U. Bir Üniversite Hastanesinde Göğüs Cerrahisi Konsültasyonu Yapılan Olguların Değerlendirilmesi. *Tur Toraks Der* 2009; 11:117-21.
10. Kayabaşı S, Fatih G. Kulak Burun Boğaz Hekimlerine Yapılan Konsültasyon Nedenleri ve Sonuçları: Retrospektif bir Analiz. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;16(1):143-147.
11. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı. Acil Obstetrik Bakım Ebe/Hemşire Katılımcı Kitabı. Ankara: Sistem Ofset Basın Yayın Sanayi; 2015.
12. Angelini DJ, Stevens E, MacDonald A, Wiener S, Wiczorek B. Obstetric triage: models and trends in resident education by midwives. *J Midwifery Womens Health*. 2009;54(4):294-300.

Table 1. Demographic characteristics of the study population

Variable	Number (%) (n=2685)
Age (years)	26.4±5.7
Gynecological consultations	481(17.9%)
Obstetrical consultations	2204(82.1%)
Hospitalization	676(25.1%)
Transfer to another hospital	24(0.8%)

Table 2. Reasons for Obstetrics and Gynaecology consultations

Obstetrics	Number (%)	Gynecology	Number (%)
Nausea and vomiting	181(8.21%)	Abdominal pain	172(35,76%)
Abdominal pain	294 (13.36%)	Vaginal bleeding	103(21,41%)
Pelvic pain	452 (20.51%)	Pelvic pain	134(27,86%)
Amniotic fluid leakage	132(5.99%)	Postcoital bleeding	10(2,08%)
Labor pain	562 (25.50%)	Vaginal discharge	8(1,66%)
Reduced fetal movements	151 (6.85%)	Episiotomy complications	
Vaginal bleeding	235 (10.66%)	Episiotomy dehiscence	5(1,04%)
Pregnancy and traffic accident	13 (0.59%)	Wound site infection	4(0,83%)
Hypertention in pregnancy	15 (0.68%)	Wound site hemorrhage	2(0,42%)
Pregnancy and falling	37 (1.68%)	Postoperative complications	
Pregnancy and intoxication	2 (0.09%)	Postoperative wound infection	4(0,83%)
Domestic violence	10 (0.45%)	Postoperative wound dehiscence	3(0,62%)
Sexual assault	4 (0.18%)	Sexual assault	7(1,46%)
Other	116(5.26%)	Other	29(6,03%)

Table 3. Diagnosis and outcomes after the consultation

Diagnosis / Outcomes	Number (%)
Delivery	497(18,51%)
Premature rupture of membranes	86 (3,20%)
Myoma uteri	93 (3,46%)
Pelvic inflamatory disease	12 (0,45%)
Hyperemesis gravidarum	168 (6,26%)
Abnormal uterine bleeding	87 (3,24%)
Urinary tract infection	156 (5,81%)
Preeclampsia/Eclampsia	12 (0,45%)
Ectopic pregnancy	11 (0,41%)
Placenta previa	8 (0,30%)
Compleat/incompleat abortion	75 (2,79%)
Dysmenorrhea	14 (0,52%)
Ovarian cyst	182 (6,78%)
Ovarian cyst rupture	35 (1,30%)
Ovarian cyst torsion	12 (0,45%)
Tubo-ovarian abscesses	2 (0,07%)

Table 4. Decision and suggestions after Obstetrics and Gynaecology consultation

Result of the consultation	Number (%)
Emergent operation	22(2,81%)
Elective operation	141(5,25%)
Emergency delivery	395 (14,71%)
Emergency caesarean section	102 (3,80%)
Obstetrics and Gynaecology outpatient clinic follow-up	823(30,65%)
Hospitalization for medical treatment	676(25,18%)
Intervention under local anesthesia	97(3,61%)
Consultation to other clinics	405(15,08%)
Referral to advanced healthcare	24(0,89%)

**Kuersetin ve Hiperterminin OVCAR-3 Hücrelerine Etkileri****The Effects of Quercetin and Hyperthermia on OVCAR-3 Cells**Özlem ÖZGÜR GÜRSOY¹, Canan VEJSELOVA SEZER², Ceren YILDIZ EREN¹, Hulusi Gökkuğ GÜRER¹¹Eskisehir Acibadem Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic, Eskisehir, Turkey²Eskisehir Technical University, Faculty of Science, Department of Biology, Eskisehir, Turkey**Öz**

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı kuersetinin insan epitelyal over kanseri hücreleri (OVCAR-3) üzerindeki büyümeyi baskılayıcı etkisini göstermek ve hiperterminin etkisini irdelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: OVCAR-3 hücreleri farklı konsantrasyonlardaki kuersetine maruz bırakılarak apoptotik değişiklikler konfokal mikroskop ve transmisyon electron mikroskopi ile kaydedildi. Aynı zamanda Annexin-V ve reaktif oksijen türleri (ROS) analiz edildi. Kuersetin ile birlikte hipertermiye maruz kalan OVCAR-3 hücreleri üzerinde sitotoksitesite testi yapıldı.

BULGULAR: Kuersetinin OVCAR-3 hücreleri üzerindeki antikanserojen etkisi in vitro proliferasyonu baskılayarak oluşur. Kuersetinin 48 saat sonraki kaydedilen IC50 değeri 122 µM. Kuersetine maruz kalan OVCAR-3 hücreleri üzerinde hiperterminin belgin bir etkisi yoktur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bulgularımız kuersetinin OVCAR-3 hücreleri üzerindeki apoptotik etkisinin zaman ve konsantrasyon bağımlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: kuersetin; OVCAR-3 hücreleri; hipertermi.

Abstract

INTRODUCTION: This study aims to exhibit the growth inhibitory effect of quercetin on the human ovarian epithelial carcinoma cells (OVCAR-3) and scrutinize the effect of hyperthermia.

METHODS: OVCAR-3 cells were exposed to different concentrations of quercetin and apoptotic changes were recorded with confocal microscopy and transmission electron microscopy. Also Annexin-V and reactive oxygen species (ROS) measurement were analyzed. Cytotoxicity was tested on quercetin exposed OVCAR-3 cells with hyperthermia.

RESULTS: Quercetin has good anticancerous activities in vitro by inhibiting the proliferation of OVCAR-3 cells. The recorded IC50 value of quercetin was 122 µM for 48 hours. Hyperthermia didnot influence significantly on the growth inhibition of OVCAR-3 cells applied with quercetin.

DISCUSSION and CONCLUSION: Our results demonstrated that quercetin could induce apoptosis in a time and concentration-dependent manner in OVCAR-3 cells.

Keywords: quercetin; OVCAR-3 cell; hyperthermia.

INTRODUCTION

Ovarian cancer (OC) is the eighth most common female malignancy worldwide and the fifth cause of death due to cancer in women (1). Approximately %70 of patients are diagnosed at its advanced stage because of the difficulty in detecting in its early stages (2). The common treatment strategy is cytoreductive surgery followed by systemic platinum–taxane-based chemotherapy (3). However, due to its heterogeneous features, 20-30% of patients showed chemoresistance, and also 70% of chemosensitive tumors relapse within 5 years (4). In addition, almost all drugs for cancer therapy have significant toxicity to normal cells. For these

reasons, new treatment modalities are put forward like phytochemicals and hyperthermia. Phytochemicals preoccupy a good option of therapy because of their safety in usage, non-toxic effects during long-term therapy, and cytotoxicity for cancer cells but not on normal cells (5).

Most studied phytochemicals are flavonoids in cancer cell lines and have been identified to show growth inhibitory effects in ovarian cancer cells (6). Quercetin is one of the most abundant flavonoids found in vegetables and fruits (7). The anti-cancer activity of quercetin on OC cells elucidated as to cause cell cycle arrest in the G0/G1 phase, apoptosis, DNA fragmentation,

increase in p53 protein, and p53 phosphorylation. But the complete mechanisms of it have not been clearly defined (8).

Another promising OC therapy is regional hyperthermia. The fundamental of the treatment based on the knowledge of protein denaturation and irreversible DNA damage occurrence by temperature increment (9). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) also increases the antitumor effectivity of the drugs like cisplatin and mitomycin C (10). Based on this data, most cancer institutes apply HIPEC with the surgery simultaneously. But some studies found out no effect of hyperthermia so this approach remains controversial (11).

In the light of promising anticancer effects of flavonoids, this study aimed to further exhibit the growth inhibitory effect of quercetin on the human ovarian epithelial carcinoma cells (OVCAR-3) and scrutinize the additive effect of hyperthermia.

METHODS

The human ovarian epithelial carcinoma cell line OVCAR-3 (ATCC® HTB-161™) cells were purchased from the American Type Culture Collection (Manassas, USA). Quercetin (Pure) was purchased from Akcan Kimya (Turkey), fetal bovine serum, penicillin/streptomycin, dimethyl sulfoxide, and 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5 diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Roswell Park Memorial Institute medium (RPMI-1640) was from GIBCO (Grand Island, USA). Oxidative Stress and Annexin-V Kits were from (Merck, Millipore, USA).

Cell culture

OVCAR-3 cells were grown in RPMI-1640 medium containing penicillin-streptomycin (100 units/mL-100 µg/mL) and fetal bovine serum (10%) at 37°C and 5% CO₂ in a humidified incubator. Cells were used in the test at the

confluency level of 85%.

Cytotoxicity

The stock solution of quercetin (in distilled water) was prepared and further diluted in a fresh complete culture medium. Quercetin concentrations ranging from 6,25-200 µM were applied to OVCAR-3 cells (5×10³/well) and incubated for 24 and 48 hours at 37°C and 5% CO₂ in a humidified incubator. After the incubation, MTT solution (5 mg/mL) was added to each well (20 µL) and plates were further incubated for 3 hours. After the incubation, DMSO (200 µL/well) was added to the plates and was read on an ELISA reader (HTX Synergy, BioTek, USA) at a wavelength of 564 nm (n = 3). Viability percentages were obtained from the obtained absorbances. The IC₅₀ concentrations were found from the viability percentages and used for further tests.

Hyperthermia

The test was realized to test the influence of temperature on the viability of cells exposed to quercetin. For this manner, to imitate the Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) clinical conditions OVCAR-3 cells were incubated at hyperthermia with different concentrations (6,25-200 µM) of quercetin for 1 hour. After the incubation period, media was aspirated and standard culture media for each cell line were added to the plates (200 µL/well) and plates were further incubated at 37°C and 5% CO₂ in a humidified incubator for 24 and 48 hours. At the end of the incubation period, the MTT procedure was applied and viability percentages were calculated and recorded.

Morphological changes of OVCAR-3 cells

The morphological changes caused by quercetin on OVCAR-3 cells were analyzed under a Leica ICS-SP5 II confocal microscope supplemented with adequate software (Leica Confocal Software Version 2.00, Leica, Germany). Here, OVCAR-3

cells were plated on coverslips (5x10⁵ cells/well) and exposed to the IC₅₀ value of quercetin at 37 °C under adequate culture conditions for 48 hours. After the incubation period, the samples were fixed in glutaraldehyde for 5 minutes at room temperature. Fixed samples were washed with PBS (1x) and stained with Alexa fluor-488 phalloidin and acridine orange for confocal microscopic imaging then imaged under a confocal microscope.

Ultrastructural changes of OVCAR-3 cells

For detecting the ultrastructural changes, OVCAR-3 cells were exposed to IC₅₀ value of quercetin for 48 hours. All cell samples were fixed in glutaraldehyde (2.5%) and post-fixed with osmium tetroxide (2%). After the dehydration in ethanol, all samples were embedded in Epon 812 epoxy and polymerized for 48 hours. The blocks were sectioned (100 nm) by an ultramicrotome (Leica EMUC6) and placed in copper grids for staining with uranyl acetate and lead citrate per 10 minutes at room temperature. Stained cells were imaged using a TEM (FEI Tecnai BioTWIN).

Apoptotic profile of OVCAR-3 cells

OVCAR-3 cell's death mode was tested by using the annexin V test. Briefly, OVCAR-3 cells were grown (5x10⁵cells/well) in six-well plates. OVCAR-3 cells were incubated with IC₅₀ concentration of quercetin for 48 hours at the same culture conditions. Following the incubation period, all cell groups were trypsinized and washed in PBS. Washed cells were resuspended and 100µL of annexin-V reagent was added to the test tubes then cells were incubated for 20 minutes in the dark at room temperature (Muse® Annexin-V and Dead Cell Assay Kit). The analysis of all cell samples was performed by using Muse™ Cell Analyzer (Merck, Millipore, Hayward, California, USA).

Reactive Oxygen Species of OVCAR-3 cells

OVCAR-3 cells were treated with quercetin for 48 hours then harvested using trypsin. Harvested cells were resuspended with 1X assay buffer. All samples were exposed to Muse® Oxidative Stress working solution at 37°C for 30 minutes. After the incubation cell samples were analyzed with Muse™ Cell Analyzer (Merck, Millipore, Hayward, California, USA).

Statistics

Statistical analysis of the data obtained from the experiments was performed on one-way variance analysis for multiple comparisons of GraphPad Prism 6.0 for Windows. The results of apoptotic studies were given as mean SD values and were analyzed by ANOVA repeated measures test. The $p < 0.05$ value of differences was considered as statistically significant.

RESULTS

Cytotoxicity findings

Based on MTT findings we conclude that quercetin has a cytotoxic effect on OVCAR-3 cells for the incubation period of 48 hours. IC₅₀ concentration for 48 hours on OVCAR-3 cells was calculated as 122 µM.

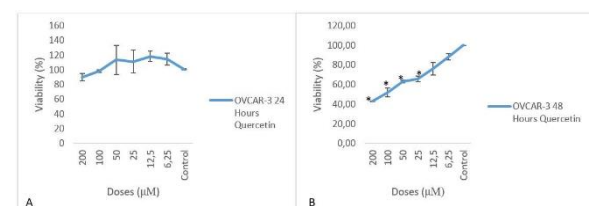


Figure 1. The detected significant decrease in the viability of OVCAR-3 cells is dose and time depended (Figure 1A and B).

Figure 2 displays the influence of hyperthermia on cell growth inhibition of OVCAR-3 cells. Temperature values applied to OVCAR-3 cells together with quercetin were realized to imitate original HIPEC conditions in the clinics. Based on our findings the viability of OVCAR-3 cells at the 200 µM quercetin concentrations was found to be decreased to 72% at 38°C for an incubation period of 24 hours. Moreover, at 40°C of temperature, the viability was decreased to 80%

for an incubation period of 48 hours. Other applied temperatures do not directly and effectively contribute to the cytotoxicity of quercetin on OVCAR-3 cells.

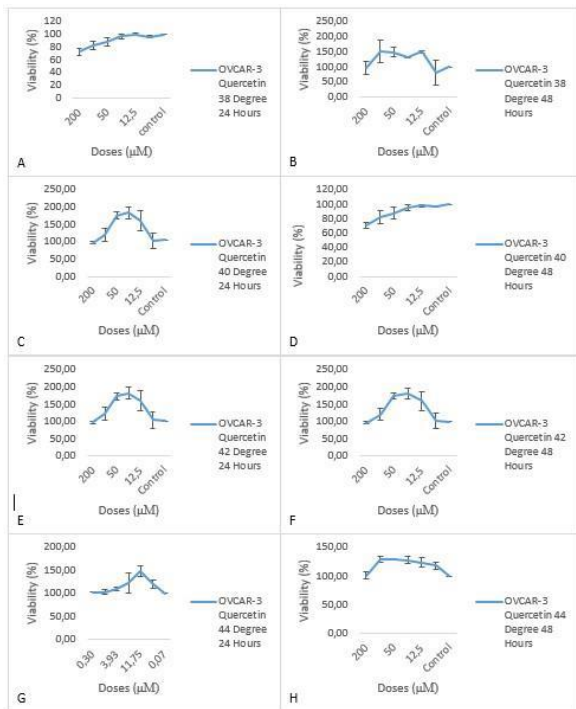


Figure 2. Displays the influence of hyperthermia on cell growth inhibition of OVCAR-3 cells.

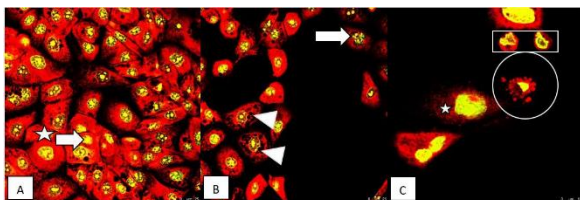


Figure 3. Displays the morphological changes of OVCAR-3 cells.

Figure 4 displays the ultrastructural changes of OVCAR-3 cells

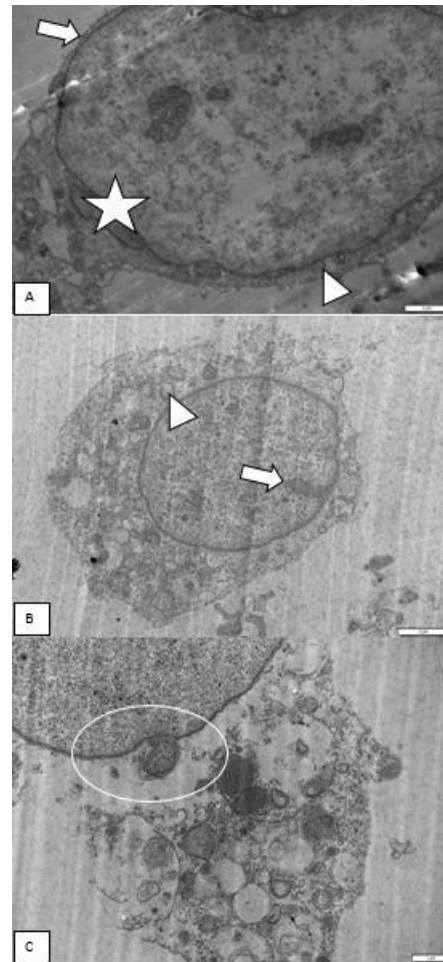


Figure 4. Displays the ultrastructural changes of OVCAR-3 cells

TEM findings imply the excessive mitochondrial dysfunction that is taken as a sign of promoted apoptosis by quercetin application to OVCAR-3 cells. Based on the ultrastructural changes detected on TEM as membrane blebbing, loss of cristae, and chromatin condensation it can be seen that apoptotic cell death is triggered that is irreversible.

Figure 5 displays the apoptotic profile of OVCAR-3 cells.

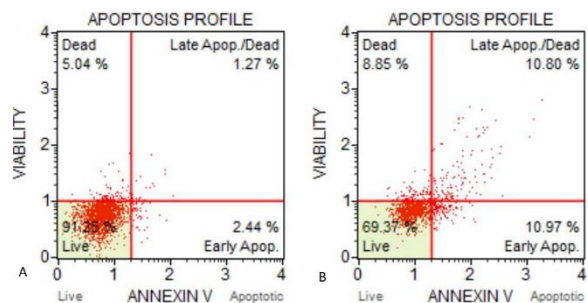


Figure 5. displays the apoptotic profile of OVCAR-3 cells

Figure 6 displays the reactive oxygen species levels of OVCAR-3 cells.

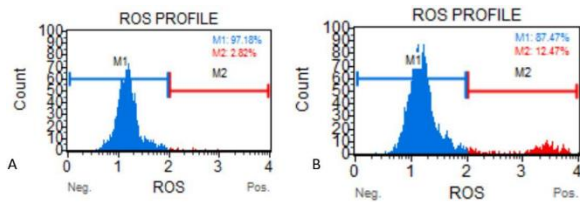


Figure 6. Displays the reactive oxygen species levels of OVCAR-3 cells

DISCUSSION

Ovarian cancer is the most leading cause of death due to gynecological cancers (1). The absence of early symptoms causes the disease diagnosed at an advanced stage (2). High chemoresistance and recurrence rates resulted in low survival rates (4). Pursuit of alternative treatments leads to the use of flavonoids in combination with chemotherapeutics. Flavonoids are capable of inducing selective signaling pathways related to carcinogenesis, but the exact mechanisms of anticancer effects are controversial due to different researches (12).

Quercetin is one of the most studied flavonoids found in diverse foods and drinks of the human diet. It is a natural antioxidant with anti-inflammatory, anti-apoptotic, antioxidant, and anticancer activities (13). It is used in a variety of diseases like cancer, circulatory, and neurodegenerative disorders and also in chronic inflammatory diseases (14). American Cancer Society Guidelines declared that the key lifestyle factor for the prevention of cancer is a diet rich in plant origin compounds, so quercetin could be an attractive candidate for this (15). Its role in the treatment of breast, colon, prostate, ovary, endometrium, liver, brain, colon, and lung cancer has been shown in multiple studies (15). In the promise of this knowledge, we studied the effect of quercetin alone and also with the combination of heat on the OVCAR-3 cell line.

The anticancer effect of quercetin has been classified as long-term and short-term. The short-

term effect acts through the antioxidative and anti-apoptotic pathway by scavenging the free radicals whereby the long-term effect decreases the level of glutamate-stimulating hormones (GSH) (16).

In a study, the anti-tumor activity of quercetin was substantiated by the induction of apoptosis with activation of proteases which are essential in programmed cell death development-caspase-3 and caspase-9 (17).

Quercetin also inhibited the growth of human ovarian carcinoma OVCAR-5 cells (IC₅₀ for growth inhibition=63 μ M; LC₅₀ for cytotoxicity=17 μ M) and A2780S ovarian cancer cells in a dose-dependent manner (18,19). We found the IC₅₀ concentration on OVCAR-3 cells was 122 μ M and exhibited morphological changes on cells after 48 hours of application. The effectiveness of quercetin was also proved by TEM findings of apoptosis with ROS levels analysis and Annexin V test results. Our TEM findings that imply apoptosis in quercetin-treated OVCAR-3 cells are also supported with our ROS levels analysis. Moreover, annexin V results strongly supported our confocal and transmission electron microscopy findings that morphologically and ultrastructurally exert apoptotic sparks.

Our results showed that quercetin induced apoptosis significantly in OVCAR-3 cells by applied IC₅₀ concentration (Figure 5). Similarly Yi et al found the proapoptotic activity of quercetin on OVCAR-3 cells to be $11.99 \pm 2.33\%$ by application of IC₅₀ value of 153 μ M (20). Another study reported statistically significant early apoptotic cell population in wild type 2008 and C13 cells by exposure to 0.5 μ M of curcumin and platinum drugs for 24 and 48 h (21).

The role of quercetin in inducing apoptosis in ovarian cancer cells has been revealed by several studies (22). Gao et al. indicated that quercetin induced apoptosis in ovarian cancer cells via the mitochondrial pathway. It is also reported that it

can inhibit the proliferation of human ovarian cancer cells in a dose-dependent manner (23). Wang et al. showed that quercetin had cytotoxic/anti-proliferative properties against ovarian cancer cells (24).

Another impact of quercetin on ovarian cancer cells is to amplify the efficacy of chemotherapeutic agents (25). Chemotherapeutic drugs, especially cisplatin, play a critical role in the treatment of ovarian cancer. However, resistance to these drugs comes out as the main obstacle during convalesce period. Cytotoxic potential of quercetin in ovarian cancer cells: SCOV-3, EFO27, OVCAR-3, A2780P was wrought and determined a significant increase in the sensitivity to cisplatin and paclitaxel (with IC50 values for OVCAR-3 cells=42 µM; for EFO27 cells=59 µM; for A2780P cells=70 µM; SCOV-3 cells=90 µM). Hence, results from this study revealed that flavonoids could overcome the chemoresistance of ovarian cancer cells to some cytostatics (18).

Cytotoxic effects of quercetin include arresting the cancer cell cycle and promoting the apoptosis pathway in the A431 cell line and cisplatin (CDDP)-resistant (C13 and A431Pt) cells. Moreover, ROS production was also increased in both cell lines (26).

Regional hyperthermia, used for the treatment of OC, caused protein denaturation and irreversible DNA damage. It also increases the antitumor effectivity of the drugs like cisplatin and mitomycin C. Most cancer institutes apply HIPEC with the surgery simultaneously (27).

Despite this, some studies found out no effect of hyperthermia as we did (9). According to our findings, the effect of temperature on the viability of cancer cells is not significant and may vary between applied chemotherapeutics or anticancer agents as well as cell lie characteristics.

We found out that the effect of temperature

increment was insignificant statistically.

As a result, to minimize the side effects and resistance to chemotherapeutics, there is a need to develop innovative drugs which are more effective and tolerable to patients. Apoptosis induction is regarded as a new and promising biochemical target for cancer treatment so there is a need for further and more accurate researches to be confirmed for the usage of quercetin in the treatment of OC. Based on the all experiment results of the manuscript, we can conclude that quercetin has good potential to be a candidate for an alternative agent in cancer therapy and can be offered for further investigations on its deeper mechanisms of action and theranostic capability.

Acknowledgments: We greatly thank Mehtap Kutlu, Prof. for valuable suggestions and writing.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2018; 68: 7-30.
2. Yap TA, Carden CP, Kaye SB. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer. Nat Rev Cancer 2009; 9: 167-81.
3. Bakrin N, Classe JM, Pomel C, Gouy S, Chene G, Glehen O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. J Visc Surg 2014; 151: 347-53.
4. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. Gynecologic Oncology G: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003; 21: 3194-200.
5. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. Nat Rev Cancer 2003;3: 768-80.
6. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. Biochem

- Pharmacol 2006; 71: 1397-421.
7. Batra, P., Sharma, A.K. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *3 Biotech* 2013; 3: 439–59.
 8. Tanigawa, Shunsuke & Fujii, Makoto & Hou, De-Xing. Stabilization of p53 Is Involved in Quercetin-Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis in HepG2 Cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 2008; 72: 797-804.
 9. Sukovas A, Cesna V, Jasukaitiene A, Barauskas G, Nadisauskiene RJ, Dambrauskas Z, Paskauskas S, Gulbinas A. Response of OVCAR-3 Cells to Cisplatin and Hyperthermia: Does Hyperthermia Really Matter? *Anticancer Res* 2017; 37: 5011-18.
 10. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC: Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; 34: 148-54.
 11. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W, Glehen O, Bereder JM: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4052-58.
 12. Hazafa, Abu & Rehman, Khalil-Ur & Jahan, Nazish & Jabeen, Zara. The Role of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells. *Nutrition and Cancer* 2019; 72: 1-12.
 13. Amidi, F., Rashidi, Z., Khosravizadeh, Z., Khodamoradi, K., Talebi, A., Navid, S., & Abbasi, M. Antioxidant effects of quercetin in freeze-thawing process of mouse spermatogonial stem cells. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2019; 8: 7.
 14. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev* 2016; 10: 84-9.
 15. Vafadar A, Shabaninejad Z, Movahedpour A. Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell Biosci* 2020; 10: 32.
 16. Myhrstad MC, Carlsen H, Nordström O, Blomhoff R, Moskaug JØ. Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the gamma-glutamylcysteine synthetase catalytical subunit promoter. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 386-93.
 17. Bądziul, D., Jakubowicz-Gil, J., Paduch, R. Combined treatment with quercetin and imperatorin as a potent strategy for killing HeLa and Hep-2 cells. *Mol Cell Biochem* 2014; 392: 213–27.
 18. Kujawski R, Baraniak J, Ożarowski M, Kujawska M, Borowska M, Kania M. Basic Studies on Chemopreventive Properties of Quercetin and Curcumin and Other Plant-origin Compounds in Ovarian Cancer Cells – A Mini-review. *Alternative & Integrative Medicine* 2017; 6: 2.
 19. Maciejczyk, Adam & Surowiak, Pawel. Quercetin inhibits proliferation and increases sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin and paclitaxel. *Ginekologia polska* 2013; 84: 590-5.
 20. Yi, L., Zongyuan, Y., Cheng, G., Lingyun, Z., Guilian, Y., et al. Quercetin enhances apoptotic effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in ovarian cancer cells through reactive oxygen species (ROS) mediated CCAAT enhancer-binding protein homologous protein (CHOP)-death receptor 5 pathway. *Cancer Sci* 2014; 105:520-27.
 21. Montopoli, M., Ragazzi, E., Frolidi, G., Caparrotta, L. Cell-cycle inhibition and apoptosis induced by curcumin and cisplatin or oxaliplatin in human ovarian carcinoma cells. *Cell Prolif* 2009; 42:195-06.
 22. Parvaresh, A., Razavi, R., Rafie, N., Ghiasvand, R., Pourmasoumi, M., & Miraghajani, M. Quercetin and ovarian cancer: An evaluation based on a systematic review. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2016; 9: 34–40.
 23. Gao, X., Wang, B., Wei, X., Men, K., Zheng, F., Zhou, Y, Guo, G. Anticancer effect and mechanism of polymer micelle-encapsulated quercetin on ovarian cancer. *Nanoscale* 2012; 4: 7021–30.
 24. Wang, Y., Han, A., Chen, E., Singh, R. K., Chichester, C. O., Moore, R. G., Vorsa, N. The cranberry flavonoids PAC DP-9 and quercetin aglycone induce cytotoxicity and cell cycle arrest and increase cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells. *International Journal of Oncology* 2015; 46: 1924–34.
 25. Najafi, Masoud & Tavakol, Shima & Zarrabi, Ali & Ashrafizadeh, Milad. Dual role of quercetin in enhancing the efficacy of cisplatin in chemotherapy and protection against its side effects: a review. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2020; 10: 1-15.
 26. Catanzaro, Daniela & Ragazzi, Eugenio & Vianello, Caterina & Caparrotta, Laura & Montopoli, Monica. Effect of Quercetin on Cell Cycle and Cyclin Expression in Ovarian Carcinoma and Osteosarcoma Cell Lines. *Natural product communications* 2015; 10: 1365-8.
 27. Petrillo M, Zucchetti M, Cianci S, Morosi L, Ronsini C, Colombo A, D'Incalci M, Scambia G, Fagotti A. Pharmacokinetics of cisplatin during open and minimally-invasive secondary cytoreductive surgery plus HIPEC in women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A prospective study. *J. Gynecol. Oncol* 2019; 30: e59.



Tek Bir Merkezde Çocuklarda Malnütrisyon Değerlendirilmesi ve Malnütre Hastalarda Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı

Evaluation of Malnutrition in Children in a Single Center and Prevalence of Celiac Disease in Malnourished Patients

Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU , Eylem SEVİNÇ , Esra EREN , Yasemin ALTUNER TORUN 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kayseri, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı tek bir merkezde malnütrisyonu olan çocuk hastaları değerlendirmek ve malnütrisyonu olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansını tespit etmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2016-Ekim 2017 tarihleri arasında hastanemizde malnütrisyon tanısı alan hastaların tıbbi kayıtları değerlendirildi. Çalışmaya 3 ay ile 18 yaş arasında malnütrisyon tanısı almış 502 çocuk dâhil edildi. Antiendomisyum IgA pozitifliği olan hastaların gastrointestinal endoskopi ve ince bağırsak biyopsileri değerlendirildi.

BULGULAR: Beş yüz iki hastanın 205'i (% 40,8) erkek, 297'si (% 59,2) kızdı ve hastaların yaşları 3 ay ile 18 yıl arasında değişmekteydi. Medyan yaş 5.0 (1.5-11.0) idi. Beş yüz iki hastanın 124'ünde (% 24,7) akut malnütrisyon tespit edildi. Hastaların 138'inde (% 27.5) kronik malnütrisyon, 240'ında (% 47,8) ise kronik malnütrisyonun akut dekompanseasyonu mevcut idi. Malnütre çocuklar arasında, EMA Ig A'nın pozitifliği % 1.99 (10/502) olarak bulunmuşken, biyopsi ile doğrulanan çölyak hastalığının prevalansı % 1.59 (8/502) olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda çölyak hastalığının görülme sıklığı toplum taraması ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Çölyak hastalığının serolojik taraması, ülkemiz gibi malnütrisyon ve çölyak hastalığının prevalansı yüksek olan bölgelerde malnütrisyon tipinden ve derecesinden bağımsız olarak malnütre çocuklarda çalışmanın önemli bir parçasıdır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı; Çocuk; Malnütrisyon; Prevalans

Abstract

INTRODUCTION: The aim of this study is to evaluate pediatric patients with malnutrition in a single center and to determine the prevalence of celiac disease in patients with malnutrition.

METHODS: The medical records of patients who were diagnosed as malnutrition in our hospital between January 2016 and October 2017 were evaluated. A total of 502 children ages between 3 months and 18 years with malnutrition were enrolled in the study. Gastrointestinal endoscopies and small bowel biopsies of the children who had positive EMA Ig A were evaluated.

RESULTS: Two hundred and five (40.8%) of the 502 patients were male and 297 (59.2%) were female, and the ages of the patients varied between 3 months and 18 years. Median age was 5.0 (1.5-11.0) Acute malnutrition was detected in 124 (24.7%) of 502 malnourished patients. 138 (27.5%) patients had chronic malnutrition. 240 (47.8%) of 502 patients had chronic malnutrition with acute decompensation. The positivity of EMA Ig A was found to be 1.99 % (10/502) while the prevalence of biopsy confirmed Celiac disease was 1.59 % (8/502) among malnourished children.

DISCUSSION and CONCLUSION: The incidence of celiac disease in our study was found to be high compared to community screenings. Serological screening of Celiac disease is an essential part of work up in children with all types and independently from the degree of malnutrition in areas with high prevalence of malnutrition and celiac disease like our country.

Keywords: Celiac Disease; Child; Malnutrition; Prevalence

GİRİŞ

Malnütrisyon vücudun fizyolojik ve metabolik dengesini bozan bir veya daha fazla besinin uygun olmayan şekilde alınmasından kaynaklanan klinikopatolojik durumdur. Malnütrisyon gelişmekte olan ülkelerde çocuk ölümlerinin

%54'üyle ilişkili bulunmuştur (1-2). Beş yaş altı çocuklarda nöromotor gelişim geriliklerine sebep olması nedeniyle doğru bir şekilde tedavi edilmeli ve komplikasyonlar önlenmelidir (3).

Malnütrisyonu neden olabilecek çeşitli faktörler arasında; yetersiz alım, yetersiz sindirim, yetersiz

emilim, anatomik kusurlar, artan ihtiyaç ve katabolizmanın artması sayılabilir (3). Çölyak hastalığı da malnütrisyonu neden olabilecek, genetik olarak duyarlı kişilerde gluten içeren tahılların sindirilmesi sonucu ortaya çıkan immün aracılı bir proksimal barsak hastalığıdır (4). Gastrointestinal semptomlar, dermatitis herpetiformis, diş minesini kusurları, osteoporoz, boy kısalığı, puberte tarda, persistan demir eksikliği anemisi ve tip 1 diyabet, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu, selektif immünooglobulin A eksikliği olan asemptomatik bireyler ve birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı olanlar da görülür. Serpilme yetersizliği ve persistan ishali olan çocukların ayırıcı tanısında çölyak hastalığının düşünülmesi önerilmektedir (5). Tanıda anti-doku transglutaminaz antikoru (anti-dTG) ve/veya anti-endomisyum immünooglobulin A'nın (EMA Ig A) önemine rağmen, hastalık tanısı intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofi gibi bağırsak biyopsisi bulguları ile konulur (6).

Ülkemizde sağlıklı okul çocuklarında, yetişkinlerde ve sağlıklı kan donörlerinde çölyak hastalığı görülme sıklığı ile ilgili çeşitli tarama çalışmaları mevcuttur (7-10). Çölyak hastalığı risk grubunda yer alan çocuklarda yapılan taramalardan özellikle boy kısalığı ile ilgili az sayıda çalışma olup (11) malnütrisyon ile yapılmış bir çalışma yoktur.

Çalışmamızın amacı tek bir merkezde malnütrisyonu olan hastaları değerlendirmek ve malnütrisyonu olan hastalarda seropozitif çölyak hastalığı görülme sıklığını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Ocak 2016-Ekim 2017 tarihleri arasında çocuk metabolizma polikliniğe başvurup, ICD-10 koduna göre; E.45: Gelişme geriliği, protein enerji malnütrisyonu sonrası tanısı konulan hastalar değerlendirildi.

Çalışmaya; yaşları 3 ay-18 yaş arasında malnütrisyonu olan toplam 502 çocuk dâhil edildi. Kistik fibrozis, opere duodenal atrezi gibi bilinen kronik tıbbi veya cerrahi bozuklukları olan hastalar, ağır konjenital kalp hastalığı, malignite, yutma güçlüğüne neden olabilecek kronik nörolojik hastalıkları olan hastalar ve serebral palsili hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların persentil değerleri Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu referans değerleri kullanılarak tespit edildi (12). Malnütrisyon değerlendirilmesi için Waterlow sınıflaması kullanıldı. Boya göre ağırlığı % 90'dan az, yaşa göre boyu % 95'in üzerinde olan vakalar akut malnütrisyon olarak kabul edildi. Boya göre ağırlığı % 90 üzerinde, yaşa göre boyu % 95'in altında olanlar kronik malnütrisyon olarak kabul edildi. Boya göre ağırlığı % 90'dan az, yaşa göre boyu % 95'ten az olan vakalar ise kronik malnütrisyonun akut dekompanseasyonu olarak kabul edildi. Boya göre ağırlığı % 90 ile % 80 arasında olanlar hafif, % 80 ile % 70 arası orta ve % 70'in altı olan vakalar akut ağır malnütrisyon olarak tanımlandı (13-14).

Yaş, cinsiyet, diyetin özellikleri, doğum ağırlığı, emzirme süresi, ek besinlerin hazırlanması ve uygulanması, kronik hastalıklar ve ilaçlar, detaylı fizik muayeneler ve antropometrik ölçümler bir forma kaydedildi.

Kan glukozu, serum elektrolitleri, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, ferritin, çinko, vitamin B12 seviyeleri, antiendomisyum antikor seviyeleri, dışkı ve idrar analizleri değerlendirildi.

Ek olarak EMA Ig A pozitif olan çocukların gastrointestinal endoskopi ve ince bağırsak biyopsileri değerlendirildi. Çölyak hastalığı tanısı ESPGAN kriterlerine dayanılarak konuldu (15). Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı (sayı: 2018/39).

İstatiksel değerlendirme "Scientific Package for Social Sciences" (SPSS) programı ile yapıldı.

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini incelemek için histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk normallik testleri kullanıldı. Normal olarak dağıtılan parametreler ortalama \pm SD olarak ifade edildi, anormal dağılıma sahip parametreler medyan (25. persentil-75. persentil) olarak ifade edildi. İki bağımsız ölçüm grubunun oranlarının karşılaştırılması için χ^2 testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Beş yüz iki hastanın 205'i (% 40,8) erkek, 297'si (% 59,2) kızdı. Hastaların yaşları 3 ay 18 yaş arasında değişiyordu. Median yaş 5.0 (1.5-11.0) idi. Yüz kırk sekiz (% 29,5) vaka 1-24 ay arasında, 135 (% 26,9) vaka 2-6 yaş arasında, 74 (% 14,7) vaka 6-10 yaş arasında ve 145 (% 28,9) vaka 10-18 yaş arasında idi.

Malnütrisyonu olan 502 hastanın 124'ünde (% 24,7) akut malnütrisyon saptandı. 124 hastanın 62'si (% 50) hafif, 52'si orta (% 41,9) ve 10'u (% 8,1) ağır akut malnutrisyona sahipti.

138 (% 27,5) hastada kronik malnütrisyon, 43 (% 31,1) hastada hafif, 69 (% 50) orta ve 26 (% 18,9) hastada ağır kronik malnutrisyon tespit edildi. Hastaların 240'ında (% 47,8) akut dekompanseasyonla birlikte kronik malnütrisyon vardı. 86 (% 17,1) hastada anemi, 91 (% 18,1) hastada vitamin B12, 129 (% 25,7) hastada çinko eksikliği vardı. Yaş ve cinsiyet grupları ile malnutrisyon tipleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterildi.

Malnütrisyonu olan çocuklarda EMA Ig A pozitifliği % 1,99 (10/502) idi. Biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalığı prevalansı ise 1 / 62,7 (8/502) (% 1,59) olarak bulundu. EMA Ig A pozitifliği olan on hastadan ikisine ailesel nedenlerle gastrointestinal endoskopi yapılamadı.

Çölyak hastalığı olan 8 hastanın 3'ü (% 37,5) erkek, 5'i (% 62,5) kızdı. Hastaların yaş ortalaması

10 \pm 6.48 idi. EMA Ig A pozitifliği olan sekiz hastadan yedi'sine hastanemizde gastrointestinal endoskopi, sadece bir hastaya Türkiye'de başka bir çocuk gastroenteroloji merkezinde gastrointestinal endoskopi yapıldı.

Çölyak hastalığı olan 8 hastanın 2'sinde (% 25) akut orta derecede malnütrisyon saptandı. Dört (% 50) hastada kronik malnütrisyon ve 2 (% 25) hastada kronik malnütrisyonun akut dekompanseasyonu vardı. Dört hastanın birinde (% 25) hafif, 2'sinde (% 50) orta ve 1 (% 25) hastada ağır kronik malnütrisyon vardı. Altı (% 75) hastada demir eksikliği anemisi, 5 (% 62,5) hastada vitamin B-12 ve 1 (% 12,5) hastada çinko eksikliği vardı. Çölyak hastalığı olan hastaların özellikleri Tablo 3'de gösterildi.

TARTIŞMA

Erken tanı ve tedavi ile çölyak hastalığının düzeldiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Tanınmayan ve tedavi edilemeyen hastalar malnütrisyon, kanama ve siroz gibi geç komplikasyonlar ile ölür (6).

Hastalık prevalansı, farklı ırk ve uluslar arasında değişiklik gösterir. Bildirilen çölyak hastalığı prevalansı Avrupa popülasyonlarında 1/85 ila 1/300 (ortalama 1/100) arasındadır. Ülkemizde bölgesel çalışmalarda çocuklarda % 1, yetişkinlerde ve sağlıklı kan donörlerinde % 0.8-1.3 olarak bulunmuştur (9-12). Ertekin ve ark. (10) pozitif anti-tTG antikörlerine dayalı çölyak hastalığı prevalansının 1: 115 olduğunu, biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansını ise 1: 158 olarak rapor etmiştir. Çalışmamızda çölyak hastalığı görülme sıklığı ülkemizde sağlıklı çocuklarla yapılan toplum taramalarına göre yüksek (1/62,7) bulunmuştur. Bunun nedeni, çalışmamızdaki hastaların çoğunun çölyak hastalığı için birden fazla riske sahip olmasıdır (malnutrisyon, gastrointestinal semptomlar, boy kısalığı ve demir eksikliği anemisi).

Beniwal ve ark. (16) 9-59 ay arası akut ağır malnütrisyonu olan çocukları değerlendirmiş ve

biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansının% 14.42 olduğunu bulmuştur.

Kumar ve ark. (17) ağır akut malnütrisyonu olan 76 hastayı değerlendirmiş ve çölyak hastalığı prevalansını % 13.1 olarak bulmuştur. Ağır akut malnütrisyonun klinik özelliklerinin sıklıkla çölyak hastalığının genel belirtileri ile örtüştüğünü bildirmişlerdir.

Mazahir ve ark. (18) yüksek proteinli diyeteye yanıt vermeyen protein enerji malnütrisyonu olan 42 hastayı değerlendirmiş ve çölyak hastalığı olan 17 hasta (% 40) bulmuştur. Biz de çalışmamızda 10 hastada (% 8.1) ağır akut malnütrisyon tespit ettik. Çölyak hastalığı olan 8 hastanın 2'sinde (% 25) akut orta derece malnütrisyon mevcuttu. Hiçbirinde akut ağır malnütrisyon yoktu.

Aziz ve ark. (19) inatçı diare ve/veya serpilme yetersizliği olan 49 hastanın % 61'inde çölyak hastalığı olduğunu bildirmiştir. Biz de çalışmamızda biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalığı görülme sıklığını malnütrisyonu olan çocuklarda 1 / 62.7 olarak tespit ettik. Prevelanstaki farklılığın nedeni çalışmamızda persistan diare gibi çölyak hastalığını düşündürecek semptomu olan az sayıda hastanın olması ve sadece ağır akut ve kronik malnütrisyon değil de, tüm malnütrisyon gruplarının çalışmamız içerisinde yer alıyor olması olabilir.

Hill ve ark. (20) risk grubu olan 1200 hastada çölyak hastalığı prevalansını 1/57 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada, iki hafta veya daha uzun süren kronik ishalleri hastalar, üç aydır devam eden üç veya daha fazla karın ağrısı olan hastalar, insüline bağımlı tip-1 diyabeti, boy kısalığı (yaşa göre boyu 5. persentilin altında olan ve yaşa göre boy kısalığına neden olabilecek hastalığı olmayan), serpilme yetersizliği (yaşa göre ağırlığın 5. persentilden küçük olması, boya göre ağırlığın 10. persentilden az olması), Down sendromu, tiroidit, anemi, açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği ve ailede kanıtlanmış çölyak hastalığı olan asemptomatik bireyler risk altında kabul edilmiştir. Çalışmamızda ise benzer şekilde risk

grubunu malnütrisyon, gastrointestinal semptomlar, boy kısalığı ve demir eksikliği anemisi oluşturmaktadır.

Beniwal ve ark. yaşa göre boyu ve ağırlığı <-3SD olan hastalarda, yaşa göre boyu ve ağırlığı >-3SD olanlara göre çölyak hastalığı görülme sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (16). Çalışmamızda çölyak hastalığı olan 8 hastanın 2'sinde (% 25) akut orta derece malnütrisyon saptandı. Dört (% 50) hastada kronik malnütrisyon (1'i hafif, 2'si orta ve 1'i ağır) ve 2 (% 25) hastada kronik malnütrisyonun akut dekompanseasyonu mevcut idi. Çalışmamızda malnütrisyon derecesi ile çölyak hastalığı görülme sıklığı arasında bir bağlantı bulunamadı.

Çölyak hastalığının bazal enteropatisi, makro ve mikro besin malabsorpsiyonuna neden olur. Tanımlanan mikro besin eksiklikleri demir, çinko, bakır, folat, Ca, E vitamini, D, B-12 ve B-6 vitaminleridir. Demir eksikliği anemisi, çölyak hastalığının en yaygın ekstraintestinal bulgusu olarak tanımlanmıştır. Çinko eksikliği de sıktır ve büyüme gecikmesi ve bağışıklık değişiklikleri ile ilişkilidir (21). Çalışmamızda çölyak hastalarında 6 (% 75) hastada demir eksikliği anemisi, 5 (% 62.5) hastada vitamin B-12 eksikliği ve 1 hastada (% 12.5) çinko eksikliği tespit edildi. Bizde literatürle benzer şekilde çölyak hastalığında en sık demir eksikliği anemisini tespit ettik.

Dalgıç ve ark. (22) yaşları 6-17 yaş arası 20.190 öğrenciyi çölyak hastalığı açısından doku transglutaminaz IgA ve antiendomisyum antikor bakarak taramış ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansını 1:212 olarak tespit etmiştir. Bu çalışmada doku transglutaminaz IgA ve antiendomisyum antikor birlikte kullanıldığında pozitif prediktif değer %75.9 iken tek başına doku transglutaminaz IgA pozitif prediktif değeri %44.3 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; örneklemin küçük olması, retrospektif olarak malnütrisyonu olan çocuklarda hastane temelli bir çalışma olması ve seronegatif çölyak hastalığını göstermemesidir.

Boy kısalığı temeline dayalı kronik malnutrisyon terimi, toplum çalışmalarında kullanılmak üzere ve toplumdaki kronik malnutrisyon sıklığının tanımlanması için oluşturulmuş bir kavramdır. Öncelikli olarak endokrin nedenler ile iskeletin genetik hastalığı gibi nedenler dışlanmalıdır. Bu nedenle, mevcut sonuçları genelleştirmek için geniş örneklem büyüklüğüne sahip toplum temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda çölyak hastalığı insidansı toplum taramalarına göre yüksek bulunmuştur. Çölyak hastalığının serolojik taraması, ülkemiz gibi malnutrisyon ve çölyak hastalığı prevalansının yüksek olduğu bölgelerde her çeşit malnutrisyon tipinde ve malnutrisyon derecesinden bağımsız olarak oldukça sık görülmektedir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Blössner M, de Onis M. Malnutrition: quantifying the health impact at national and local levels. Geneva, World Health Organization, 2005. (WHO Environmental Burden of Disease Series, No. 12).
- Dündar N, Dündar B. Malnutrisyonlu çocuğun değerlendirilmesi S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006; 13:39-42.
- Altaş B, Kuloğlu Z. Approach to children with malnutrition. Turkish J. Pediatr. Dis. 2011; 5: 54-64.
- Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. Güncel Gastroenteroloji.2011:1-15.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40:1-19.
- Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology 1992; 102: 330-54.
- Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immune chromatographic line immunoassay early diagnosis of celiac disease in Turkish children. Turk J Gastroenterol 2008; 19: 14-21.
- Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 689-91.
- Gursoy S, Guven K, Simsek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. J Clin Gastroenterol 2005; 39:508-11.
- Tatar G, Elsurer R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. Dig Dis Sci 2004; 49: 1479-84.
- Tümer L, Hasanoğlu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms. Pediatrics International 2001; 43: 71-73
- Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. Br Med J 1972; 3: 566-9.
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14.
- Bal S, Özen H. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi. Serdaroğlu MA (editör). Sağlıkta ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi. İstanbul: 2004. p.171-181
- Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child. 1990; 65:909-11.
- Beniwal N, Ameta G, Chahar CK. Celiac Disease in Children with Severe Acute Malnutrition (SAM): A Hospital Based Study. Indian J Pediatr. 2017;84: 339-43.
- Kumar P, Mishra K, Singh P, Rai K. Should we screen children with severe acute malnutrition for celiac disease? Indian Pediatr. 2012; 49:330-1.
- Mazahir I, Rahman MA, Arif MA. Studies on malabsorption in malnourished Pakistani children. Z Naturforsch C. 1988; 43:782-86.
- Aziz S, Muzaffar R, Zafar MN, et al. Celiac disease in children with persistent diarrhea and failure to thrive. J Coll Physicians Surg Pak. 2007; 17:554-7.
- Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. J Pediatr. 2000; 136:86-90.
- Guevara Pacheco G, Chávez Cortés E, Castillo-Durán C. Micronutrient deficiencies and celiac disease in Pediatrics. Arch Argent Pediatr. 2014; 112:457-63.
- Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez

Tablo 1. Malnütrisyon sınıflaması ve cinsiyetlere göre tespit edilme oranları

		Cinsiyet				p	
		Erkek		Kız			
		n	%	n	%		
Malnutrisyon	Akut n:124	Hafif	27	43.5	35	56.5	0.034
		Orta	15	28.8	37	71.2	
		Ağır	7	70	3	30	
	Kronik n:138	Hafif	16	37.2	27	62.8	0.408
		Orta	24	34.7	45	65.3	
		Ağır	11	42.3	15	57.7	
Kronik-akut dekompanseasyon n:240		105	43.7	135	56.3		
Ki-kare test							

Tablo 2. Malnütrisyon sınıflaması ve yaş gruplarına göre tespit edilme oranları

		Yaş Grupları					p	
		0-2 yaş	2-6 yaş	6-10 yaş	10-18 yaş	Total		
Malnutrisyon	Akut n:124	Hafif	19	9	13	21	62	0.099
		Orta	9	9	9	25	52	
		Ağır	2	0	0	8	10	
	Kronik n:138	Hafif	10	13	6	14	43	0.403
		Orta	16	29	6	18	69	
		Ağır	8	5	2	11	26	
Kronik-akut dekompanseasyon n:240		84	70	38	48	240	p<0.05	
Ki-kare test								

Tablo 3. Çölyak Hastalığı Olan Hastaların Klinik Bulguları

Hasta	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Demir eksikliği anemisi	Çinko eksikliği	Vitamin B12 eksikliği	İntestinal semptom	Malnutrisyon	Biyopsi
1	16	Kız	+	-	+	Karın ağrısı	Orta-akut	Marsh 1
2	1	Erkek	-	-	-	İshal	Hafif- kronik	Marsh 3c
3	4	Kız	-	-	+	-	Akut-kronik	Marsh 3a
4	12	Kız	+	-	+	-	Orta-kronik	Marsh 3b
5	13	Kız	+	-	-	-	Ağır-kronik	Marsh 3c
6	17.5	Erkek	+	-	+	Kabızlık Gastrit	Orta-akut	Marsh 3a
7	2.5	Kız	+	+	-	Kusma	Orta-kronik	Marsh 3a
8	14	Erkek	+	-	+	Karın ağrısı	Akut-kronik	Marsh 3a



GSTT-1 ve GSTM-1 Gen Delesyonlarının Mide Kanseri Gelişim Riski Üzerine Etkisi The Effect of GSTT-1 and GSTM-1 Gene Deletions on Gastric Cancer Development Risk

Sönmez OCAK , Ömer Faruk BÜK 

Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Samsun - Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Mide kanseri tüm dünyada en sık görülen kanserlerden olup erken tespiti ve risk faktörlerinin kontrolü en etkin korunma yöntemi olmaktadır. Değişik genlerin spesifik varyant alellerine bağlı genetik yatkınlık çevresel maruziyetin etkisini modifiye edebilmektedir. Bu çalışmada GSTT-1 ve GSTM-1 gen delesyonlarının mide kanseri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğine Mide Adenokanseri tanısı alan 61 hasta vaka grubu olarak, endoskopi ünitesine üst Gastrointestinal sistem endoskopisi yaptırmak için başvuran 61 hasta kontrol grubu olmak üzere toplamda 122 hasta dahil edildi. Vaka ve kontrol grubuna ait parafin doku örneklerinden sıvı DNA izole edildi. Sıvı formdaki DNA'lardan PCR yapılarak GSTT-1 ve GSTM-1 gen delesyonu durumuna bakıldı.

BULGULAR: Vaka grubunda tümöral ve normal dokuların GSTT-1 ve GSTM-1 gen delesyonu durumuna göre karşılaştırılmasında anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Vaka grubu tümöral ve normal dokularının GSTT-1 ve GSTM-1 gen delesyonu durumu ile kontrol grubu GSTT-1 ve GSTM-1 gen delesyonu durumu arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada GSTT-1 gen delesyonu ya da GSTM-1 gen delesyonu ile mide kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Gen delesyonu, GSTT-1, GSTM-1

Abstract

INTRODUCTION: Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide, and early detection and controlling risk factors are best effective preventative methods. Genetic susceptibility due to specific variant alleles of different genes can modify the effect of environmental exposure. In this paper effects of GSTT-1 and GSTM-1 gene deletions on gastric cancer were evaluated.

METHODS: One-hundred and twenty-two patients were included the study. Sixty-one patients those were treated in Ankara University Department of General Surgery and included in case group, 61 patients those were performed upper gastrointestinal system endoscopy included in control group. Liquid DNA was isolated from paraffin blocks and GSTT-1 and GSTM-1 gene deletions were evaluated in both groups.

RESULTS: There were no significant difference between normal and tumor tissue in the case group in terms of GSTT-1 and GSTM-1 deletions. Also in comparison of GSTT-1 and GSTM-1 gene deletion status, there were no significant difference between control group and case group.

DISCUSSION and CONCLUSION: In this study, no relationship was found between GSTT-1 or GSTM-1 gene deletions and gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer, gene deletion, GSTT-1, GSTM-1

GİRİŞ

Mide kanseri dünyada en sık görülen gastrointestinal sistem kanserlerinden biridir (1,2). Düşük survi oranları göz önüne alındığında mide kanseri risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi önem arz etmektedir. Mide kanserinin gelişiminde çevresel faktörlerin yanında genetik faktörlerin de rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir (3-8).

Glutatyon S transferaz gen ailesi çevresel

karsinojenlere karşı hücrelerin korunmasında rol oynamaktadır (9,10). GSTT1 ve GSTM1 gen delesyonlarının mide kanseri gelişimi arasındaki ilişki bazı çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte literatürde çelişkili veriler mevcuttur (11-15). Bu çalışmada mide kanseri olgularının tümör dokusu, tümör olmayan mide dokusu ve sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden alınan mide dokusu örneklerindeki GST gen delesyon durumu araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Ankara 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 19 Ekim 2009 tarih ve 02-03 Sayılı onayı ile yapılmıştır. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 2008- Ocak 2010 tarihleri arasında mide adenokarsinomu tanısı ile ameliyat edilen 61 hasta (Vaka grubu) ile dispeptik şikayetler nedeniyle yine aynı kliniğin endoskopi ünitesinde üst gis endoskopisi yapılan 61 hasta kontrol grubu olmak üzere toplam 122 hasta dahil edildi. Tüm olgulardan aydınlatılmış onam formları alındı ve çalışmaya katılan hastalara anket formu dolduruldu.

DNA İzolasyonu

Tümör DNA'sını elde etmek için rezeksiyon materyalinden rutin inceleme için hazırlanmış olan tümörlü parafin bloklardan 10 µ kalınlığında parafin kesitler alındı. İşaretlenen boyalı preparatlara denk gelen boyasız kesitlerin deparafinizasyonu sonrasında mikroskop altında tümör diseksiyonu yapıldı. Takiben diseksiyon materyali DNA ekstraksiyonunun gerçekleşeceği DNA ekstraksiyon buffer içine alındı. Ekstraksiyon buffer daha önce tanımlanan şekilde hazırlandı. Bloкта az sayıda tümör hücresi bulunması durumunda ise lazer mikrodiseksiyon ile elde edilen hücrelerden 'QIAamp DNA FFPE T tissue kit (Qiagen) ile DNA ekstraksiyonu gerçekleştirildi. Yukarıda tanımlanan yöntemler ile mide tümörlü hastaların rezeksiyon materyallerindeki tümörsüz sahadan alınan örneklerden ve kontrol grubundan alınan örneklerden DNA ekstrasyonu yapıldı.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Bu çalışmada PCR tekniği ile GSTT1 ve GSTM1 gen delesyonları için seçilen bölgenin amplifikasyonu gerçekleştirildi. GSTT1 ve GSTM 1 gen delesyonlarının belirlenmesi için yapılan polimeraz zincir reaksiyonlarında son konantrasyonları 10pmol/µl olacak şekilde primerler kullanıldı. GSTT1 geninin delesyonunu

göstermek amacı ile yapılan PCR tekniği için amplifikasyonda forward 5' TCCTACTGGTCCTCACATCT - 3 reverse: 5'-GTGTGGCAGCATAAGCAGGACT-3' primer çiftleri kullanıldı. GSTM1 geninin delesyonunu göstermek amacı ile de forward: 5'-GAA GGT GGC CTC CTC CTT GG-3' reverse: 5'-AATTCTGGATTGTAGCAGAT-3' primer çiftleri kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 23.0 paket program kullanıldı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-t testi kullanıldı. Tümör dokusu ve sağlıklı dokulardaki GSTT1 ve GSTM dağılımları arasındaki farkın saptanması için Mc-Nemar testi kullanıldı. Tüm testler için p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Olguların klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Adenokanser tanısı alan hastalarda tümörlü dokular ile normal dokular arasında GSTT1 ve GSTM1 delesyonları açısından bir fark saptanmadı (p=1.00, p=1.00). Vaka grubunun tümörlü dokuları ile kontrol grubunun dokuları karşılaştırıldığında GSTT1 ve GSTM1 delesyonu açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0.823 ve p=0.856). Vaka grubunun normal dokuları ile kontrol grubu dokuları arasında GSTT1 ve GSTM1 delesyonu açısından anlamlı fark bulunamadı (p=1.00 ve p=1.00). Vaka ve kontrol grubundaki hastalar cinsiyet açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde GSTT1 ve GSTM1 delesyonları açısından anlamlı fark saptanmadı. Sigara kullanımı ile GSTT1 ve GSTM1 delesyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.975). (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda GSTT1 ya GSTM1 gen delesyonları ile mide kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. GST gen delesyonu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda analizler periferik kan örnekleri alınarak yapılmıştır (13-15). Diğer

çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada genetik analizler mide dokusundan yapılmıştır. Ayrıca genetik polimorfizmin yanı sıra yaşam tarzı, beslenme alışkanlığı ve sigara kullanma gibi faktörler de analiz edilmiştir. Torre ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde periferik kan örneklerinden yapılan analizde GSTM1 delesyonu ile mide kanseri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine bu çalışmada sigara kullanan hastaların GSTM1 eksikliğinin mide kanseri riskinin yaklaşık 3 kat arttığı bildirilmiştir (16). Ricerio ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizde GSTM1 ve mide kanseri arasında Asya ve Avrasya popülasyonunda pozitif korelasyon saptanırken, Avrupa ve Amerika popülasyonunda korelasyon saptanmamıştır (17). Bu meta-analiz etnik faktörlerin de mide kanseri gelişimi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Tamer ve arkadaşları GSTM1 delesyonunun mide kanseri riskini arttırdığını ileri sürmüşlerdir (18). Bizim çalışmamızda GSTM1 delesyonu ile mide kanseri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

GSTT1 delesyonu ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Uzakdoğu ülkelerinden yapılan bazı çalışmalarda GSTT1 delesyonunun mide kanseri gelişiminde rol oynamadığı bildirilmiş iken karşıt görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur (19-22). Tamer ve arkadaşları iki farklı bölgeden hastaların dahil edildiği çalışmasında GSTT1 delesyonu ile mide kanseri arasında ilişki gösterememiştir (18). Bizim çalışmamızda GSTT1'in mide kanseri gelişimi üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalar arasındaki bu çelişkili sonuçlar bölgesel ve etnik faktörlerin gen delesyonları ve kanser gelişimi üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda mide kanseri ile kahve tüketimi arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup bu bulgu literatür verileri ile de uyumludur (23,24). Ancak fazla sayıda hasta içeren popülasyon bazı çalışmalarda kahve tüketiminin mide kanseri riskini arttırmadığı bildirilmiştir (25,26).

Çalışmamızın belirtilmesi gereken birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak çalışmamızda denek sayısı görece olarak az olup daha yüksek olgu sayısı içeren çalışmalar istatistiksel olarak farklılık gösterebilir. Ayrıca tümör yerleşim yeri, tümörün derecesi ve evresi ile gen delesyonları arasındaki ilişki çalışılmamış olup çalışmanın limitasyonları olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Bulgularımız GSTT1 ve GSTM1 gen delesyonlarının mide kanseri üzerine etkili olmadığını göstermektedir. Benzer çalışmalarda gen delesyonu özellikle sigara içimi ile değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmalar arası farklılıklar etnik ve coğrafik değişikliklerin mide kanseri gelişiminde etkili olması nedeniyle olabilir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016 Nov 26;388(10060):2654-2664.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
3. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, Kuester D, Wex T, Malfertheiner P. H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. Dig Dis Sci. 2010; 55: 3124-31.
4. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. Lancet Oncol 2015; 16: e60-70.
5. Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold J, ve ark. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 ;4(3):262-75.
6. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, ve ark. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control

- and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(4):312-27.
7. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, ve ark. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008 ;19(7):689-701.
 8. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, ve ark. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2867-73.
 9. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1995;30(6):445-600.
 10. de Bruin WC, Wagenmans MJ, Peters WH. Expression of glutathione S-transferase alpha, P1-1 and T1-1 in the human gastrointestinal tract. *Jpn J Cancer Res.* 2000 ;91(3):310-6.
 11. García-González MA, Quintero E, Bujanda L, Nicolás D, Benito R, Strunk M, ve ark. Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms to gastric cancer susceptibility and phenotype. *Mutagenesis.* 2012 ;27(6):771-7.
 12. Boccia S, Sayed-Tabatabaei FA, Persiani R, Gianfagna F, Rauseri S, Arzani D, ve ark. Polymorphisms in metabolic genes, their combination and interaction with tobacco smoke and alcohol consumption and risk of gastric cancer: a case-control study in an Italian population. *BMC Cancer.* 2007;7:206.
 13. Chen B, Cao L, Zhou Y, Yang P, Wan HW, Jia GQ, ve ark. Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) gene polymorphism and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Dig Dis Sci.* 2010 ;55(7):1831-8.
 14. Masoudi M, Saadat I, Omidvari S, Saadat M. Genetic polymorphisms of GSTO2, GSTM1, and GSTT1 and risk of gastric cancer. *Mol Biol Rep.* 2009;36(4):781-4.
 15. Piao JM, Shin MH, Kweon SS, Kim HN, Choi JS, Bae WK, ve ark. Glutathione-S-transferase (GSTM1, GSTT1) and the risk of gastrointestinal cancer in a Korean population. *World J Gastroenterol.* 2009;15(45):5716-21.
 16. La Torre G, Boccia S, Ricciardi G. Glutathione S-transferase M1 status and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Lett.* 2005 ;217(1):53-60
 17. Ribeiro RX, Nascimento CILL, Silva AMTC. GENOTYPE ASSOCIATION GSTM1 NULL AND GASTRIC CANCER: EVIDENCE-BASED META-ANALYSIS. *Arq Gastroenterol.* 2017 ;54(2):101-108.
 18. Tamer L, Ateş NA, Ateş C, Ercan B, Elipek T, Yildirim H, ve ark. Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genetic polymorphisms, cigarette smoking and gastric cancer risk. *Cell Biochem Funct.* 2005; 23(4):267-72.
 19. Chen ZH, Xian JF, Luo LP. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and gastric cancer risk, and their interactions with environmental factors. *Genet Mol Res.* 2017 ;16(1).
 20. Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Charvat H, Sawada ve ark. JPHC Study Group. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: A nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. *Int J Cancer.* 2016 ;139(4):759-68.
 21. Li XM, Yu XW, Yuan Y, Pu MZ, Zhang HX, Wang KJ, ve ark. Glutathione S-transferase P1, gene-gene interaction, and lung cancer susceptibility in the Chinese population: An updated meta-analysis and review. *J Cancer Res Ther.* 2015 ;11(3):565-70.
 22. Zeng Y, Bai J, Deng LC, Xie YP, Zhao F, Huang Y. Association of the Glutathione S-transferase T1 Null Genotype with Risk of Gastric Cancer: a Meta-analysis in Asian Populations. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(3):1141-8.
 23. Deng W, Yang H, Wang J, Cai J, Bai Z, Song J, et al. Coffee consumption and the risk of incident gastric cancer--A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Cancer.* 2016;68(1):40-7.
 24. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Coffee consumption and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer.* 2006 ;119(9):2186-9.
 25. Kim H, Keum N, Giovannucci EL, Fuchs CS, Bao Y. Garlic intake and gastric cancer risk: Results from two large prospective US cohort studies. *Int J Cancer.* 2018;143(5):1047-1053.
 26. Parra-Lara LG, Mendoza-Urbano DM, Bravo JC, Salamanca CH, Zambrano AR. Coffee Consumption, Antioxidant Properties and Stomach Cancer. *Preprints* 2020, 2020050280

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Vaka	Kontrol	P değeri
Yaş (ortalama±SS)	60.46 ±10.2	41.79 ±13.5	p<0.01
Cinsiyet			
Erkek	42 (%68.9)	25 (%41)	p<0.01
Kadın	19 (%31.1)	36 (%59)	
Sigara			
İçiyor	26 (%42.6)	33 (%54.1)	p<0.162
İçmiyor	26 (%42.6)	16 (%26.2)	
Ex-smoker	9 (%14.8)	12 (%19.7)	
Alkol			
Yok	33 (%54.1)	35 (%57.4)	*
Nadiren	22 (%36.1)	25 (%41)	
Haftada bir	5 (%8.2)	0 (%0)	
Sık	1 (%1.6)	1 (%1.6)	
Tütsülenmiş gıda			
Yok	3 (%4.9)	4 (%6.6)	p=0.240
Nadiren	39 (%63.9)	46 (%75.4)	
Sık	19 (%31.1)	11 (%18)	
Kahve			
Yok	26 (%42.6)	21 (%34.4)	P<0.01
Nadiren	13 (%21.3)	31 (%50.8)	
Sık	22 (%36.1)	9 (%14.8)	
Çay			
Yok	4 (%6.6)	1 (%1.6)	*
Nadiren	1 (%1.6)	2 (%3.3)	
Sık	56 (%91.8)	58 (%95.1)	

Tablo 2. Çalışma gruplarındaki GSTT1 ve GSTM1 delesyonları

	Normal doku (Vaka grubu)	Tümör Dokusu (Vaka grubu)
GSTT1 delesyonu (n)		
Var	12	13
Yok	49	48
Toplam	61	61
GSTM1 delesyonu (n)		
Var	29	30
Yok	32	31
Toplam	61	61
	Normal doku (Kontrol grubu)	Tümör Dokusu (Vaka grubu)
GSTT1 delesyonu (n)		
Var	12	13
Yok	49	48
Toplam	61	61
GSTM1 delesyonu (n)		
Var	29	31
Yok	32	30
Toplam	61	61
	Normal doku (Kontrol Grubu)	Normal doku (Vaka grubu)
GSTT1 delesyonu (n)		
Var	12	12
Yok	49	49
Toplam	61	61
GSTM1 delesyonu (n)		
Var	29	30
Yok	32	31
Toplam	61	61



Atipik Yerleşimli Trombozlar ile 40 Yaş Altı Erişkin Hastalardaki Tipik Yerleşimli Trombozlarda Etiyolojik Faktörler

Evaluation Of the Etiological Factors of Atypically Located Thrombosis and Typical Thrombosis In Adults Under 40 Years of Age

Ferhat BİNGÖL¹, İhsan SOLMAZ¹, Mehmet Orhan AYYILDIZ²

¹ Sağlık bilimleri üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Yerleşim yerine göre semptomlar oluşturan, antikoagülan ve prokoagülan dengenin kalıtsal veya edinsel nedenlerle bozulması ile ortaya çıkan trombozlar, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada atipik yerleşimli ve genç (40 yaş ve altı) tromboz tanılı hastalarda etiyolojik risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Retrospektif yapılan çalışmamızda; 40 yaşın altındaki hastalarda görülen tipik yerleşimli trombozlar ve herhangi bir yaşta atipik lokalizasyonlu trombozu bulunan hastalar seçildi. Atipik trombozlu hastalarda öne çıkan etiyolojik risk faktörleri kalıtsal ve edinsel nedenler açısından tarandı. Trombozların lokalizasyonlarına göre öne çıkan risk faktörleri araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza 32'si kadın (yaş ort:34.78±14.34) 18'i erkek (yaş ort:36±12.41) olmak üzere 50 hasta (yaş ort:35.22±13.56) dahil edildi. Hastaların 12'si (%24) 40 yaş üstü, 38'i (%76) 40 yaş altı idi. Hastaların 7'sinde (%14) oral kontraseptif (OKS) kullanımına bağlı, 6'sında (%12) cerrahi sonrası, 1'inde (%2) gebelik esnasında, 1'inde (%2) immobilizasyon nedeniyle, 2'sinde (%4) hipertansiyona sekonder tromboz saptandı. MTHFR C677T, 8 (%16) hastada homozigot, 4 (%8) hastada heterozigot saptandı. MTHFR A1298C, 8 (%16) hastada homozigot, 12 (%24) hastada heterozigot ve MTHFR A1298C/C677T heterozigot birlikteliği 6 (%12) hastada saptandı. Hastalardan 7'sinde (%14) esansiyel trombositoz ve bu hastaların 4'ünde (%8) JAK2 mutasyonu saptandı. Malignite öyküsü 1 (%2), talasemi majör 1 (%2) ve SLE 1 (%2) hastada saptandı. Fak-V leiden mutasyonu 3 (%6), Protein-S eksikliği 1 (%2), Antitrombin III eksikliği 2 (%4) hastada saptandı. Protrombin gen mutasyonu 2 (%4) hastada heterozigot olarak tespit edildi. Lupus antikoagülanı 2 (%4) hastada, fibrinojen düzeyi 1 (%2) hastada yüksek saptandı. PAI-1 (4G/5G) gen polimorfizmi 5 (%10) hastada saptandı. Tanı alan hastaların 31'inde (%62) kalıtsal ve edinsel risk faktörleri bir arada saptandı. Hastaların 6'sında (%12) herhangi bir kalıtsal veya edinsel risk faktörü saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Atipik yerleşimli trombozlar ve 40 yaş altı erişkin hastalarda görülen tipik trombozlar kalıtsal ve edinsel etiyolojik risk faktörlerinin bir arada saptanabildiği kompleks patolojik bir hastalıktır. Abdominal bölge trombozlarında etiyolojik faktör olarak myeloproliferatif

Abstract

INTRODUCTION: Thrombosis, which causes symptoms depending on the location, and the deterioration of anticoagulant and procoagulant balance due to hereditary or acquired reasons, is an important cause of morbidity and mortality. In this study, we aimed to determine the etiological risk factors in patients with atypical localization and young (40 years and younger) patients diagnosed with thrombosis.

METHODS: In our retrospective study; All thrombosis seen in patients younger than 40 years and patients with atypical localized thrombosis at any age were selected. The prominent etiological risk factors in patients with atypical thrombosis were screened in terms of hereditary and acquired causes. Prominent risk factors according to the localization of thrombosis were investigated.

RESULTS: Fifty patients (mean age: 35.22 ± 13.56), 32 of whom were female (mean age: 34.78 ± 14.34) and 18 male (mean age: 36 ± 12.41), were included in our study. Twelve (24%) of the patients were above 40 years old and 38 (76%) were below 40 years old. In 7 of the patients (14%) due to the use of oral contraceptives (OCS), 6 (12%) after surgery, 1 (2%) during pregnancy, 1 (2%) due to immobilization, 2 (4%), thrombosis secondary to hypertension was detected. MTHFR C677T was found to be homozygous in 8 (16%) patients and heterozygous in 4 (8%) patients. MTHFR A1298C was homozygous in 8 (16%) patients, heterozygous in 12 (24%) patients, and MTHFR A1298C / C677T heterozygous association was detected in 6 (12%) patients. Essential thrombocytosis was found in 7 (14%) of the patients and JAK2 mutation was found in 4 (8%) of these patients. A history of malignancy was detected in 1 (2%), thalassemia major 1 (2%) and SLE 1 (2%). Fak-V leiden mutation was detected in 3 (6%) patients, Protein-S deficiency in 1 (2%), and Antithrombin III deficiency in 2 (4%) patients. Prothrombin gene mutation was detected as heterozygous in 2 (4%) patients. The lupus anticoagulant was found to be high in 2 (4%) patients, and the fibrinogen level in 1 (2%) patient. PAI-1 (4G / 5G) gene polymorphism was detected in 5 (10%) patients. Hereditary and acquired risk factors were found together in 31 (62%) of the patients diagnosed. No hereditary or acquired risk factor was found in 6 (12%) of the patients.

hastalıkların değerlendirilmesi gerektiği ve kadınlarda OKS kullanımının altta yatan kalıtsal risk faktörlerinin varlığında tromboz riskini arttırdığı görüldü. Gebelik, lohusalık, OKS kullanımı gibi nedenlerden ötürü kadın cinsiyette daha fazla tromboz görüldüğü saptandı.

Anahtar Kelimeler: Atipik tromboz, trombofili, MTHFR, sekonder tromboz, kalıtsal ve edinsel etyoloji

DISCUSSION and CONCLUSION: Atypical thrombosis and typical thrombosis seen in adults under 40 years of age is a complex pathological disease in which hereditary and acquired etiological risk factors can be determined together. It was observed that myeloproliferative diseases should be evaluated as an etiological factor in abdominal thrombosis and oral contraceptives (OCS) use in women increases the risk of thrombosis in the presence of underlying hereditary risk factors. It was found that female gender had more thrombosis due to reasons such as pregnancy, puerperium, and OCS use.

Keywords: Atypical thrombosis, thrombophilia, MTHFR, secondary thrombosis, hereditary and acquired etiology

GİRİŞ

Trombofili (Thrombo-philia: trombozu sevme) tromboza eğilim oluşturan tabloları tanımlamakta kullanılan bir terimdir. Tromboz gelişimi multifaktöriyeldir (1). Çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (1,2). Tromboz multifaktöryel bir durumdur, tromboz, karmaşık bir patofizyolojik mekanizma yoluyla endojen antikoagülasyon ve hemostazda bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Tarihsel olarak, üç ortak faktör tromboza yatkınlık yaratır: 1- damar duvarının endotelial tabakasında hasar; 2-hiperkoagülabilité ve 3- arteriyel veya venöz kan stazı. Bu üç faktör, "Virchow triadi" adıyla bilinir (3).

Tromboz toplumda sık görülen hastalık olup, önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Erişkinlerde insidansı yaklaşık %1 iken, çocuklarda bu oran yılda 1/100.000 olarak belirtilmiştir (1). Tromboz etyolojisi karmaşık olup genelde birden fazla faktörü içerir. Genellikle herediter ve edinsel risk faktörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkar (1,2). Edinsel faktörler; cerrahi müdahale, obezite, cinsiyet, uzun süre hareketsiz kalmak, maligniteler, travma, nefrotik sendrom, myeloproliferatif hastalıklar, PNH, konjestif kalp yetmezliği, östrojen kullanımı, hamilelik ve lohusalık gibi doğrudan risk faktörleriyle bağlantılı ve yaşla artan bir insidans gösterir (1,4).

Genetik hiperkoagulopatiden genç yaşta

trombozu olanlarda, ailesinde trombofili öyküsü olup, spontan, birden fazla ya da atipik bölgelerde trombozu olanlarda şüphelenmelidir. Genetik olarak hiperkoagulopatisi olanlarda çoğunlukla trombotik olaylar 45'li yaşlardan önce ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar kişilerde genetik hiperkoagulopati olsa da çoğunlukla kolaylaştırıcı bir durum olmadan tromboz meydana gelmemektedir. (5)

Kalıtsal trombofili nedenlerini genetik olarak taşıyan bireylerde tromboz riski artmakla birlikte yaşam boyu hiç trombotik atak geçirmemeleri de mümkündür. Bu durum, tek başına kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, tromboz meydana gelmesinde bazı edinsel faktörlerin katkısı olduğunu da göstermektedir. Kalıtsal trombofili tanısı için yapılacak testler oldukça zahmetlidir, pahalıdır ve uygun testler kullanılmazsa yanıltıcı sonuçlar elde edilebileceğinden titizlikle seçilmelidir.

Tromboz için en sık görülen kalıtsal risk faktörleri olan faktör V Leiden ve protrombin G20210A gen mutasyonu venöz tromboembolizm açısından yüksek risk taşırlar. Bu trombofili nedenleri, tekrarlayan venöz tromboemboli ataklarını artırmaktadır. Geriye kalan olguların çoğunda trombofili nedeni; protein C, protein S ve antitrombin-III eksikliğidir. Diğer nedenler; Hiperhomosisteinemi: Sistatyonin-beta sentetaz, metiyonin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktazın kalıtsal eksikliği Heparin kofaktör II eksikliği Plazminojen eksikliği

Disfibrinojenemiler Faktör XII eksikliği Faktör VIII koagülan aktivitesinde artış (1,6-8).

Çalışmamızda amacımız, atipik trombozlu hastalarda etyolojik risk faktörlerini belirlemek, tromboz yerleşim yerine göre öne çıkan etyolojik risk faktörlerini sınıflamak, birden fazla risk faktörü olan hastaları tekrarlayan trombozlar açısından uyarmak.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında Dicle üniversitesi tıp fakültesi hastanesi hematoloji polikliniğine, tromboz tanısı almış ve etyolojik faktörler açısından konsülte edilmiş hastalar ile iç hastalıkları birimimizde kliniklerde takip edilen atipik yerleşimli ve genç yaşta (40 yaş ve altı) tromboz tanısı almış 50 (32K/18E) olgunun retrospektif analizi yapılmıştır. Çalışmaya dışlama kriteri olarak 16 yaş altı hastalar dahil edilmedi. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna başvuru yapılarak onay alınmıştır (proje numarası:362 onay tarihi:04.11.2015). Hastaların hastane kayıt sisteminden dosyalarına ve iletişim adreslerine ulaşıldı. Çalışmaya alınan hastaların tanıları genellikle görüntüleme yöntemleri ile konulmuştu. Serebral-sinüs ven trombozlu ve iskemik inme için; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), BT anjiyografi ve MR anjiyografi, derin ven trombozlu hastalar için; doppler ultrasonografi ile, Pulmoner tromboemboli hastaları; ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, torax tomografisi ve BT pulmoner anjiyografi ile, Portal, hepatik, splenik, mezenter, vena cava inferior trombozlu hastalar; hepatik doppler ultrasonografi, batın tomografi, BT anjiyografi ve MR görüntülemesi ile juguler ven tromboz; doppler ultrasonografi ile üst extremité ven trombozu; doppler ultrasonografi ile retinal ven trombozlu hastalar için; göz dibi muayenesi ve FFA (ffa fundus fluorescein angiography) yöntemleri kullanılarak tanı konulmuştu. Tromboz etyolojisini saptamak için iletişime geçilen hastalardan tanı anında yaşı, cinsiyet,

meslek, şikayetleri ek hastalık olup olmadığı, cerrahi operasyon öyküsü, ailede tromboz öyküsü, travma, immobilité, kanser öyküsü, sigara öyküsü, kadın hastalardan tekrarlayan düşük öyküsü, tanı esnasında gebelik öyküsü, oral kontraseptif kullanımı ve hipertansiyon, diyabet tanılarının olup olmadığı sorgulandı. Tanı anındaki ve kontrollerdeki ailesel ve edinsel trombofili açısından çalışılan; antitrombinIII, protein C, protein S, Aktive Protein C Rezistansı, faktör V leiden mutasyonu, Protrombin gen mutasyonu, PAİ-1 gen mutasyonu, JAK2 mutasyonu, PNH klonu, , lupus antikoagülanı, antikardiolipin IgM-IgG, hemogram, fibrinojen, d-dimer düzeyleri hastaların hastane kayıt sistemindeki dosyalarından incelendi.

İstatistik

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) Windows 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin frekans tabloları oluşturuldu. Sonuçlar ortalama \pm SD ve yüzde (%) olarak verildi. Tanı gruplarına göre sayısal değişkenlerin ortalama olarak farklı olup olmadığı ANOVA testi ile test edildi. Kategorik değişkenler için de Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 32'si kadın (%64) ve 18'i erkek (%36) 50 hasta dahil edilmiştir. Kadınların yaş ortalaması; 34.7 ± 14.34 , erkeklerin yaş ortalaması; 36 ± 12.41 , tüm hastaların yaş ortalaması; 35.22 ± 13.56 ve kadın erkek oranı K/E: 1.7/1 bulundu. Çalışmaya alınan hastalardan 12'si (%24) 40 yaş üstü ve 38'si (%76) 40 yaş altı saptandı. 40 yaş üstü hastalardan 5'i (%10) erkek, 7'si (%14) kadın, 40 yaş altı hastalardan 13'ü (%26) erkek, 25'i (%50) kadın olarak saptandı (Tablo 1).

Hastaların tanıları incelendiğinde; Abdominal trombozlar % 36 (11K/7E) [Portal ven trombozu

%14 (4K/3E), hepatik ven trombozu % 10 (3K/2E), mezenter ven trombozu % 4 (2K), portal-mezenter ven trombozu % 4 (1K/1E), vena cava inferior trombozu % 2 (1K), splenik ven trombozu % 2 (1K)], derin ven tromboz % 20 (8K/2E), pulmoner tromboemboli % 8 (4 K), iskemik inme % 10 (2K/3E), sinüs ven trombozu % 8 (3K/1), retinal ven trombozu ve iskemik inme % 4 (1K/1E), üst extremitte venöz trombozu % 2 (1E), juguler ven trombozu % 2 (1K), retinal ven trombozu % 10 (3K/2E) olarak saptandı (Tablo 2).

Etyolojik Risk Faktörleri incelendiğinde; Tromboz tanılı hastalardan kadın hastaların 7'sinde (%22) OKS kullanımı sonrası tromboz gelişmişti. Cerrahi sonrası 6 (%12) hastada, gebelik esnasında 1 (%2) hastada, immobilizasyon nedeniyle 1 (%2) hastada tromboz saptandı. 2 (%4) hastada hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Hastaların 7'sinde (%14) esansiyel trombositoz saptandı ve bu hastaların 4'ünde (%8) JAK2 mutasyonu eşlik ediyordu.

Hastaların 1'inde (%2) malignite öyküsü, 1'inde (%2) talasemi major, 1'inde (%2) SLE tanısı saptandı.

Faktör-V leiden mutasyonu 3 (%6) hastada, protein-S eksikliği 1 (%2) hastada Antitrombin III eksikliği 2 (%4) hastada saptandı, Protrombin gen mutasyonu 2 (%4) hastada heterozigot saptandı.

Lupus antikoagülanı ve antifosfolpid antikorları 2'sher (%4) hastada, fibrinojen 1 (%2) hastada yüksek saptandı. MTHFR C677T, 8 (%16) hastada homozigot, 4 (%8) hastada heterozigot saptandı. MTHFR A1298C, 8 (%16) hastada homozigot, 12 (%24) hastada heterozigot ve MTHFR A1298C/C677T heterozigot birlikteliği 6 (%12) hastada saptandı. Aktive protein C Rezistansı, protein C eksikliği, PNH, travma öyküsü, tüm hastalarda değerlendirildi, ancak hiçbir hastada saptanmadı. Tanı alan kadın hastalardan 13 (%26) hastada düşük öyküsü saptandı (en fazla 2 düşük). Hastaların 31'inde (%62) birden fazla risk faktörü bir arada saptandı. Hastaların 6'sında (%12) herhangi bir kalıtsal ve edinsel risk faktörü

saptanmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Tromboz; vasküler sistemde kanın fizyolojik akışkanlığını engelleyen, hemostatik sistemde koagülasyon sistemi ile antikoagülan-fibrinolitik sistemin arasındaki dengenin edinsel veya kalıtsal nedenlerle bozulması sonucu ortaya çıkan patolojik bir durumdur. Arteriyel ve venöz sistemi tutabilir. Yerleştiği alana göre klinik oluşturur. Özellikle gençlerde görülen, nüks eden, atipik yerleşimli ve ailesel gözükten vakalar trombusun etyolojisinde genetik faktörlerin varlığını düşündürmüştür. Genetik risk faktörleri taşıyan bireylerde tromboz riski artmakla birlikte, herhangi bir trombotik atak geçirmemeleri de mümkündür. Bu durum kalıtsal nedenlerin tek başına yeterli olmadığını, kalıtsal nedenlere ilaveten bazı edinsel faktörlerin de katkısı olduğunu göstermektedir (7-10).

Çalışmamızda 50 atipik yerleşimli ve genç tromboz tanılı hastanın etyolojik risk faktörlerinin araştırılması sonucunda; hastaların % 64'ü kadın ve % 36'sı erkek cinsiyette (K/E:1.7/1) idi. Kalıtsal ve edinsel risk faktörleri 31 (%62) hastada bir arada saptandı. Hastaların 6'sında (%12) herhangi bir kalıtsal veya edinsel risk faktörü saptanmadı. OKS kullanımı sonrası tromboz özellikle serebral sinüs ve alt extremitte trombozlarında öne çıkmaktaydı. Myeloproliferatif hastalıklardan esansiyel trombositoz, özellikle abdominal (hepatik, portal, mesenterik) bölge trombozlarında risk faktörü olarak dikkati çekmiştir. Cerrahi sonrası tromboz özellikle abdominal trombozlarda öne çıkan risk faktörü olarak saptandı. Edinsel risk faktörleri olarak; major cerrahi, immobilizasyon, gebelik, hipertansiyon, malignite, OKS kullanımı, kalıtsal risk faktörleri olarak; MTHFR gen mutasyonları, protrombin gen mutasyonu, PAI-1 (4G/5G) gen polimorfizmi, fak-V leiden mutasyonu, AntitrombinIII eksikliği ve protein-S eksikliği saptandı. MTHFR gen mutasyonları, PAI-1 (4G/5G) polimorfizmi ve fak-V leiden mutasyonu en fazla tespit ettiğimiz

kalıtsal risk faktörleriydi. Yerleşim yerlerine göre öne çıkan kalıtsal risk faktörü saptanmadı. Romatolojik hastalıklardan şjögren sendromu ve SLE, yine hematolojik hastalıklardan Talasemi major de saptadığımız etyolojik risk faktörlerindendi.

Decous ve arkadaşlarının yaptığı prospektif venöz tromboembolizmin epidemiyolojik çalışmasında vakaların üçte ikisi kadın olarak saptanmıştır (11). Bizim çalışmada da hastaların cinsiyet dağılımı K/E:1.7/1 olup, yapılan çalışma ile benzer bulundu.

Martinelli ve arkadaşlarının yaptığı derlemede VTE' nin en sık görülen genetik belirleyicileri olarak faktör V Leiden (%20) ve protrombin mutasyonu (%10) olarak saptanmıştır. Kalıtsal trombofili, VTE tanılı hastaların 1/3 ünde olup özellikle alt ekstremitedeki derin ven trombozunun etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Kalıtsal koagülasyon bozuklukları dışında kanser, yakın zamanlı geçirilmiş cerrahi, travma, uzun süreli immobilizasyon, oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavisi, hamilelik ve lohusalık gibi geçici durumların da VTE ile ilişkisi olduğu tanımlanmıştır (12). Venöz tromboembolizmin kalıtsal ve edinsel risk faktörleri arasındaki bir çok etkileşimden kaynaklanan kompleks bir rahatsızlık olduğunu biliyoruz. Bizim çalışmamızda da benzer olarak vakaların %62 sinde kalıtsal ve edinsel risk faktörlerini bir arada saptadık. Hastalarda saptadığımız edinsel etyolojik risk faktörleri açısından da benzer sonuçlar elde ettik. Kalıtsal etyolojik risk faktörleri açısından sonuçlarımız; MTHFR C677T hom/het; %16/%20, MTHFR A1298C hom/het; %16/%36, PAI-1 (4G/5G) gen polimorfizmi %10, fak-V Leiden mutasyonu heterozigot %6, protrombin gen mutasyonu heterozigot %4, antitrombin III eksikliği %4, protein-S eksikliği %2 olarak saptadık.

MTHFR C677T polimorfizmi toplumda sık görülmektedir. Türkiye'de yapılan tarama

çalışmaları toplumda homozigot C677T sıklığının %5, heterozigot sıklığının ise %35 civarında olduğu saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda trombozlu hastalarda MTHFR homozigot C677T ve A1298C sıklığının toplumun 3 katı kadar yüksek olduğu görüldü.

MTHFR C677T mutasyonlarının iskemik inme üzerine olan etkisini araştıran 900 hastayı içeren 24 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, kontrollere göre inme geçiren hastaların, artan homosistein düzeylerine sahip olduğu belirlenmiştir (14). Alkanlı ve arkadaşlarının iskemik inme için genetik risk faktörlerinin araştırıldığı 82 iskemik inmeli hasta ve 92 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada; Trakya bölgesinde MTHFR A1298C gen polimorfizminin iskemik inme için genetik risk faktörü olduğu ve MTHFR C677T gen polimorfizminin ise diğer sınıflandırılmayan alt grubu için risk faktörü olduğu iddia edilmiştir. Çelik ve arkadaşlarının 45 yaşın altında akut myokard infarktüsü tanısı almış 93 erkek ve 24 kadın hasta ile sağlıklı 56 erkek ve 51 kadın kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; erkek hastalarla kontrol grubu arasında heterozigot MTHFR mutasyonları arasında önemli fark olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$) (15). Bizim çalışmamızda MTHFR gen mutasyonlarının tüm hastaların %76'sında saptanması yüksek bir oran olup, daha spesifik ve daha fazla alt grupları analiz edilmiş hasta ve kontrol gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

PAI-1 Plasminojenin plazmine dönüşümünde aktivatör görevi yapan doku plasminojen aktivatörü ve ürikinaz' ı inhibe eder. PAI-1' in serum seviyeleri genetik faktörlerle ilişkili olup, yüksek serum düzeyleri, tromboza yatkınlık yaparak hipofibrinolitik durum oluşumuna katkıda bulunur (16). PAI-1 heterozigotluğu %44.0, homozigotluğu %24.0 oranında görülmüştür. (17). PAI-1 4G allel varlığının PAI-1 seviyesini artırdığı bilinmektedir. PAI-1 4 Guanozin/5 Guanozin (4G/5G) polimorfizminin VTE oluşumundaki ilişkisine dair pek çok çalışma vardır. Sonuçlar çalışmadan çalışmaya farklılık

göstermektedir. VTE ve 4G/5G genotipi arasında ilişki olmadığını bildiren araştırmacılara ek olarak bu ilişkinin pozitif veya negatif yönde olduğunu bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır (18-20). Bizim çalışmamızda PAI-1(4G/5G) gen polimorfizmi %10 hastada saptandı tromboza olan etkisi için daha spesifik ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Martinelli ve arkadaşlarının Serebral ven trombozlu 40 hasta ve derin ven trombozlu 80 hasta ile 120 kontrol grubunda OKS kullanımı ve genetik risk faktörleri üzerine yaptıkları çalışmada; serebral ven tromboz vakalarında alt ekstremitte DVT hastalarında bulunanlardan daha yüksek veya benzer bir trombofili prevalans saptanmış (faktör-V Leiden için %15-20). Geçici risk faktörleri arasında oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve lohusalık (%30-80) çok önemli bir role sahiptir. Çalışmaların çoğunda kadınların erkeklere oranının yüksek olma nedeni olarak belirtilmiştir (21). De stefano ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, Polisitemia vera ve esansiyel trombositemi gibi myeloproliferatif hastalıkların seyri esnasında serebral ven ve sinüs ven trombozu (CVST) görülebilir (22,23). Brujin ve arkadaşları ile martinelli ve arkadaşlarının yaptığı farklı çalışmalarda Östrojen-kombine oral kontraseptif kullanımının CVST için presipite edici bir risk faktörü olarak saptamışlar (24). Bizim çalışmamız ile özellikle; OKS kullanımı (CVT tanılı hastaların %30 u) ve kadın cinsiyet hakimiyeti (K/E: 6/5) açısından benzerlik göstermektedir yine myeloproliferatif hastalıkların seyri esnasında CVST saptanması açısından bizim çalışmaya dahil ettiğimiz CVST- İskemik inme tanılı hastaların %10'unda saptanması açısından benzerlik göstermektedir.

Primignani ve arkadaşlarının portal ven trombozlu daha önceden karaciğer sirozu mevcut olmayan 60 hasta ile yaptıkları çalışmada, trombofili prevalansını genel olarak %25 saptamışlar. De stefano ve arkadaşları, Hoekstra ve arkadaşları ile Valla ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmalarda Portal ven trombozunun altta yatan en sık etyolojisi olarak siroz saptanmış olup Diğer etyolojik risk faktörleri olarak ise; intraabdominal enfeksiyonlar, inflamasyon, malignite, künt travma, cerrahi ve Myeloproliferatif hastalıkların (MPN) vakaların dörtte birini oluşturduğu, portal ven trombozunun MPN'nin yaygın prezentasyon bölgelerinden olduğunu saptamışlardır. Yine Ziakas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm PVT hastalarının JAK2 V617F mutasyonları açısından değerlendirilmesi gerektiği ve Paroksizmal noktürnal hemoglobinüriyi (PNH) de intraabdominal trombozisin önemli bir sebebi olarak belirtmişlerdir. Darwish Murad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatik ven trombozlu hastaların birçoğunda altta yatan protrombik bir rahatsızlık olduğu, yarısında myeloproliferatif bir hastalık saptandığı ve bunların %30 unda JAK2 V617F mutasyonu olduğunu göstermişlerdir. Sakorafas ve arkadaşları çalışmalarında izole splenik ven trombozu etyolojisinde en sık sebep olarak pankreatik hastalıkları saptamışlar. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mezenterik ven trombozunun mezenterik iskemilerin %10'unu oluşturduğu, en sık sebepler arasında protrombotik durumlar, kanser, intraabdominal inflamasyon yada enfeksiyon, siroz ve cerrahi olduğu gösterilmiştir. (24-29). Bizim çalışmamız ile karşılaştığımızda abdominal (hepatik, portal, splenik, vena cava inferior, mesenterik) trombozlarda myeloproliferatif hastalıklar (esansiyel trombositoz; %14) açısından benzer sonuçlar saptadık. Cerrahi ve malignite varlığı da abdominal trombozlarda etyolojik risk faktörü olarak saptadığımız benzer bulguları. Portal ven trombozunun en sık sebebi karaciğer sirozu olmasına karşın, bizim çalışmamızda hastalar karaciğer sirozu olmayan hasta popülasyonundan seçilmişti. Hasta sayımızın az olması dolayısıyla daha fazla hasta gruplarıyla geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Retinal ven öklüzyonu (RVO), VTE'nin nadir bölgeleri arasına dahil edilmemelidir, çünkü gerçek prevalansı bilinmemesine rağmen

nispeten daha sık görülen bir hastalıktır. Prisco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RVO, arteriyel hipertansiyon, diyabet mellitus, dislipidemi ve sistemik vaskulit gibi çeşitli sistematik hastalıkların genel bir komplikasyonu olarak bildirilmiş ve RVO etiyolojisindeki trombofilinin rolünün marjinal olduğu belirtilmiştir. 21 çalışma üzerinde yapılan meta-analizde vakaların %64 ünde hipertansiyon, %35'inde hiperlipidemi ve %15'inde diyabet bulunmuştur. RVO büyük oranda yaşlılıkla ilgili bir durumdur, ancak direkt olarak ateroskleroz, endotelial disfonksiyon, inflamasyon ya da koagülasyon aktivasyonu ölçümleriyle ilişkili değildir. RVO ile herediter trombofili arasında güçlü bir ilişki yoktur. Hayreh ve arkadaşlarının 26 çalışmadan derledikleri bir meta-analize göre sadece hiperhomosisteinemi ve anti- kardiolipin antikoları ile RVO arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Janssen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fak-V leiden mutasyonu ile sınırda ilişki saptanmıştır (30). Çalışmamızda retinal ven trombozu olan 5 (%10) hasta ve hem retinal hemde serebral ven trombozu olan 2 (%4) hasta saptandı. Sadece retinal ven trombozu olan hastaların tümü 40 yaş altı hasta grubundan seçilmişti. Bizim çalışmamızda özellikle atipik olması açısından genç hastalar seçilmişti bu anlamda yapılan çalışmalarda saptanan yaşlı populasyonda daha sık saptanır tezine uymuyordu. Hasta sayımızın az olmasından dolayı daha geniş hasta populasyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç;

Atipik trombozların etiyolojisinde tek başına kalıtsal ya da çevresel risk faktörleri etyolojik neden olmakla birlikte, bizim bu seçilmiş gruplarda yaptığımız çalışmada birden fazla etyolojik risk faktörünün birlikte olduğunu tespit ettik.

Yerleşim yerlerine göre risk faktörlerinin özellik gösterebildiği, örneğin abdominal (hepatik, portal, mezenterik) tromboz nedeniyle başvuran hastalarda myeloproliferatif hastalıkların

(Esansiyel trombositoz) öne çıkan bir risk faktörü olduğu saptandı.

MTHFR homozigot C677T ve A1298C gen mutasyonlarının atipik trombozlu hastalarda artmış oranda saptandığı görüldü. Atipik tromboz tanısı ile başvuran hastalarda kalıtsal etyolojik risk faktörlerinin saptanabileceği bu nedenle bu hasta gruplarında herediter risk faktörlerinin araştırılması gerektiği kanaatine varıldı.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1167-73.
2. Lichtman M.A. BE, Kipps T.J., Seligsohn U., Kaushansky K., Prchal J.T. 7th ed, ed: McGraw-Hill Co.; 2005.
3. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):180-90.
4. Cushman M, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bauer KA, Deitcher S, et al. Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the prevention of recurrent venous thromboembolism trial. *J Thromb Haemost*. 2006 Oct;4(10):2199-203.
5. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81(1): 14-17
6. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost*. 1996 Dec;76(6):824-34.
7. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol*. 2005 Oct;131(1):80-90.
8. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1994 Feb 24;330(8):517-22.
9. Braun A, Muller B, Rosche AA. Population study of the G1691A mutation (R506Q, FV Leiden) in the human factor V gene that is associated with resistance to activated protein C. *Hum Genet*. 1996 Feb;97(2):263-4.
10. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S,

- Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000 Feb 10;342(6):374-80.
11. Decousus, H., Quere, I., Presles, E., Becker, F., Barrellier, M.T., Chanut, M., et al. (2010a) Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Annals of Internal Medicine*, 152, 218–224.
 12. Martinelli I: Risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:395-403
 13. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000; 97: 163-7
 14. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol*, 2000;13(1):20-33.
 15. Alkanlı. N İskemik inme hastalarında calca, MTHFR gen polimorfizmleri ile plazma total homosistein düzeylerinin araştırılması 2014.
 16. Kaya H, Karkucak M, Salıfoğlu H, Torun D, Kozan S, Tunca Y. Venöz tromboembolili hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim I/D ve plazminojen aktivatör-1 4G/5G gen polimorfizmlerinin araştırılması. *Tuberk Toraks* 2013; 61: 88-95.
 17. Rallidis LS, Megalou AA, Papageorgakis NH, Trikas AG, Chatzidimitriou GI, Tsitouris GK. Plasminogen activator inhibitor 1 is elevated in the children of men with premature myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1996; 76: 417- 21.
 18. Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1: basic mechanisms, regulation, and role for thromboembolic disease. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 183-93.
 19. Seguí R, Estellés A, Mira Y, España F, Villa P, Falcó C, et al. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2000; 111: 122-8.
 20. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimali V, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; 97: 907-13.
 21. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM: High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338:1793-7
 22. De Stefano, V., Za, T., Rossi, E., Vannucchi, A.M., Ruggeri, M., Elli, E., et al. (2008) Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*, 93, 372–380.
 23. De Stefano, V., Teofilii, L., Leone, G. & Michiels, J.J. (1997) Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 23, 411–418.
 24. de Bruijn, S.F., Stam, J., Koopman, M.M. & Vandenbroucke, J.P. (1998a) Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *British Medical Journal*, 316, 589–592.
 25. Janssen, M.C.H., den Heijer, M., Cruysberg, J.R.M., Wollersheim, H. & Bredie, S.J.H. (2005) Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thrombosis & Haemostasis*, 93, 1021–1026.
 26. Hoekstra, J., Bresser, E.L., Smalberg, J.H., Spaander, M.C., Leebeek, F.W. & Janssen, H.L. (2011) Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 2208–2214.
 27. Darwish Murad, S., Plessier, A., Hernandez-Guerra, M., Fabris, F., Eapen, C.E., Bahr, M.J., et al. (2009) Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 151, 167–175.
 28. Kumar, S., Sarr, M.G. & Kamath, P.S. (2001) Mesenteric venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 345, 1683–1688.
 29. Valla, D.-C., Condat, B. & Lebecq, D. (2002) Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17(Suppl. 3), S224–S227.
 30. Hayreh, S.S., Zimmerman, M.B. & Podhajsky, P. (1994) Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *American Journal of Ophthalmology*, 117, 429– 441.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik bulguları

PARAMETRELER	CİNSİYET		TOPLAM	
	KADIN	ERKEK	%(100)	N(50)
40 YAŞ ÜSTÜ	7	5	%24	12
40 YAŞALTI	25	13	%76	38
	32	18	%100	50
TOPLAM	%64	%36	%100	
YAŞ ORTALAMASI	34.78±14.34	36±12.41	35.22 ± 13.56	

Tablo 2. Hastaların tanılarına göre dağılımı

Tanı	Kadın	Erkek	Total (%)	
DVT	8	2	10	%20
Hepatik VT	3	2	5	%10
Juguler VT	1	0	1	%2
Mezenter VT	2	0	2	%4
Portal-mezenter VT	0	2	2	%4
Portal VT	4	3	7	%14
PTE	4	0	4	%8
Retinal VT-İskemik inme	1	1	2	%4
Retinal VT	2	3	5	%10
İskemik inme	2	3	5	%10
Sinus VT	3	1	4	%8
Splenik VT	1	0	1	%2
Üst extremitte VT	0	1	1	%2
VKI Tromboz	1	0	1	%2
Total	32	18	N(50)	%(100)



DVT: Derin ven trombozu, VT: Ven trombozu, PTE: Pulmoner trombo emboli, VKI: Vena kava inferior

Tablo 3. Saptanan etyolojik risk faktörlerinin sayısal dağılımı

RISK FAKTÖRLERİ	Sayı	%
MTHFR C677T HOMOZİGOT	8	%16
MTHFR C677T HETEROZİGOT	4	%8
MTHFR A1298C HOMOZİGOT	8	%16
MTHFR A1298C HETEROZİGOT	12	%24
MTHFR A1298C/C677T HETEROZİGOT BİRLİKTELİĞİ	6	%12
ESANSİYEL TROMBOSİTOZ	7	%14
OKS KULLANIMI	7	%14
CERRAHI	6	%12
GEBELİK	2	%4
FAK-V LEIDEN MUTASYONU	3	%6
ANTİTROMBIN 3 EKSİKLİĞİ	2	%4
PROTEİN S EKSİKLİĞİ	1	%2
PAI-1(4G/5G) GEN POLİMORFİZMİ	5	%10
PROTROMBIN GEN MUTASYONU	2	%4
HİPERTANSİYON	2	%4
LUPUS ANTIKOAGULANI	2	%4
JAK2 MUTASYONU	4	%8
FİBRİNOJEN	1	%2
ANTİFOSFOLİPID ANTIKORLARI	2	%4
İMMOBİLİZASYON	1	%2
SLE	1	%2
TALASEMİ MAJOR	1	%2
SJÖGREN SENDROMU	1	%2
MALIGNİTE	1	%2
İDİYOPATİK	6	%12
BİRDEN FAZLA RISK FAKTÖRÜ	31	%62



Tip 2 Diyabetes Mellitus, Fibromiyalji Sendromu ve Serum Magnezyum İlişkisi The Relationship of Type 2 Diabetes Mellitus, Fibromyalgia and Serum Magnesium

Özgür ALTUN , Şengül AYDIN YOLDEMİR 

T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dahiliye Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Fibromiyalji sendromu (FMS), temel olarak kronik yaygın ağrının olduğu, psikolojik ve somatik yakınmaların eşlik ettiği, nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Tip 2 diyabetes mellitusda ve hipomagnezemi de kronik kas ağrıları, nöromüsküler sistem bulguları, yorgunluk gibi FMS benzeri semptomlar görülmektedir ve aralarındaki ilişki hakkında az sayıda bilgi mevcuttur. Amacımız, tip 2 diyabeti olan hastalarda fibromiyalji sendromu ve serum magnezyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Dahiliye polikliniğine başvuran, tip 2 diyabeti olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik ağrısı olan tüm hastalar FMS varlığı açısından değerlendirildi. FMS olan hastalar vaka grubu, FMS olmayan olgular kontrol grubu olarak tanımlandı ve her iki grubun serum magnezyum düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: FMS olan ve olmayan diyabetik hastalar karşılaştırıldığında, FMS olan grupta, diyabet yılı daha uzun saptandı, sırasıyla ($8,2 \pm 3,9$; $5,8 \pm 3,7$; $p = 0,04$). Hipomagnezemi, FMS olan grupta daha fazla saptandı (OR = 2,619). Serum magnezyum düzeyi, HbA1c ve diyabet yılı ile negatif korelasyona sahipti (sırasıyla; $r = -0,312$, $p = 0,030$; $r = -0,223$, $p = 0,035$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: FMS ve hipomagnezemi, daha uzun tip 2 diyabet süresi ile ilişkilidir. Hipomagnezemi, FMS de daha sık görülmektedir ve tip 2 diyabetin kötü kontrolü ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji Sendromu, Hipomagnezemi, Tip 2 Diyabetes Mellitus

Abstract

INTRODUCTION: Fibromyalgia syndrome (FMS) is an unknown disease with mainly chronic widespread pain and accompanied by psychological and somatic complaints. Type 2 diabetes mellitus and hypomagnesemia also have symptoms similar to FMS, such as chronic muscle pain, neuromuscular system findings, fatigue, and there is little information about the relationship between them.

METHODS: The patient who applied to the internal medicine outpatient clinic was included in the study on type 2 diabetes. All patients with chronic pain were evaluated in terms of relevant issues. Patients with FMS were defined as the case group, cases without FMS as the control group, and serum magnesium levels of both groups were measured.

RESULTS: Diabetic patients with and without FMS had longer years of diabetes in the group with FMS, ranks ($8,2 \pm 3,9$; $5,8 \pm 3,7$; $p = 0,04$). Hypomagnesemia was detected more in the group with FMS (OR = 2.619). Serum magnesium level had a negative correlation with HbA1c and diabetes year ($r = -0,312$, $p = 0,030$; $r = -0,223$, $p = 0,035$).

DISCUSSION and CONCLUSION: FMS and hypomagnesemia are associated with a longer duration of type 2 diabetes. Hypomagnesemia is more common in FMS and is associated with poor control of diabetes.

Keywords: Fibromyalgia Syndrome, Hypomagnesemia, Type 2 Diabetes Mellitus

GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS), temel olarak kronik yaygın ağrı ile karakterize, genellikle yorgunluk, kognitif bozukluklar ve somatik yakınmaların eşlik ettiği, fizik muayenede palpasyon ile ağrılı hassas noktaların olduğu, bir klinik tablodur (1). FMS dünya çapında yetişkinlerin % 2-3'nü etkilemektedir (2). Kadınlarda daha sık görülmektedir. FMS'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir ve diyabetes mellitusda

prevalansı daha yüksek olarak bildirilmiştir (3,4). Diyabetik nöropati ve hipomagnezemi, FMS'ye benzer klinik durumlara yol açabilir.

Diyabetes mellitus' ta kronik kas-iskelet sistemi şikayetlerinde artış saptanmıştır (5). Diyabetes mellitus 'lu hastalarda, yüksek HbA1c seviyeleri ile hassas noktalar arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (3).

Magnezyum, kas kasılması, enerji metabolizması, sinir sisteminde sinyal iletimi gibi çeşitli

sistemlerin enzimatik reaksiyonlarının düzenlenmesinde rol alan vücudun en önemli katyonudur. Magnezyum eksikliği de kas ağrısı baş ağrısı, migren, yorgunluk, irritabl bağırsak hastalığı gibi FMS ye benzer durumlarla ilişkilidir (6).

Diyabetes mellitus ve hipomagnezemi, FMS ile benzer şikayetlere yol açmasına rağmen, aralarındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma vardır (7).

Bu çalışmanın amacı, Tip 2 diyabeti olan hastalarda FMS ve serum magnezyum düzeylerini incelemek ve aralarındaki ilişkiyi tespit etmektir. Bu bize hem diyabetes mellitus ve FMS' nin etyopatogenezi hakkında bilgi verecek ve hem de tedavi yönetiminde yeni yaklaşımlara fırsat verecektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza, iç hastalıkları polikliniğinde ve fizik tedavi polikliniklerinde rutin tetkikleri yapılmış, tip 2 diyabetes mellitusu olan, 30-65 yaş aralığında erkek ve kadınlardan oluşan, toplam 90 hasta dahil edildi. FMS tanısı almış 46 hasta vaka grubu olarak ve FMS tanısı olmayan 44 hasta ise kontrol grubu olarak tanımlandı. Çalışmaya başlamadan önce Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (14-07-2020 /48670771-514.10). Çalışmaya alınan katılımcıların yazılı onamları alındı ve yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet süresi gibi demografik verileri kayıt edildi. Katılımcıların açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, kreatinin, alanin amino transferaz (ALT), serum magnezyum, kalsiyum (Ca) ve vitamin D3 düzeyleri kayıt edildi. 18 yaşından küçük, bilinen romatolojik hastalığı, aktif enfeksiyonu, malignitesi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

En az en az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı ve palpasyon ile 9 çift hassas noktanın en az 11' inde ağrı olan hastalar FMS olarak kabul edildi.

Hassas noktalar şu şekildedir: 1- Oksiput bölge 2- Alt servikal bölge 3- Trapezius kası 4- Supraspinatus kası 5- 2. kosta 6- Lateral epikondil 7- Gluteal bölge 8- Büyük trokanter 9- Diz bölgesi (1).

Diyabet tanısı, ADA 2020 kılavuzunda yer alan kriterlere göre konuldu (8).

Hipomagnezemi, serum magnezyum konsantrasyonu <0.75 mmol / L (1.8 mg /dL) olarak tanımlandı (9).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Student t-testi ve ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi Spearman's testi kullanılarak yapıldı. Regresyon testi, multivariate lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı. Veriler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

FMS olan grupta diyabet süresi, FMS olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzun saptandı (Sırasıyla $8,2 \pm 3,9$; $5,8 \pm 3,7$; $p=0,04$). FMS olan grupta kadın sayısı erkek sayısına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,027$). FMS olan grupta hipomagnezemi görülme sıklığı, anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,05$). FMS olan grup ile FMS olmayan grup arasında yaş, VKİ, magnezyum, kreatinin, ALT, HbA1c, D vitamini değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo I).

Magnezyum düzeyi ile HbA1c ve diyabet süresi arasında negatif korelasyon saptandı (sırası ile $r = -0,223$ $p = 0,035$; $r = -0,312$ $p = 0,030$) (Tablo II).

Hipomagnezemiye etki eden diğer parametrelere bakıldığında hipomagnezemi ile diyabet yılı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($p = 0,021$) (Tablo III).

Lojistik regresyonu analizinde Hipomagnezemi olanlarda, olmayanlara göre FMS görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca diyabet süresi arttıkça hipomagnezemi görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (Tablo III).

TARTIŞMA

FMS, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve hassasiyeti, duyu durum bozuklukları ve çeşitli komorbiditeler ile birlikte olan kronik bir hastalıktır (2).

FMS ile diyabet birlikteliğine bakıldığında, tip 2 diyabette, FMS prevalansı artmış saptanmıştır (3,4). Çalışmamızda FMS olan hasta grubunda, FMS olmayan gruba göre tip2 diyabet süresi, daha uzundu (Tablo I). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Fatıma ve arkadaşları da FMS hastalarında tip 2 diyabet süresini daha uzun bulmuşlardır (7). FMS' de temel bulgu kas eklem ağrısıdır ve hastalarda ağırlı uyarana artmış yanıt (hiperaljezi) ve normal ağırlı uyarana artmış yanıt (allodini) söz konusudur. Nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak otonom nöropati patofizyolojik bir mekanizma olarak önerilmiştir (10). Diyabetes mellitusta otonom nöropati daha sık görülmektedir ve kardiyovasküler sistem, gastro intestinal sistem ve nöromusküler sistemlerde, fibromyaljiye benzer şikayetler ortaya çıkmaktadır (5,11). FMS'si olan tip 2 diyabetik hastalarda, periferik nöropati daha fazla saptanmıştır. Periferik nöropati gelişmiş hastalar daha hiperaljeziktir (12). Diyabet süresi arttıkça nöropati prevalansı (13) ve kronik hastalıktan kaynaklanan anksiyete ve depresyon sıklığı artmaktadır (14). Tüm bu nedenlerden dolayı diyabet süresi arttıkça FMS daha sık görülüyor olabilir.

FMS hastalarında kontrol grubuna göre hipomagnezemi görülme oranını daha yüksek saptadık (Tablo I). Literatürde FMS ve magnezyum ile ilgili çalışmalara bakıldığında aralarındaki ilişki net değildir. Özellikle tip 2 diyabeti olan fibromiyaljili hastalar ile magnezyum düzeyi ilişkisini araştıran az sayıda

çalışma vardır (7). Fatıma ve arkadaşları (7), bizim çalışmamız ile uyumlu olarak diyabeti olan FMS hastalarında, hipomagnezemi görülme sıklığını daha fazla saptamışlardır. Ayrıca magnezyum düzeyi ile ağırlı noktalar arasında ters korelasyon bulmuşlardır (7). Fibromiyaljinin patofizyolojisinde nöral, muskuler, ağrı yolları gibi çok çeşitli faktörler yer almaktadır (2). Bunlar içinde ağrı mekanizması ve kastaki değişiklikleri önemlidir. Magnezyum, FMS' de ağrı ile ilişkili olan N-metil-D-aspartat (NMDA) gibi birkaç sinir reseptörünü inhibe ederek etki eder (15). Magnezyum eksikliği, NMDA reseptörünün aktivitesinde artışa yol açarak ve P maddesini artırarak hiperaljeziye yol açabilir (16). Hipomagnezemi en çok nöromusküler sistemi etkilemektedir. Hastalarda kas güçsüzlüğü ve kramplar ortaya çıkar. Ayrıca D vitamini sentezi azalması ve hipokalsemiye neden olup, kas ağrılarına neden olabilir (17). Magnezyum eksikliğin erken belirtileri arasında FMS benzeri, uyuşukluk, yorgunluk ve halsizlik görülür (9). Kronik yorgunluğu olan bireylerde magnezyum eksikliği görülmüştür (18). Bu mekanizmalar üzerinden FMS'de hipomagnezemi daha sık görülüyor olabilir. Bu nedenle FMS tanısı konulduğunda hipomagnezemi akla gelmelidir.

Çalışmamızda ayrıca magnezyum düzeyi ile diyabet süresi ve HbA1c arasında ters yönlü bir ilişki saptadık (Tablo II, Tablo III). Tip 2 diyabetli hastalarda, hipomagnezemi insidansının yüksek olduğu ve hipomagnezemi kötü kontrol ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (19,20). Magnezyum, esas olarak insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi üzerindeki etkisi sayesinde glikoz ve insülin metabolizmasında önemli bir rol oynar, magnezyum glikoz taşıyıcı protein aktivitesini 4 (GLUT4) doğrudan etkiler ve glikozun hücre içine translokasyonunun düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (9). Diyabet süresi arttıkça, artan renal kayıplar, otonom nöropati ile ilişkili kronik ishal ve beslenme azlığı, tip 2 diyabette hipomagnezeminin ortaya çıkışına zemin hazırlıyor olabilir. Ramadas ve arkadaşları (21), bizim çalışmamızla uyumlu olarak

hipomagnezeminin, diyabet süresi arttıkça ortaya çıktığını ve diyabetin kötü kontrolü ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Sonuç; Çalışmamız özellikle hipomagnezeminin FMS' de artışına dikkat çekmektedir. Diyabet süresi arttıkça FMS ve hipomagnezemi görülme sıklığı artmaktadır. Ayrıca serum magnezyum düzeyleri ile HbA1c arasında negatif yönlü bir ilişki vardır. Tip 2 diyabette süre arttıkça hipomagnezemi farkındalığı ve tespiti, diyabetes mellitus ve FMS'nin tedavi yaklaşımına katkısı olacaktır. Bu konu ile ilgili daha çok klinik çalışmaların yapılması, benzer klinik semptomlara sahip bozuklukların birbiriyle olan ilişkisini aydınlatacaktır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın onayı 14-07-2020 tarihinde, 48670771-514.10 sayılı protokol ile alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Robert M. Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990; 33(2): 160-72.
2. Marcus DA, Deodhar A. Fibromyalgia Definition and Epidemiology Fibromyalgia A Practical Clinical Guide. 2011: 9-21.
3. Tishler M, Smorodin T, Vazina-Amit M, et al. Fibromyalgia in diabetes mellitus. Rheumatol Int. 2003; 23: 171-3.
4. Patucchi E, Fatati G, Puxeddu A, et al. Prevalence of fibromyalgia in diabetes mellitus and obesity. Recent Prog Med. 2003; 94:163-5.
5. Şerife Mehlika Kuşkonmaz. Musculoskeletal Problems in Diabetic Patients, Düzce medical journal 2016; 18(1): 30-34.
6. Andretta A, Batista ED, Madalozzo ME, et al. Relation between magnesium and calcium and parameters of pain, quality of life and depression in women with fibromyalgia. Adv Rheumatol. 2019; 59(1): 1-6.
7. Fatima J, Jain V , Priya S,et all..Fibromyalgia Linked to Uncontrolled Diabetes Mellitus and Hypomagnesemia. journal of internal medicine of india.2018; 12(3): 19-25.
8. American Diabetes Association (ADA), Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care. 2013 1; (36): 11-66.
9. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. Nutrients. 2015; 7(9): 8199-226.
10. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia: Stress, the stress response system, and fibromyalgia. Arthritis Res Ther. 2007; 9: 216.
11. Eva L. Feldman, Brian C. Callaghan, Rodica Pop-Busui. Diabetic neuropathy Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1): 41.
12. Bădescu L,Bădulescu O, Ciocoiu M, et all. Modulation of neuropathic pain in experimental diabetes Mellitus J Physiol Biochem. 2014; 70(2): 355-61.
13. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R et all. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy.Clinical Therapeutics.2018 ;40 (6): 828-49.
14. Sayın S, Sayın S, Bursalı B, Bilen İpek H. Tip 2 diyabet hastalarında anksiyete ve depresyon riski ve ilişkili faktörler. Cukurova Med J 2019; 44(2): 479-485.
15. Ramalanjaona G. Magnesium in the of fibromyalgia. Altern Med Alert. 2002; 5(3): 29-32
16. Crosby V, Elin RJ, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Magnesium. J pain symtom manag. 2013; 45(1): 137-44.
17. Jameson JL. Endocrinology and metabolism. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. pp: 2372-3.
18. Moorkens G, Manuel-y-Keenoy B, Vertommen J, Meludu S, Noe M, De Leeuw Magnesium deficit in a sample of the Belgian population presenting with chronic fatigue. Magnes Res. 1997; 10: 329-37
19. Palmer BF, Clegg DJ, Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2015; 373: 548-59.
20. Mısırlıoğlu MA, Hüseyin Erdal H, Oğuzhan Özcan O, et all The Relationship Between Serum Magnesium Level and Glycemic Regulation and Proteinuria in Diabetic Patients Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2020; 7 (2): 157 -161
21. Ramadass S, Basu S, Srinivasan AR. Serum magnesium levels as an indicator of status of Diabetes Mellitus type 2. Diabetes Metab Syndr. 2015; 9(1): 42-5.

Table 1. FMS Olan ve Olmayan Tip 2 Diyabetik Grubun Laboratuvar ve Demografik Verileri

	FMS OLMAYAN HASTA GRUBU n=44	FMS OLAN HASTA GRUBU n=46	p
Cinsiyet			
(Kadın /Erkek)*	23 (%52) / 21(%48)	35 (%76)/11 (%24)	0,027*
Yaş (yıl)	56,3 ± 10,1	60,5 ± 10,2	0,058
VKİ (kg /m ²)	30,6 ± 5,4	32,7 ± 5,8	0,106
Diyabet süresi (yıl)	5,8 ± 3,7	8,2 ± 3,9	0,040**
HbA1c (%)	7,2 ± 1,8	7,4 ± 1,3	0,513
Kreatinin (mg/dL)	0,6 ± 0,1	1,01 ± 1,4	0,151
ALT (U/L)	21,05 ± 10,2	21,29 ± 9,0	0,911
Kalsiyum (mg/dL)	9,4 ± 0,7	9,3 ± 1,0	0,787
D vitamini (µg/L)	17,6 ± 7,6	19,2 ± 6,5	0,328
Magnezyum (mg/dL)	1,81 ± 0,22	1,75 ± 0,25	0,320
Hipomagnezemi olan/Hipomagnezemi olmayan*	12(%27) 32(%73)	26(%57) 20(%43)	0,005**

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin Amino transferaz *ki kare testi ile yapılmıştır. ** p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Table 2. Magnezyum Düzeyinin Diğer Parametreler İle Korelasyon Tablosu

Magnezyum	VKİ	Yaş	DM süresi	D vitamini	HbA1c
r	0,162	-0,159	-0,312	-0,187	-0,223
p	0,154	0,137	0,003*	0,99	0,035*

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır. VKİ: vücut kitle indeksi DM: Diyabetes Mellitus Magnezyum düzeyi ile HbA1c ve diyabet süresi arasında negatif korelasyon tespit ettik. (r=-0,223, p=0,03 ve r=-0,312, p=0,030).

Table 3. Hipomagnezemiye Etki Eden Parametrelerin Belirlenmesinde Multivarite Lojistik Regresyon Analizi




	B	S.E.	p	95% CI		Exp(B)
FMS *	0,963	0,538	0,074	0,912	7,521	2,619
Diyabet süresi	0,222	0,097	0,021	1,033	1,508	1,249
HbA1c	0,131	0,158	0,407	0,836	1,556	1,140
Yaş	0,16	0,035	0,649	0,948	1,089	1,016
Cinsiyet **	0,673	0,550	0,230	0,953	5,878	1,959

*FMS olanların, olmayana göre lojistik regresyon testi verileri ve ** kadınların, erkeklere göre lojistik regresyon testi verileri



Coronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) Olgularının Klinik Özellikleri ve Obstruktif Uyku Apne Sendromu ile İlişkisi: Kesitsel Bir Çalışma

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Cases and Relationship with Ostructive Sleep Apnea Syndrome: A Cross-Sectional Study

Selen İLHAN ALP¹ , Ulugbik KHAYRİ² , Aykut DEMİRKIRAN³ 

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tekirdağ, Türkiye

²Tekirdağ Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

³Tekirdağ Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) olgularının bağışıklık sisteminin olumsuz etkilendiği ve COVID enfeksiyonunun ağır seyredebileceğine yönelik öngörüler mevcuttur. Bu çalışmada Tekirdağ Devlet Hastanesi'nde COVID-19 tanısı almış olguların uyku kalitesi ve OUAS semptomlarının ve COVID klinik derecesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamız Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) salgının ülkemizde ilk yükselişi sırasında 15 Mart 2020- 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında Tekirdağ Devlet Hastanesine başvuru ve serolojik testleri pozitif ve klinik olarak tanı konmuş bireylerde yapılmıştır. Tüm olgular Epworth Uykululuk skalası ve Berlin Uyku anketine göre OUAS düşünülen olgularda klinik şiddet ile uyku kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildi.

BULGULAR: COVID-19 hastalarında semptomatik olması ve obezite varlığı ile Epworth gündüz uykululuğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Hastalığın semptomatik ve radyolojik bulguları olanlar ile Berlin risk durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca hastalığın seyri ile Berlin risk durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Benzer şekilde obezite, kronik hastalığı olanlar ile Berlin risk durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). COVID hastalarında uyku kalitesinin etkilendiği saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda kronik hastalığı olanlar, obez, horlama ve gündüz uyuklaması olan bireylerde COVID-19 enfeksiyonunun daha ağır seyrettiğini gösteren bulgular tespit edilmiştir. OUAS akut hastalıkların kötü gidişatı açısından risk faktörü olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Uyku Bozuklukları, Uyku Apne Sendromu, COVID-19, Uyku Kalitesi

Abstract

INTRODUCTION: There are predictions that the immune system of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) cases is affected negatively and Coronavirus disease 2019 (COVID-19) may progress to a severe course. In this study, it was aimed to investigate the relationship between sleep quality and OSAS symptoms and clinical degree of COVID in cases diagnosed with COVID-19 in Tekirdağ State Hospital.

METHODS: Our study was carried out in individuals who applied to Tekirdağ State Hospital between March 15, 2020 and May 30, 2020 during the first rise of the epidemic COVID-19 in our country, and who had positive serological tests and clinically diagnosed. In all cases, the relationship between clinical severity and sleep quality was evaluated in cases with OSAS according to Epworth Sleepiness Scale and Berlin Sleep Questionnaire.

RESULTS: In COVID-19 cases, a statistically significant relationship was found between being symptomatic and the presence of obesity and Epworth daytime sleepiness ($p<0.05$). A statistically significant difference was found between those with symptomatic and radiological findings of the disease and the Berlin risk status ($p <0.05$). In addition, there is a statistically significant relationship between the course of the disease and the Berlin risk status ($p <0.05$). Similarly, a statistically significant relationship was found between obesity, those with chronic diseases and Berlin risk status ($p <0.05$). It was found that sleep quality was affected in COVID cases.

DISCUSSION and CONCLUSION: In our study, findings showing that COVID-19 infection progressed more severely in individuals with chronic diseases, obese, snoring and daytime sleepiness. It can be said that OSAS is a risk factor for the poor prognosis of acute diseases.

Keywords: Sleep Disorders, Sleep Apne syndrome, COVID-19, Sleep Quality

GİRİŞ

Koronavirüs 2019 (COVID-19) genelde solunum yollarının ön planda etkilendiği akut, hayatı tehdit

edici viral bir enfeksiyondur (1). Oksijen saturasyonunun düşmesi hastalık şiddetini artırır. COVID-19 enfeksiyonu için risk

faktörlerini belirleme özellikle hastalığın takip ve tedavisinin yönetilmesi ve bireysel yaklaşımları belirlemeyi kolaylaştırır. Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) horlama, gece nefes kesilmesi, terleme, sabah yorgunluğu, gündüz aşırı uykululuğu semptomları ile tanımlanır (2). Uyku sırasında oksijen satürasyonunun düşmesi ve enflamatuar süreçlerin olması ile klinik tablo ağırlaşır. Özellikle COVID sürecinde birkaç ortak kronik durumlar, özellikle hipertansiyon, diyabet ve obezite risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (2) OUAS, obezite, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklara yol açan sık görülen ve hayati tehdit eden bir hastalıktır. Uyku bozuklukları immün sistemi direk etkileyen ve enfeksiyon için zemin hazırlayan ortam sağlamakta ve COVID hastalarında uyku ile ilişkili bozukluklar sık görülmektedir (3-6). Yapılan çalışmalarda OUAS hastalarında immün sistem etkilenmesi gösterilmiştir (2,7). COVID-19 özellikle bağışıklık sistemi zayıf bireylerde, ileri yaşlarda ve erkeklerde ciddi klinik tablolara yol açmaktadır (8). Bu çalışmamızda COVID-19 pandemisi olarak kabul edilen süreçte COVID-19 tedavisi görmüş olgularda klinik seyir özelliklerinin OUAS ile ilişkisinin olup olmadığının tespiti, cinsiyet ve yaşa göre dağılımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız COVID-19 salgınının ülkemizde ilk kez yükseldiği dönemde 15 Mart 2020- 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında Tekirdağ Devlet Hastanesine başvurmuş ve sereolojik testleri pozitif ve klinik olarak tanı konarak tedavi almış bireyler ile yapılmıştır. Bu olguların sosyodemografik özelliklerinin yer aldığı 15 soruluk anket formu ile Berlin Uyku Anketi, Epworth Uykululuk skalası ve Pittsburgh uyku kalitesi ölçekleri internet ortamında gönderilerek, anketlere yanıtları alınarak, değerlendirilme yapılmıştır. Epworth Uykululuk Ölçeği gündüz uyku halini göstermek için kullanılan bir testtir. Sekiz sorudan oluşur. Her soruya hasta tarafından 0-3 puan vererek

doldurulur. Tüm sorularda uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, düşük ise 1, orta ise 2 ve yüksek ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder (9). Berlin anketi OUA toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. Kategori 1 ve 2'de ≥ 2 puan ve kategori 3'te ≥ 1 puan anlamlı kabul edilir. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilerek 2 veya daha fazla kategori pozitif çıkarsa OSAS riski yüksek kabul edilir (10). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir (11). Hastaların primer olarak klinik takiplerini yapan hekimlerin kayıtlarına göre COVID olguları, ayaktan ve yatarak tedavi görenler olarak sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel analizler: İstatistiksel analizlerde ankete katılan bireylere ilişkin demografik tanımlamalar Frekans (n) ve Yüzde (%) olarak ve ölçeklerde yer alan sorulara ilişkin Ortalama (Ort) ve Standart Sapma (SS) değerleri tablolarda verildi. Verilerin Normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Amos 21 İstatistiksel Paket Programı SPSS 21.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farkların analizleri için Ki-kare, Fischer's Exact test, t-test kullanıldı. Ortalamalar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Sonuçlardan $p < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik Bulgular:

Çalışmamızda internet ortamında cevap veren ve çalışma özelliklerini kapsayan toplam 155 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Katılımcıların %57,4'ü erkektir. %69'u hastalığı serviste yatarak atlatmıştır. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 40,4 \pm 15,67'dir. Katılımcıların %64,5'i

evli olduklarını, %70,3'ü sigara kullanmadığını ve %85,8'i alkol kullanmadığını belirtmiştir. Katılımcıların %37,4'ü kendi evinde, %35,5'i ise ailesinin evinde kalmakta, %56,8'i evde eşi ve çocuklarıyla beraber yaşamaktadır. Katılımcıların %40'ı ilkokul mezunudur. %45,8'i herhangi bir işte çalışmadığını ifade etmiştir. Katılımcıların %47,7'si asgari ücret düzeyinde gelire sahiptir. Katılımcıların %63,9'u uyku düzensizliği olduğunu belirtmiştir. Katılımcıların %80'i yapılan sadece testlerinin pozitif bulunduğunu belirtirken, %20'si ise semptomlu ve/veya akciğer tomografisi aracılığı ile teşhis konulduğunu ifade etmiştir. Katılımcıların %72,3'ü bir hastalıklarının olmadığını belirtmiştir. Katılımcıların %31,6'ü kilolu veya obezite idi (Tablo 1).

Uykuya dalma süresi ortalaması 18,93±17,84 dakika olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların uyku süresi ortalaması ise 7,90±1,63'tür.

Hastaların OUA varlığı hem Epworth hem de Berlin Uyku ölçeğine göre değerlendirildiğinde Epworth ölçeğinde elde edilen sonuçlara göre katılımcıların %82,6'sının gündüz uykululuğu yokken, %17,4'ünde gündüz uykululuğu mevcuttur. Berlin Uyku ölçeği sonucuna göre katılımcıların %72,3'ünün düşük risk grubunda olduğu, %27,7'sinin ise yüksek risk grubunda olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Hastaların uyku kalitesi PUKİ ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların PUKİ alt boyutlarından ve genel ölçek toplamından aldıkları puanlar minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Buna göre katılımcıların PUKİ 1. Bileşeninden aldıkları puan ortalaması 1,19 ±0,85'tir. 2. Bileşen puan ortalamaları 2,90±0,40, 3. Bileşen puan ortalamaları 7,90±1,63, 4. Bileşen puan ortalamaları 0,26±0,60, 5. Bileşen puan ortalamaları 1,1±0,72, 6. Bileşen puan ortalamaları 0,27±0,75 ve 7. Bileşen puan ortalamaları 0,43±0,70'tir. PUKİ genel ölçeğinden alınan puan ortalaması ise 14,12±2,48'dir (Tablo 3).

Klinik Değerlendirme Bulguları:

Hastalığın klinik seyri, obezite ve kronik hastalık ile gündüz uykululuğu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Epworth gündüz uykululuğu değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tablo 4'te görüleceği üzere, sadece testi pozitif bulunan kişilerin %86,3'ünün gündüz uykululuğu yokken, %13,7'sinin vardır. Öte yandan semptomlu olan ve/veya akciğer tomografisinde hastalık bulgularına rastlanan bireylerin %32,3'ü gündüz uykululuğuna sahiptir. Hastalığın nasıl atlatıldığı ile Epworth gündüz uykululuğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$). Obezite durumu ile Epworth gündüz uykululuğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Burada obezite durumu olanların gündüz uykululuk durumlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Kronik hastalık durumu ile Epworth gündüz uykululuğu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Yine benzer bir şekilde hastalığın nasıl atlatıldığı, seyri ile obezite ve kronik hastalık varlığı ile OUA Berlin risk durumunun derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tablo 5' da görüleceği üzere semptomlu olan ve/veya akciğer tomografisi ile hastalık bulguları tespit eden bireylerin %48,4'ü Berlin risk durumu açısından yüksek riskli grupta yer almaktadır. Hastalığın nasıl atlatıldığı ile Berlin risk durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Buna göre serviste yatarak atlananların daha yüksek oranda yüksek risk grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde obezite ile Berlin risk durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Burada obezite durumu olanların Berlin risk durumu açısından daha yüksek oranda yüksek risk grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. Son olarak kronik hastalık durumu ile Berlin risk durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup ($p<0,05$), kronik hastalığa sahip olanların Berlin risk durumu açısından daha

yüksek oranda yüksek risk grubunda yer aldığı tespit edilmiştir.

Hastaların klinik seyri açısından PUKİ alt boyutları ve PUKİ genel toplamı ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Olguların hastalıklarının tespit edilme türüne göre PUKİ genel ölçek ve alt boyutları ortalamaları açısından farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Buna göre 4. Bileşen, 5. Bileşen, 7. Bileşen ve PUKİ genel puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,05$). Öte yandan, 1. Bileşen, 2. Bileşen, 3. Bileşen ve 6. Bileşen açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). 4.Bileşen olan alışılmış uyku etkinliği incelendiğinde semptomlu olan ve/veya akciğer tomografisiyle hastalık bulguları tespit edilen katılımcıların daha yüksek bir sıra ortalamasına sahip olduğu, bu gruptaki bireylerin alışılmış uyku etkinliği açısından daha olumsuz bir durumda olduğu görülmektedir. 5. Bileşen olan uyku bozukluğu incelendiğinde yine semptomlu olan ve/veya akciğer tomografisiyle hastalık bulguları tespit edilen katılımcıların daha yüksek bir sıra ortalamasına sahip olduğu, bu gruptaki katılımcıların daha yüksek düzeyde uyku bozukluğu yaşadığı tespit edilmiştir. 7.Bileşen olan gündüz işlev bozukluğu incelendiğinde benzer şekilde semptomlu olan ve/veya akciğer tomografisiyle hastalık bulguları tespit edilen katılımcıların daha yüksek bir sıra ortalamasına sahip olduğu, bu gruptaki katılımcıların daha yüksek düzeyde gündüz işlev bozukluğu yaşadığı görülmektedir. Son olarak PUKİ genel ölçek puanı üzerinden değerlendirme yapıldığında, yine semptomlu olan ve/veya akciğer tomografisiyle hastalık bulguları tespit edilen katılımcıların daha yüksek bir sıra ortalamasına sahip olduğu, bu gruptaki katılımcıların uyku kalitesinin daha düşük olduğu görülmektedir (Tablo 7).

PUKİ alt boyutları ve genel ölçek puanı açısından obezite durumuna göre 1. Bileşen, 5. Bileşen, 6.

Bileşen, 7. Bileşen ve PUKİ toplamı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Bu bileşenler ve PUKİ toplamı incelendiğinde obezite durumu olan bireylerin daha yüksek sıra ortalamalarına sahip oldukları, bu nedenle genel olarak uyku kalitelerinin daha düşük olduğu ifade edilebilir. Diğer bileşenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 8).

Hastaların cinsiyet, yaş ve kronik hastalık durumlarına göre Epworth uykululuk, Berlin Uyku anketi değerlendirmelerine göre istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. Cinsiyet dağılımına göre PUKİ genel ölçek ve alt boyutları ortalamaları açısından farklılık incelenmiş ve 3. Bileşen ve PUKİ genel ölçek puanları açısından cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). 3.Bileşen olan uyku süresi incelendiğinde kadınların sıra ortalamalarının erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca Genel ölçek puanı açısından da kadınların sıra ortalamalarının daha yüksek olduğu ve erkeklere göre daha düşük uyku kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan diğer bileşenler cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 9).

TARTIŞMA

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz Epworth Uykululuk skalası ve Berlin Uyku Anketi, uyku apne sendromunun polisomnografik inceleme olmadan belirlemem için kullanılan ölçütlerdir. Her iki testin birçok toplumsal ve klinik hastalıkta OUAS belirtilerinin belirlenmesi amacıyla yapılmış çalışmaları mevcuttur (12,13). OUAS tanısı için altın standart olan polisomnografik inceleme olmakla birlikte klinik bulguların ve belirtilerin olması hastalık varlığını araştırmak ve tanı koymak açısından önemlidir.

COVID-19 hastalarında hastane kayıtlarının retrospektif değerlendirilmesi ve risk analizleri şeklinde yapılmış güncel çalışmalarında OUAS sendromunun varlığının hastalık seyrine etkisi

üzerinde etkisi bildirilmiştir. Çalışmamızın özellikle hastalığın dünyada ilk olarak tanı konduğu ve pandemi olarak kabul edildiği zamanda yapılması önemlidir. Elde ettiğimiz sonuçlarda özellikle hastalık seyri obezite ve kronik hastalık ile gündüz uyukluluğu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Epworth gündüz uyukluluğu değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Özellikle hastanede tedavi altına alınan kliniği daha belirgin olan hastalarda bu ilişki anlamlı bulunmuştur. Yine benzer bulgular Belin Uyku anketi sonuçlarında da görülmüştür. Özellikle kronik hastalığı olan, obez hastalarda klinik gidişatın OUAS belirtileri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. COVID pandemisinin uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiş olup çalışmamızda da benzer veriler elde edilmiştir (5).

Yapılan çalışmalarda COVID pandemisi sırasında OUAS tanısı konmuş hastaların, ağır semptomatik hastalık geçirme ve hastalığa yakalanma oranları 8 kat daha fazla olduğu izlenmiştir (12,14). Bu durum değişik ülkelerde yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik açıdan farklılık göstermektedir. COVID 19 hastaları arasında OUAS artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. OUAS sendromu olan hastaların hastanede yatış ve solunum yetmezliği gelişme riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda OUAS eşlik etmesi hastalığın seyri üzerinde olumsuz etki gösterdiği belirtilmiştir (14).

Obezite varlığının enfeksiyon gidişatı açısından olumsuz etkisi yine literatürde çalışılmış ve obezitenin hastalık seyri üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir. Özellikle Amerika ve Batı ülkelerinde gözlenen yüksek ölüm oranlarının bu durumlarla ilişkili olabileceği tartışılmaktadır (15).

Çalışmamız özellikle COVID-19 hastalığının gidişatının ağır olmasında OUAS belirtilerinin varlığının katkı sunduğunu göstermiştir. Ayrıca OUAS belirtilerinin önceden bilinmesi, hasta eğitiminin ve tedavilerinin yapılması mortalite

oranlarını düşüreceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmamızın verilerin internet ortamında doldurulması ve sayının az olması çalışmanın zayıf noktalarıdır. Daha büyük sayıda, multisentrik, komorbit faktörlerin araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hastalığın daha erken tanınması ve tedavisinin yapılmasının mortaliteyi azaltacağı düşünülmektedir (14,16).

Çalışma için Tekirdağ NKÜ klinik araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (22,06.2020-E.28641).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoxie World Health Organization. Novel Coronavirus - China. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (access Feb 17, 2020) 2020.
2. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2012.
3. F Zhang, Z Shang, H Ma, Y Jia, L Sun, X Guo, L Wu, Z. Sun, Y. Zhou, Y. Wang, N. Liu, W. Liu High risk of infection caused posttraumatic stress symptoms in individuals with poor sleep quality: A study on influence of coronavirus disease (COVID-19) in China. MedRxiv. 2020. (online). <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20034504>.
4. Mello MT, Silva A, Guerreiro RC, da-Silva FR, Esteves AM, Poyares D, et al. Sleep and COVID-19: considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. Sleep Sci.2020;13(3):199-209
5. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. Med Sci Monit. 2020 Mar 20;26: e923921.
6. H. Xiao, Y. Zhang, D. Kong, S. Li, N. Yang. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. Med Sci Monit. 2020; 26: e923549-1–e923549-8.
7. Benjafeld AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra

- A (2019) Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 7(8):687–698.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, and the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer- Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP (2020) Presenting Characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 323:2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
 9. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008; 12:161-8.
 10. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth* 2010; 57:423-38
 11. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med* 2008; 4:563-71.
 12. Chiner E, Llombart M, Valls J, Pastor E, Sancho-Chust JN, Andreu AL, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F (2016) Association between obstructive sleep apnea and community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 11(4): e0152749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152749>.
 13. Tufik S, Gozal D, Ishikura IA, Pires GN, Andersen ML (2020) Does obstructive sleep apnea lead to increased risk of COVID-19 infection and severity? *J Clin Sleep Med.* 16:1425–1426.
 14. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure [published online ahead of print, 2020 Sep 29]. *Sleep Breath.* 2020;1-3
 15. Turan D, Tanrıverdi E, Çörtük M, Yıldırım ZB, Uğur Chousei EG, Çınarka H, Özgül MA, Çetinkaya E. Is Body Mass Index a Risk Factor in the Clinical Course of Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia? *SCIE.* 2020; 31(4): 324-328
 16. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, Mokhlesi B, Chung F (2015) Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 10(12): e0143697.

Tablo 1. Hastaların genel sosyodemografik özellikleri

DEĞİŞKENLER		N	%
Cinsiyet	Kadın	66	42,6
	Erkek	89	57,4
Hastalığın nasıl atlatıldığı	Serviste yatış	107	69,0
	Ayaktan	48	31,0
Yaşadığı yer	Köy	9	5,8
	İlçe	79	51,0
	Şehir	67	43,2
Medeni durum	Evli	100	64,5
	Bekâr	41	26,5
	Eşi vefat etmiş	12	7,7
	Boşanmış	2	1,3
Sigara kullanımı	Yok	109	70,3
	Tek tük	9	5,8
	Bırakmış	14	9,0
	Günde 1 paket	16	10,3
	Haftada 1 paket	7	4,5
Uyku düzensizliği	Var	99	63,9
	Yok	56	36,1
Hastalığın tespit edilmesi	Sadece testi pozitif	124	80,0
	Test +Semptomlu ve/veya tomografi ile	31	20,0
Hastalık durumu	Var	43	27,7
	Yok	112	72,3
Obezite	Evet	49	31,6
	Hayır	106	68,4
TOPLAM		155	100

Tablo 2. Epworth Gündüz Uykululuğu ve Berlin Uyku Ölçeğine Göre OUAS Risk Oranları

DEĞİŞKEN		N	%
Epworth Gündüz Uykululuğu	Evet	27	17,4
	Hayır	128	82,6
Berlin Risk Durumu	Yüksek risk	43	27,7
	Düşük risk	112	72,3
TOPLAM		155	100

Tablo 3. Puki Alt Boyutları Ve Genel Toplam

DEĞİŞKEN	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
1.Bileşen	,00	3,00	1,19	,85
2.Bileşen	1,00	3,00	2,90	,40
3.Bileşen	4,00	15,00	7,90	1,63
4.Bileşen	,00	3,00	,26	,60
5.Bileşen	,0	3,0	1,1	,72
6.Bileşen	,00	3,00	,27	,75
7.Bileşen	,00	2,00	,43	,70
PUKİ TOPLAM	9,00	21,00	14,12	2,48

Tablo 4. Hastalık seyri ile Epworth gündüz uyuklama arasındaki ilişki.

DEĞİŞKENLER		Epworth Gündüz Uykululuğu				Anlamlılık (p)
		Evet (%)	Hayır (%)	X ²	sd	
Hastalığın Tespiti	Sadece testi pozitif	17 (13,7)	107 (86,3)	5,931	1	0,015
	Semptomlu ve/veya Akciğer tomografisi	10 (32,3)	21 (67,7)			
Hastalığı Seyri	Serviste Yatış	19 (17,8)	88 (82,2)	0,027	1	0,869
	Ayaktan	8 (16,7)	40 (83,3)			
Obezite	Evet	15 (30,6)	34 (69,4)	8,669	1	0,003
	Hayır	12 (11,3)	94 (88,7)			
Kronik Hastalık	Var	12 (27,9)	31 (72,1)	4,550	1	0,056
	Yok	15 (13,4)	97 (86,6)			

Tablo 5. Hastalığın tespiti ve nasıl atlatıldığı, obezite ve kronik hastalık ile Berlin Uyku anketine göre OUAS risk durumu arasındaki ilişkiler

DEĞİŞKENLER		Berlin Risk Durumu				
		Yüksek Risk (%)	Düşük Risk (%)	X ²	sd	Anlamlılık (p)
Hastalığın Tespiti	Sadece testi pozitif	28 (22,6)	96 (77,4)	8,239	1	0,004
	Semptomlu ve/veya Akciğer tomografisi	15 (48,4)	16 (51,6)			
Hastalığı Seyri	Serviste Yatış	37 (34,6)	70 (65,4)	8,058	1	0,005
	Ayaktan	6 (12,5)	42 (87,5)			
Obezite	Evet	36 (73,5)	13 (26,5)	74,740	1	0,000
	Hayır	7 (6,6)	99 (93,4)			
Kronik Hastalık	Var	26 (60,5)	17 (39,5)	31,789	1	0,000
	Yok	17 (15,2)	95 (84,8)			

Tablo 6. Hastalığın klinik seyrine göre PUKİ ortalamaları açısından farklar

HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ			
PUKİ BİLEŞENLERİ	Sıra Ortalamaları		Anlamlılık (p)
	Serviste Yatış	Ayaktan	
1.BİLEŞEN	80,57	72,27	0,260
2.BİLEŞEN	77,67	78,73	0,724
3.BİLEŞEN	76,73	80,83	0,592
4.BİLEŞEN	76,61	81,09	0,414
5.BİLEŞEN	80,32	72,83	0,278
6.BİLEŞEN	80,09	73,34	0,154
7.BİLEŞEN	80,21	73,08	0,262
PUKİ TOPLAM	80,65	72,08	0,268

Tablo 7. Hastalığın seyrine göre PUKİ ortalamaları açısından farklar

HASTALIĞIN SEYRİ			
Sıra Ortalamaları			
PUKİ BİLEŞENLERİ	Testi Pozitif	Semptomlu ve/veya Akciğer tomografisi	Anlamlılık (p)
1.BİLEŞEN	76,70	83,21	0,445
2.BİLEŞEN	78,27	76,94	0,700
3.BİLEŞEN	78,98	74,06	0,579
4.BİLEŞEN	74,34	92,63	0,004
5.BİLEŞEN	71,85	102,58	0,000
6.BİLEŞEN	77,50	80,02	0,645
7.BİLEŞEN	72,61	99,55	0,000
PUKİ TOPLAM	72,86	98,55	0,004

Tablo 8. Obezite durumuna göre PUKİ ortalamaları açısından farklar

OBEZİTE DURUMU			
Sıra Ortalamaları			
PUKİ BİLEŞENLERİ	Evet	Hayır	Anlamlılık (p)
1.BİLEŞEN	99,13	68,23	0,000
2.BİLEŞEN	74,15	79,78	0,058
3.BİLEŞEN	80,82	76,70	0,589
4.BİLEŞEN	76,45	78,72	0,678
5.BİLEŞEN	90,76	72,10	0,007
6.BİLEŞEN	86,06	74,27	0,012
7.BİLEŞEN	90,33	72,30	0,004
PUKİ TOPLAM	97,13	69,16	0,000

Tablo 9. Cinsiyete göre PUKİ ortalamaları açısından farklar

PUKİ BİLEŞENLERİ	CİNSİYET		Anlamlılık (p)
	Kadın	Erkek	
1.BİLEŞEN	80,45	76,18	0,535
2.BİLEŞEN	79,68	76,75	0,295
3.BİLEŞEN	88,59	70,15	0,010
4.BİLEŞEN	82,75	75,01	0,171
5.BİLEŞEN	80,85	75,89	0,442
6.BİLEŞEN	80,83	75,90	0,266
7.BİLEŞEN	74,36	80,70	0,286
PUKİ TOPLAM	88,51	70,21	0,011



Klinik Örneklerden İzole Edilen Pseudomonas Aeruginosa Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiotic Resistance Rates of Pseudomonas Aeruginosa Strains Isolated from Clinical Samples

Betül DÖNMEZ , Cihadiye Elif ÖZTÜRK , Gözde KAHRAMAN , Banu Hümeysra KESKİN , Eda KAYABAŞI 

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Pseudomonas aeruginosa türleri hastane ortamında yaygın olarak bulunan ve hastane enfeksiyonlarına neden olan bakterilerdir. Bu çalışmada laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerden izole edilen P. aeruginosa suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarını tespit ederek, epidemiyolojik verilere ve ampirik tedavi seçeneklerine katkı sağlamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kasım 2016-Ağustos 2018 döneminde laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen P. aeruginosa suşlarının identifikasyon ve antibiyogram işlemlerinde konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ve Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı.

BULGULAR: Yetmiş ikisi (% 29) derin trakeal aspirat (DTA), 68'i (% 27) idrar, 50'si (% 20) balgam, 24'ü (% 10) bronko alveolar lavaj (BAL), 22'si (% 9) yara, 14'ü (% 5) ise diğer örneklerden (apse, kan kültürü, doku kültürü, plevra sıvısı, kateter) izole edilen toplam 250 suş incelendi. Direncin en düşük olduğu antibiyotik amikasin (% 18), direncin en yüksek olduğu antibiyotikler ise siprofloksasin (% 50) ve seftazidim (% 48) olarak belirlendi. Siprofloksasin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam (TZP) ve gentamisin direncinin yoğun bakım ünitesinde diğer kliniklerden daha yüksek olduğu tespit edildi. Polikliniklerden gelen örneklerdeki imipenem direnç oranının servis ve yoğun bakım ünitelerine göre çok düşük olduğu (% 15) saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastanemizde P. aeruginosa tedavilerinde sık kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde giderek arttığı gözlemlendi. Daha önce yüksek oranda direnç saptanan sefepimin direnç oranının ise düştüğü görüldü. Pseudomonas suşlarında saptadığımız yüksek direnç oranları antibiyotik duyarlılık testlerine göre tedavinin düzenlenmesinin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, Pseudomonas aeruginosa, yoğun bakım ünitesi

Abstract

INTRODUCTION: Pseudomonas aeruginosa species are common bacteria that cause nosocomial infections. In this study, we aimed to contribute to epidemiological data and empirical treatment options by determining the resistance rates of P. aeruginosa strains isolated from clinical samples sent to our laboratory.

METHODS: Conventional microbiological methods and Vitek 2 (bioMérieux, France) automated system were used for the identification and antibiogram processes of P. aeruginosa strains isolated from various clinical samples sent to our laboratory between November 2016 and August 2018.

RESULTS: Seventy-two (29 %) deep tracheal aspirate (DTA), 68 (27 %) urine, 50 (20 %) sputum, 24 (10 %) bronchoalveolar lavage (BAL), 22 (9 %) wounds and 14 (5 %) from other samples (abscess, blood culture, tissue culture, pleura, catheter), a total of 250 strains were examined. The antibiotic that has the lowest resistance was found to be amikacin. Ciprofloxacin (50 %) and ceftazidime (48 %) had the highest resistance. Ciprofloxacin, ceftazidime, piperacillin-tazobactam (TZP) and gentamicin resistance were found to be higher in the intensive care unit than other clinics. It was found that the imipenem resistance rate in the samples from the polyclinics was very low (15 %) compared to the service and intensive care units.

DISCUSSION and CONCLUSION: It was observed that the rate of resistance to antibiotics, which are frequently used in P. aeruginosa treatments in our hospital, has gradually increased over the years. It was observed that the resistance rate of cefepime, which had a high rate of resistance before, decreased. The high resistance rates we found in Pseudomonas strains show the importance of regulation of treatment according to antibiotic susceptibility tests.

Keywords: Antimicrobial resistance, intensive care units, Pseudomonas aeruginosa

GİRİŞ

Pseudomonas cinsi bakteriler Gram negatif, hareketli, sporsuz, kapsülsüz, oksidaz pozitif,

zorunlu aerob, nonfermenter özellikle olup glikozu okside eder ve MacConkey agarda üreme özelliğine sahiptir. Doğada toprak ve bitkilerde, yaşam alanlarında ise yüzme havuzları, jakuziler,

küvetler, kontakt lens solüsyonları ve ev nemlendiricilerinde yaygın olarak bulunmaktadır (1,2). Hastanede izole edilen yerler ise solunumsal tedavi cihazları, antiseptikler, sabunlar, lavabolar, paspaslar, ilaçlar ve fizyoterapi ve hidroterapi havuzları gibi çeşitli kaynaklardır (1).

P. aeruginosa suşları, hastane enfeksiyonu etkenleri içinde ilk sıralarda yer alan özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalardan sıklıkla izole edilen patojenlerdir. Fırsatçı enfeksiyonlar ve hastane enfeksiyonlarına yol açan *P. aeruginosa*; kistik fibrozis, yanık enfeksiyonları ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) hastaları gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi, tedavisi zor enfeksiyonlara neden olabilmekte ve oluşturduğu enfeksiyonlara bağlı yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (3,4).

P. aeruginosa sahip olduğu doğal direncin yanında kromozomal mutasyonlarla veya plazmidler, transpozonlar ve integronlar aracılığıyla birçok antibiyotiğe karşı kazanılmış ileri direnç mekanizmaları geliştirebilmektedir (5). Ayrıca tekrarlayan ve inatçı enfeksiyonlarından sorumlu tutulan, biyofilm aracılı direnç ve çoklu ilaca toleranslı persister hücrelerin oluşumunu içeren adaptif antibiyotik direnci son zamanlarda belirlenmiş bir direnç mekanizması olarak bilinmektedir (6). Bu nedenle kullanımda olan antibiyotiklere karşı duyarlılığın izlenmesi önemlidir (3). Biz de çalışmamızda laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarını tespit ederek epidemiyolojik verilere ve ampirik tedavi seçeneklerine katkı sağlamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, Kasım 2016-Ağustos 2018 döneminde laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarına ait laboratuvar verileri kullanılarak retrospektif olarak planlanmıştır. Gönderilen örneklerde

üreyen bakteriler konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ya da otomatize sistem (Vitek 2, Biomeriux, Fransa) ile tanımlanmış, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılığı European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2017 kriterlerine göre belirlenmiştir (7). Hastaların yaşı, cinsiyeti, örnek türü ve örneğin gönderildiği klinik ile ilgili veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 programında Ki-kare ve Fisher's Exact, Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Yerel invaziv olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 07.12.2020 tarih ve 2020/255 numarası ile izin alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 250 hasta örneğinden izole edilen *P. aeruginosa* suşu dahil edilmiştir. Hastaların 176'sı (%70) erkek, 74'ü (%30) kadın olup yaş ortalamaları 61±21,6 (en küçük 0-en büyük 97) olarak saptanmıştır. Örneklerin 72'si (%29) derin trakeal aspirat (DTA), 68'i (%27) idrar, 50'si (%20) balgam, 24'ü (%10) bronko alveolar lavaj (BAL), 22'si (%9) yara, 14'ü (%5) ise diğer örnekler (apse, kan kültürü, doku kültürü, plevra sıvısı, kateter) idi. Örneklerin gönderildiği klinik bölümlere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Suşların antibiyotik direnç oranları incelendiğinde amikasin direncinin (%18) diğer antibiyotiklerden daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Direncin en yüksek olduğu antibiyotikler ise siprofloksasin (%50) ve seftazidim (%48) olarak belirlenmiştir ($p<0,001$). Ayaktan hasta takip edilen poliklinikler, yatan hastaların takip edildiği servisler ve klinik durumu daha şiddetli olan hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları ayrıca değerlendirilmiştir. Seftazidim, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve gentamisin direncinin yoğun bakım ünitelerinde daha fazla olduğu görülmüşken, amikasin ve sefepim duyarlılığının gönderildiği bölüme göre

değişmediği saptanmıştır. İmipenem direncinin ise servis ve yoğun bakım ünitelerinde benzer, polikliniklerde ise anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

P. aeruginosa enfeksiyonu hastanelerde özellikle de yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda çok fazla tespit edilen, uzun süreli hastanede kalış, artan maliyetler ve mortalite ile ilişkili enfeksiyonlardan sorumlu bir patojendir. Günümüzde bu enfeksiyonla ilgili en büyük sorun ise *P. aeruginosa* tedavisinde karşılaşılan antibiyotik direncidir. *P. aeruginosa*, sefotaksim, seftriakson ve ertapenem dahil olmak üzere birçok geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir. Anti-psödomonal ajanlar arasında piperasilin, seftazidim, sefepim, imipenem ve meropenem bulunmakla birlikte *P. aeruginosa* karbapenemler dahil bu ajanlara da direnç kazanabilmektedir(8). Yapılan küresel bir çalışmada çeşitli bölgelerde *P. aeruginosa*'nın direnç oranları arasında yüksek değişkenlik olduğu gözlenmiştir (9). Çin'de yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa* izolasyon oranlarının her yıl arttığı ve tüm antimikrobiyallerin etkisinde azalma eğilimi olduğu bildirilmiştir (5). Karakeçe ve ark.'nın yaptığı çalışmada amikasin direnç oranı %13 bulunmuştur (1). Aktepe ve ark.'nın da yaptıkları çalışmada *P. aeruginosa* suşlarında en duyarlı antibiyotikler amikasin ve tobramisin olup %4,9 oranında direnç saptanmıştır (4). Durmaz ve ark.'nın 2011-2013 yıllarında yaptıkları çalışmada ise *P. aeruginosa* suşlarının amikasinine %43; Çin'de bir yanık servisinde 2007-2015 yılları arasında yapılan çalışmada *P. aeruginosa* suşlarında amikasin direncini 2007'de %43, 2014'te %85 olarak bildirmişlerdir (10,11). Bizim çalışmamızda suşların antibiyotik direnç oranları incelendiğinde, amikasin direncinin (%18) Aktepe ve ark.'nın çalışmasıyla benzer şekilde ve diğer antibiyotiklerden daha düşük olduğu saptanmıştır. Çin'de yapılan çalışmadaki yüksek direnç oranının çalışma grubunun yanık ünitesindeki hastalardan oluşmasından

kaynaklandığı düşünülmüştür. Aminoglikozidler arasında amikasin, daha az sayıda aminoglikozit modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle, *Pseudomonas* ve diğer Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında grubun diğer üyelerine kıyasla daha etkindir ve direnç daha az gelişmektedir. *Pseudomonas* enfeksiyonlarında aminoglikozidler yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen tek başına değil de başka ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilirdiği için tedavide kullanımları kısıtlıdır.

Aminoglikozit grubundan diğer bir antibiyotik olan gentamisin *P. aeruginosa* üzerine etkisine bakıldığında bizim çalışmamızda direnç oranı %29 olup YBÜ'de bu oran %43 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Eyigör ve ark.'nın 2007-2008'de yaptığı çalışmada %4, Durmaz ve ark.'nın 2011-2013 yılları arasında yaptığı çalışmada %38 olarak bulunmuş olup çalışmalar arasında değişkenlikler mevcuttur (10,12). Varışlı ve ark.'nın 2011-2015 yılları arasında yaptıkları çalışmada ise gentamisin direncinde yıllara göre bir değişim gözlenmediği bildirilmiştir (13). Gentamisin direncinin hastanemizde yüksek oranda saptanması intramusküler uygulanabilmesi nedeniyle kombinasyon tedavilerinde daha fazla kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

P. aeruginosa'nın siprofloksasin direnci, dünyanın birçok yerinde artan bir sorundur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 94 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları retrospektif olarak araştırılmış ve en yüksek direnç oranı siprofloksasine (%16) karşı belirlenmiştir (12). Aktepe ve ark.'nın yaptığı çalışmada siprofloksasin direnci %33,3 olarak belirlenirken yoğun bakım ünitelerinde bu oranın %47,5 düzeyine yükseldiği gözlenmiştir (4). Yapılan bir başka çalışmada siprofloksasin direnci %47 oranında bildirilmiştir (10). Khan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise bu oran %16,5 olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda siprofloksasine direnç oranı %50 idi ve bu oran yoğun bakım hastalarında %63 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda saptadığımız yüksek siprofloksasin direncinin, oral dozların mevcudiyeti taburculuk sonrası idame tedavilerde kolaylık sağlamasından dolayı sık tercih edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Karbapenemlere gelişen direnç ise endişe vericidir. Suudi Arabistan'da P. aeruginosa'nın karbapenemlere direnci %30'un üzerine çıkmıştır (15,16). Saeed ve ark.'nın yaptığı çalışmada oran %34 olarak bulunmuştur (17). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada imipenem direnç oranı %37 saptanmıştır (10). Khan ve ark.'nın yaptığı çalışmada imipenem direnç oranı %19 bulunmuştur (14). Farklı olarak Eyigör ve ark.'nın yaptığı çalışmada imipenem direnci %3 oranında bulunmuş olup bizim veriler ile çelişmektedir (12). Bizim yaptığımız çalışmada karbapenemlerden imipenem direncinin verileri saptanmış olup %32 olarak bulunmuş iken Eyigör ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu direncin bazı antibiyotiklere karşı düşük oranlarda bulunması, antibiyotiklere karşı direnç geliştirme mekanizmalarının farklılığı yanında, yazarlar tarafından çalışmanın yapıldığı hastanede 238 yatak ve 22 yoğun bakım yatağı bulunması ve yanık ünitesinin bulunmamasının yanı sıra enfeksiyon kontrol komitesinin etkin olarak çalışmasına da bağlı olabileceği şeklinde bildirilmiştir (13). Çalışmamızdaki yüksek direncin ise yatan hastalardaki ampirik tedavilerde karbapenemlerin kullanım oranlarının fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Seftazidim bazı karbapenem veya florokinolona dirençli izolatlar karşı etkinliğini koruyan güçlü bir anti-psödomonal antibiyotik olarak bilinmektedir (18). Saeed ve ark.'nın yaptığı çalışmada seftazidim direnç oranı %56 olarak bildirilmiştir (17). Çin'de bir yanık servisinde 2007-2015 yılları arasında yapılan çalışmada da P. aeruginosa enfeksiyonunda seftazidim direncinin % 26,9 dan %46,2 ye yükseldiği tespit edilmiştir (11). Ülkemizde yapılan diğer bazı çalışmalarda da bu oran %42-44 oranlarında bulunmuştur (1,12). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer

şekilde seftazidim direnç oranı %48 bulunmuş olup bu oran YBÜ'lerde %61 olarak bulunmuştur. Beta-laktam grubu antibiyotiklerin yoğun kullanımına bağlı olarak direncin yüksek olduğu düşünülmüştür.

Psödomonal enfeksiyonların tedavisinde temel dayanak noktalarından biri olan piperasilin-tazobaktam direnci bölgesel farklılıklar göstermektedir. Khan ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran %4,9 ile çok düşük oranda saptanmıştır (14). Saeed ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran %34 iken, Durmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada %71 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (10,17). Çalışmadaki direnç oranı ise %41 olup YBÜ'de bu oran %53' tür. Direnç oranlarındaki bu farklılıkların, hastanelerde uygulanan antibiyotik kullanım politikalarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda irdelediğimiz diğer bir anti-psödomonal ajan olan sefepim direnci %37 olarak bulunmuş olup YBÜ'de bu oranın %47'ye çıktığı görülmüştür. Yapılan farklı çalışmalarda bu oran %8,3 ile %40 arasında değişmektedir (10,12,14).

Genel anlamıyla baktığımızda çalışmamızda seftazidim, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve gentamisin direncinin yoğun bakım ünitelerinde daha fazla olduğu görülmüştür. Antibiyotik kullanımının yaygın olduğu YBÜ'de, hastaların dirençli mikroorganizmalarla karşılaşma olasılığının da yüksek olması nedeniyle bu fark çok belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Amikasin ve sefepim duyarlılığının gönderildiği bölüme göre değişmediği saptanmış olup imipenem direncinin ise servis ve yoğun bakım ünitelerinde benzer, polikliniklerde ise anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. İmipenemin intravenöz kullanılması gerekliliğinin, poliklinikte kullanımını kısıtlaması nedeniyle direncinin de düşük olduğu düşünülmüştür.

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarından daha önce yayınlanmış çalışmalar incelendiğinde P.

aeruginosa'da yıllar içinde değişen antibiyotik direnç oranları Tablo 3'de gösterilmiştir (19-21). Laboratuvarımızda sefepim dışında diğer antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde giderek arttığı görülmüştür. Yüksek direnç varlığı nedeniyle kullanımı azalan antibiyotiklerde zamanla direnç azalırken, sık kullanılan antibiyotiklerde direnç artmıştır.

P. aeruginosa suşlarının direnç paternlerinin çalışmanın yapıldığı yıla, hastaneye ve hatta kliniğe göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Pseudomonas suşlarında saptadığımız yüksek direnç oranları antibiyotik duyarlılık testlerine göre tedavinin düzenlenmesinin önemini göstermektedir.

Teşekkür: Çalışmadaki katkıları için Doç. Dr. Emel Çalışkan'a teşekkür ederiz.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Karakeçe E, Terzi HA, Çiftçi İH. Pseudomonas aeruginosa izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirmesi. Göztepe Tıp Derg 2014;29(1): 20-3.
2. Baron EJ, Peterson LR, Fingeold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 10th edition, Mosby Co, London, 1994, p. 168-204.
3. Gül M, Şensoy A, Çetin B, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa suşlarında seftazidime duyarlılığın E-test ve disk diffüzyon yöntemleri ile araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34: 33-6.
4. Aktepe OC, Aşık G, Çetinkaya Z, Çiftçi İH, Altındış M. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2010; 40(4):225-31.
5. Xiao M, Wang Y, Yang QW, et al. Antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa in China: a review of two multicentre surveillance programmes, and application of revised CLSI susceptibility breakpoints. Int J Antimicrob Agents 2012;40(5):445-9.
6. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv 2019;37(1):177-92.
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 6.0, 7.0, 8.0, 2018. https://eucast.org/clinical_breakpoints/,(erişim tarihi 01.11.2016).
8. Alnimr AM, Alamri AM. Antimicrobial activity of cephalosporin-beta-lactamase inhibitor combinations against drug-susceptible and drug-resistant Pseudomonas aeruginosa strains. J Taibah Univ Med Sci 2020;15(3):203-10.
9. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011. Pharmaceuticals 2013;6(11):1335-1346.
10. Durmaz S, Özer T. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci. Abant Med J 2015;4(3):239-42.
11. Dou Y, Huan J, Guo F, Zhou Z, Shi Y. Pseudomonas aeruginosa prevalence, antibiotic resistance and antimicrobial use in Chinese burn wards from 2007 to 2014. J Int Med Res 2017;45(3):1124-37.
12. Eyigör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N. Yatan hastalardan izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg 2009;23(3):101-5.
13. Varışlı AN, Aksoy A, Baran I, Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci. Turk Hij Den Biyol Derg 2017;74(3):229-6.
14. Khan MA, Faiz A. Antimicrobial resistance patterns of Pseudomonas aeruginosa in tertiary care hospitals of Makkah and Jeddah. Ann Saudi Med 2016;36(1):23-8.
15. Alagamy MH, Shibl A, Zaki S, Tawik A. Antimicrobial resistance pattern and prevalence of metallo-β-lactamases in Pseudomonas aeruginosa from Saudi Arabia. Afr J Microbiol Res 2011;5(30):528-33.
16. Al Johani SM, Akhter J, Balkhy H, El-Saed A, Younan M, Memish Z. Prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolates in an adult intensive care unit at a tertiary care center in Saudi Arabia. Ann Saudi Med 2010;30(5):364-9.
17. Saeed M, Rasheed F, Afzal RK, Hussain S, Riaz S, Ahmad A. Pseudomonas aeruginosa: Evaluation of pathogen burden and drug-resistance trends in a tertiary care hospital. J Coll Physicians Surg Pak 2018;28(4):279-83.
18. Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP. Efficacy of humanized carbapenem and ceftazidime regimens against Enterobacteriaceae producing OXA-48 carbapenemase in a murine infection model. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(3):1678-83.

19. Öztürk CE, Çalışkan E, Şahin İ. Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. ANKEM Derg 2011;25(1):42-7.
20. Öztürk CE, Türkmen Albayrak H, Altınöz A, Ankaralı H. Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. ANKEM Derg 2010;24(3):117-23.
21. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ. Pseudomonas aeruginosa izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi. ANKEM Derg 2006;20(3):152-5.

Tablo 1. Örneklerin gönderildiği klinik bölümlere göre dağılımı

Klinik bölüm	Sayı	Yüzde
Acil servis	10	4
Anestezi YBÜ	20	8
Beyin cerrahi YBÜ	11	4
Dahili YBÜ	38	15
Dahiliye servisi	23	9
Enfeksiyon hastalıkları polikliniği	15	6
Genel cerrahi servisi	6	2
Göğüs hastalıkları polikliniği	28	11
Göğüs hastalıkları servisi	15	6
Kalp damar cerrahisi servisi	19	8
Ortopedi polikliniği	5	2
Pediyatri YBÜ	7	3
Üroloji polikliniği	41	17
Diğer	12	5
Toplam	250	100

Diğer: Çocuk cerrahi polikliniği, dermatoloji polikliniği, dahiliye polikliniği, göğüs cerrahisi polikliniği, göğüs cerrahisi servisi, jinekoloji polikliniği, ortopedi servisi, üroloji servisi

Tablo 2. . P. aeruginosa suşlarının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotik	Poliklinik		Servis		Yoğun Bakım		Toplam		P değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Siprofloksasin	37/102	36	39/71	55	47/75	63	123/248	50	0,001
Seftazidim	37/99	37	35/69	51	43/71	61	115/239	48	0,010
TZP	28/97	29	32/69	46	39/73	53	99/239	41	0,003
Sefepim	29/100	29	26/70	37	34/73	47	89/243	37	0,060
İmipenem	15/101	15	28/70	40	37/76	49	80/247	32	<0,001
Gentamisin	24/102	24	19/71	27	32/75	43	72/245	29	0,018
Amikasin	15/101	15	13/71	18	17/75	23	45/247	18	0,414

TZP: Piperasilin-tazobaktam

Tablo 3. Hastanemizde yıllara göre P.aeruginosa antibiyotik direnç oranları izlemi

Antibiyotik	2003 n=114	2004 n=69	2005 n=82	2008-2009 n=97	2010 n=100	2016-2018 n=250
Direnç oranları (%)						
Siprofloksasin	26	21	32	14	13	50
Seftazidim	33	22	50	23	45	48
TZP	29	17	32	21	8	41
Sefepim	34	19	36	87	60	37
İmipenem	31	19	32	23	18	32
Gentamisin	43	32	35	25	23	29
Amikasin	32	26	12	4	7	18

TZP: Piperasilin-tazobaktam



Tek Taraflı Anizometropik Ambliyop Olgularda Maküla ve Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation Of Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Using Optical Coherence Tomography in Cases with Unilateral Anisometropic Amblyopia

Adem SOYDAN , Ümit DOĞAN , Fatih ULAŞ , Serdar ÇELEBİ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Tek taraflı anizometropik ambliyopisi olan olguların maküla ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıklarını optik koherens tomografi ile ölçerek ambliyopinin maküla kalınlığı ve RSLT üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 5-62 yaş arası 50 tek taraflı anizometropik ambliyopi olgusunun 100 gözü ve 50 sağlıklı olgunun 50 gözü dahil edildi. Optik koherens tomografi cihazıyla RSLT kalınlıkları ve maküla kalınlıkları değerlendirildi. Refraksiyon kusuru ve ambliyopi dışında başka bir göz patolojisi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların tüm ölçümleri optik koherens tomografi cihazıyla (Spectralis®), pupil dilate edilmeksizin ve aynı operatör tarafından yapıldı. Ölçüm sonuçları ortalama ± standart sapma olarak verildi. Sonuçların istatistiksel analizi bağımsız örneklem t-testi ile gerçekleştirildi.

BULGULAR: Anizometropik ambliyop ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 24,68±14,41 ve 25,96±15,01 yıl idi. Çalışmaya dahil edilen grupların maküla kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Anizometropik ambliyop ve kontrol grubunun global RSLT kalınlıkları sırasıyla 108,26±10,86 µm ve 101,50±9,56 µm idi. Anizometropik ambliyop grubunun RSLT kalınlığı anlamlı olarak daha kalın olduğu belirlendi (p<0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Anizometropik ambliyop olgularda RSLT kalınlığı kontrol gruplarından daha kalın olduğu saptandı. Artan hipermetropi ve aksiyel uzunluktaki azalma, gruplar arasındaki farkın oluşmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ambliyopi, maküla kalınlığı, optik koherens tomografi, retina sinir lifi tabakası.

Abstract

INTRODUCTION: To investigate the effects of amblyopia on the macular thickness and retinal nerve fiber layer (RNFL) by measuring the macular thickness and RNFL thickness in unilateral anisometropic amblyopia patients using optical coherence tomography.

METHODS: One hundred eyes of 50 anisometropic amblyopia patients and 100 eyes of 50 healthy control subjects between the ages of 5-62 included to the study. We evaluated RNFL and macular thickness using optical coherence tomography. We excluded patients having ocular pathology except mild refractive error and amblyopia. All the measurements taken using optical coherence tomography (Spectralis®) and the measurements were taken without pupil dilatation by same examiner. Statistical data were given as a mean value ± standart deviation. The "student's t test for independent samples" was used for statistical assesment.

RESULTS: The mean age of the anisometropic and control groups were 24.68±14.41 and 25.96±15.01, respectively. There was no statistically significant difference in macular thickness between the groups (p>0.05). The global RNFL thickness of anisometropic amblyopia group and control group was 108.26±10.86 µm and 101.50±9.56 µm, respectively. In the anisometropic amblyopia group the global RNFL was significantly thicker than the control group (p<0.001).

DISCUSSION and CONCLUSION: It was found that patients with anisometropic amblyopia have thicker RNFL thickness comparing to healthy control subjects. Hyperopia and shorter axial length will be contributing factors for the difference between groups.

Keywords: Amblyopia, macular thickness, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer.

GİRİŞ

Ambliyopi, optik aksta herhangi bir organik patoloji olmaksızın bir veya iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ile görmenin azalması olarak bilinir. (1). Ambliyopi hayatın ilk 5

yaşındaki kritik dönemde binoküler tek görme, verjans, fiksasyon ve akomodasyon gibi fizyolojik reflekslerin oluştuğu şekilli görme deprivasyonu ve anormal binoküler etkileşimdeki anormallik sonucu gelişmektedir (2, 3). Günümüzde geniş

populasyonda yapılan ambliyopi çalışmalarında, iyi tıbbi hizmet alanlarda ambliyopi sıklığı % 1.6 - 3.6 arasında iken yetersiz tıbbi hizmet alanlarda bu oran artmaktadır (4, 5). Ambliyopinin sebebi olarak %50 anizotropi, %19 şaşılık, % 27 kombine ve % 4 deprivasyon gösterilmiştir (6). Anizotropik ambliyopi, ambliyop göz ile iyi gören gözün refraksiyonları arasında 2 diyoptrinin üzerinde fark olması durumudur. Ambliyopi tedavisinde amaç; her iki gözde eşit ve normal görme sağlanması, derinlik algısı ve binoküler uyumun kazandırılmasıdır (2).

Optik koherens tomografi (OKT), ışık dalgası kullanarak, yüksek çözünürlükte retina görüntülenmesini ve retina verilerinin kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan invaziv olmayan bir testtir. OKT, optik disk, retina ve maküla gibi anatomik yapıların görüntülenmesiyle birlikte; retina pigment epitel, fotoreseptörler ve retina sinir lifi gibi intraretinal yapıların görüntülenmesini de sağlar. Günümüzde OKT, başta retina birimlerinde olmak üzere glokom ve şaşılık birimlerinde de sıklıkla kullanılmaktadır (7).

Bu çalışmanın amacı, tek taraflı anizotropik ambliyopisi olan hastaların iyi gören ve ambliyop gözlerinde ve sağlıklı bireylerin sağlam gözlerinde maküla ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıklarını ölçerek anizotropik ambliyopinin RSLT ve maküla kalınlığı üzerinde neden olabileceği değişiklikleri tespit etmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Şaşılık Birimi'ne Ağustos 2012 ile Mart 2014 tarihleri arasında başvuran tek taraflı anizotropik ambliyopi tanısı konulan, 50 anizotropik ambliyop ile aynı tarihler arasında 50 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif ve kesitsel olarak gerçekleştirildi. Çalışmayı gerçekleştirmek için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu kapsamında yapıldı. Hastalar ve

yakınları çalışmada yapılacak işlemlerle ilgili bilgilendirilerek ebeveynlerine bilgilendirilmiş olur formları imzalatıldı.

Muayenesi yapılan olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Ambliyoplarda iyi gören gözün görme keskinliği Snellen eşeline göre 0,8'den az olmaması şartıyla ambliyop göz ile iyi gören gözün EİDGK düzeyleri arasında iki sıra veya daha fazla fark olması,
- Kontrol grubunda silindirik ve sferik kırma kusurunun her iki gözde ± 1.0 diyoptri ve altında olması,
- Ambliyop olgularda silindirik ve sferik kırma kusurunun her iki gözde ± 6.0 diyoptri ve altında olması,
- Pnömotik tonometre ile ölçülen göz içi basınçlarının 20 mmHg ve altında olması.

Dışlama kriterleri:

- Herhangi bir nörolojik hastalığının olması,
- Ambliyopinin şaşılık veya diğer nedenlere bağlı olması
- Nistagmusun olması,
- Ailede glokom öyküsü olması,
- Ön segment muayenesinde, lenste ve korneada görme azalmasına sebep olabilecek ve görüntü alınmasına engel olacak opasitelerin olması,
- Oftalmoskopik muayenede, optik sinir başında anormallik olması, peripapiller koroid atrofisinin bulunması, diyabetik retinopati gibi retinal patolojilerin olması, hipertansif retinopati veya ven oklüzyonu gibi damarsal patolojilerin olması,
- OKT görüntüsü alınmasını engelleyecek şekilde uyum problemi olanlar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Çalışmamızda toplam 3 grup oluşturuldu:

- Grup 1: Tek taraflı anizotropik ambliyopisi olan 50 hastanın ambliyop gözü,
- Grup 2: Tek taraflı anizotropik ambliyopisi

olan 50 hastanın iyi gören gözü,

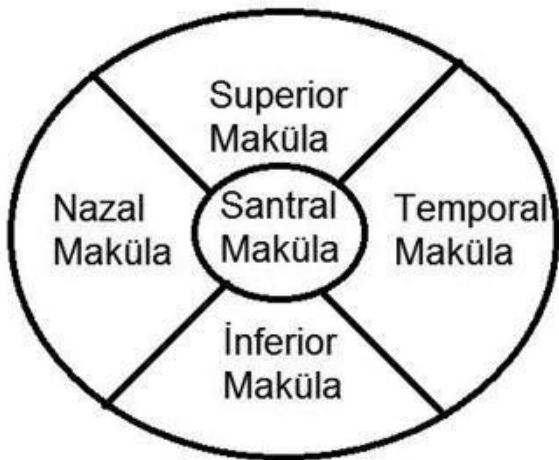
- Grup 3: Ambliyopisi olmayan 50 sağlıklı bireyin bir gözü (kontrol grubu).

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Göz içi basınçları ve santral kornea kalınlıkları pnömotonometre (Canon TX 20P) ile ölçüldü. Hastaların göz ön-arka aksiyel uzunlukları Lenstar LS 900 (Haag-Streit AG, Koeniz, İsviçre) cihazıyla ölçüldü.

Bütün olgulara şaşılık muayenesini de içeren ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Tüm olgulara sikloplejik muayenede saptanan refraktif kusur bir başka muayene gününde tashih edilerek, düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri elde edildi.

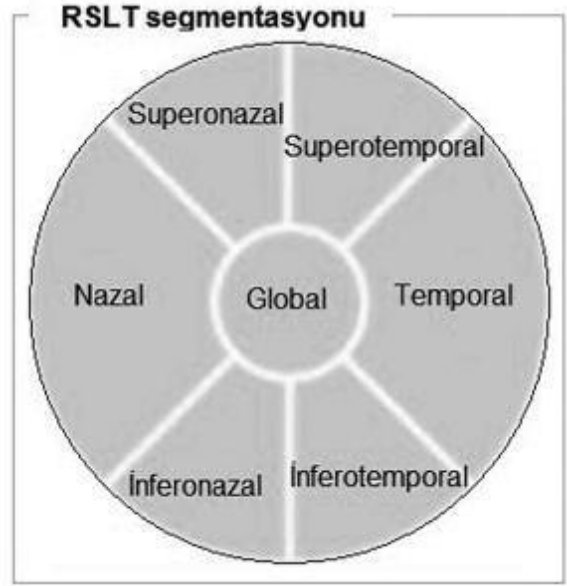
Olguların OKT çekimleri sikloplejisiz olarak tek hekim tarafından (AS) hastanın başı dik ve aynı pozisyonda yapıldı. OKT çekimleri 5.3 yazılım versiyonu yüklenmiş olan Spectralis® OKT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) kullanılarak yapıldı.

Maküla kalınlığı ölçümleri, cihazda bulunan fast (hızlı çekim) modu kullanılarak yapıldı. Santral maküla kalınlığı için 1 mm çaplı santral maküla segmenti ölçümünün ve 3 mm çaplı makülanın santralini çevreleyen alanın inferior, superior, nazal ve temporal segmentlerinin ölçüm sonuçları değerlendirildi (Şekil 1).



Şekil 1. Dairesel maküla kalınlığı haritası. Küçük dairenin çapı 1 mm, büyük dairenin çapı 3 mm'dir.

RSLT kalınlığı ölçümleri, cihazda bulunan RSLT ölçüm mod değerleri (otomatik gerçek zamanlı ölçüm fonksiyonu aktive edilmiş dairesel tarama) değiştirilmeksizin yapıldı. Kullandığımız OKT cihazı RSLT kalınlığı için 12° çapında alanı taramaktadır. Çalışmamızda temporal, nazal, temporal inferior, temporal superior, nazal inferior, nazal superior sektörlerin ölçümlerinin ve bu sektörlerin ortalama-sıyla elde edilen global ölçümleri değerlendirildi (Şekil 2).



Şekil 2. Retina sinir lifi tabakası segmentasyonu

Olgulardan elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 21.0 (IBM Statistical Package for Social Science, Chicago, Illinois) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplara göre cinsiyet dağılımı gibi kategorik değişkenlerde ki-kare test istatistiği kullanıldı. Ambliyop ve sağlam gözlerde OKT ile elde edilen maküla kalınlığı ve RSLT kalınlığı ölçümleri gibi sürekli değişkenlerde bağımsız örneklem t-testi, bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi ve grupların ikili karşılaştırması için post-hoc Tukey testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 5 ile 62 arasında değişen olguların demografik ve klinik bulguları Tablo 1’de yer almaktadır. Tablo 1’de verilen anizometropik ambliyop ve kontrol grubuna ait görme keskinliği (GK), sferik ekivalan (SE), aksiyel uzunluk (AU), santral kornea kalınlığı (SKK) ve göz içi basıncı (GİB) değerlerinden GK, SE, AU değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$) GİB ve SKK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Anizometropik ambliyop ve kontrol grubunun maküla kalınlıkları karşılaştırıldığında, hiçbir bölgede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak RSLT kalınlığı değerlerinden global, temporal, nazal superior, nazal ve nazal inferior segmentlerdeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 2).

Anizometropik ambliyop olguların, ambliyop ve iyi gören gözlerinin maküla kalınlıkları karşılaştırıldığında, hiçbir bölgede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak RSLT kalınlığı değerlerinden global, nazal ve nazal inferior segmentlerdeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 3).

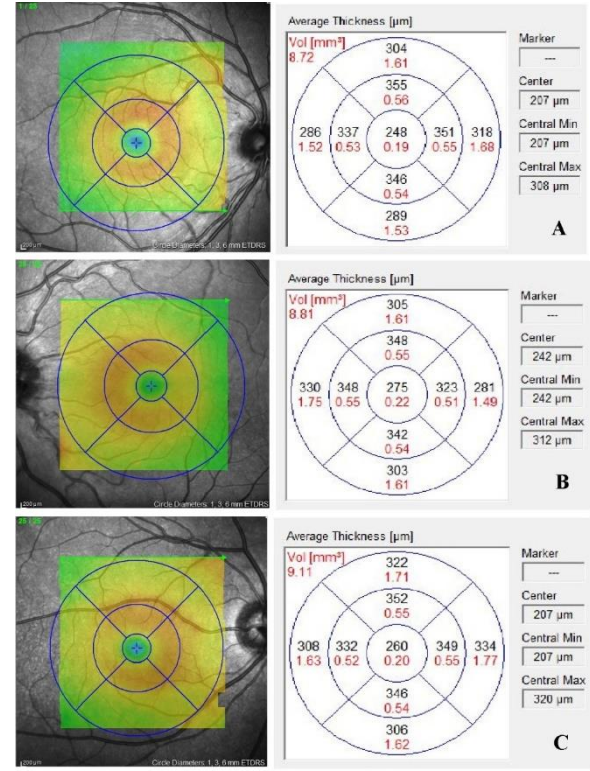
Çalışmaya dahil edilen bireylerden alınan maküla kalınlığı ölçümleri Şekil 3’te gösterilmiştir. Resim 3A’da sağ gözünde anizometropik ambliyop olan hastanın, Resim 3B’de sol gözü iyi gören anizometropik ambliyop hastanın, Resim 3C’de ise diğer ikisi ile aynı yaşta olan sağlam bireyin maküla kalınlığı ölçüm görüntüsü verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden alınan RSLT kalınlığı ölçümleri tablo 4’te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Oftalmolojide görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler ve OKT’nin klinik uygulamada sık kullanımı, ambliyopide retina ve optik sinire olan ilginin artmasına yol açmış ve bu yapıların tutulumu kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Ambliyopi ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişkiyi irdeleyen birçok çalışma yapılmış ve farklı

ambliyopi tipleri için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (8-14).



Şekil 3. Maküla kalınlığı ölçüm görüntüleri: A- Anizometropik ambliyop, B- Anizometropik ambliyop hastanın iyi gören gözü, C- Sağlıklı birey

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu anizometropik ambliyoplarda RSLT global kalınlıklarının hem ambliyop hastaların iyi gören gözüne, hem de sağlam bireylerin gözüne göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmasıdır. Bu bulgu aksiyel uzunluğu daha az olan anizometropik ambliyop grubun göz küresinin daha küçük olmasından dolayı retinada birim alana düşen retina sinir lifi miktarının daha fazla olmasıyla ilişkilendirilebilir. Başka bir iddiaya göre ise ambliyopinin retinada postnatal matürasyonu, retina gangliyon hücrelerinde azalmayı durdurma şeklinde etkilediği ve bu etkinin ambliyop gözlerde RSLT’nin ölçülebilir düzeyde kalın saptanması olarak ortaya çıktığı söylenmiştir (6). Ambliyop gözlerde önceki histolojik çalışmalarda beyinde tespit edilmiş patolojiler RSLT kalınlığında farklılık oluşturabilir ve bu değişiklik özellikle Fourier prensibiyle çalışan OKT cihazları ile daha iyi tespit edilebilir.

Çalışmamızdaki diğer bulgular ise maküla kalınlığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmaması, RSLT kalınlıkları anizotropik ambliyoplarda diğer gruplara göre temporal kadranda daha ince bulunurken diğer kadrarlarda daha yüksek değerler bulunmasıdır.

Çalışmamızda yaş ile RSLT kalınlığı arasında çalışmaya dahil edilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anizotropik ambliyop grup ve sağlıklı kontrol grubunda pozitif yönlü korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,128$, $p=0,377$ ve $r=0,050$, $p=0,731$). Aksiyel uzunluk ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişki iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı değilse de, negatif korelasyon göstermekteydi (anizotropik ambliyop grupta $r=-0,150$, $p=0,309$ ve sağlıklı kontrol grubunda $r=-0,054$, $p=0,815$). Budenz ve ark. (15) 18–85 yaş arasındaki 328 hastada zamansal analiz sistemli OKT ile yaş, ırk ve popülasyona göre değişimi inceleyen geniş çapta bir araştırma yapmış ve yaştaki her 10 yıllık artışa karşılık RSLT kalınlığında $2,2 \mu\text{m}$ 'lik incelleme bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada aksiyel uzunluktaki her 1 mm 'lik artış için RSLT'de $2 \mu\text{m}$ 'lik bir incelleme tespit etmişlerdir. Çalışmamızda aksiyel uzunluğu en az olan anizotropik ambliyop grubunun ortalama RSLT kalınlığı, diğer gruplardan daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu sonuç Budenz ve ark.'nın çalışmasını desteklemektedir. Çalışmamızda Budenz ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak yaş, AU ve RSLT arasında anlamlı ilişki saptamamızın nedeni, Budenz ve ark.'nın çalışmasında farklı yaş grubu olguların dahil edilmesi, farklı hasta gruplarının dahil edilmesi, önceki jenerasyon zamansal analiz sistemli OKT cihazı kullanılması ve bizim çalışmamızda olgu sayısının daha az olması olabilir.

Literatürde tek taraflı ambliyoplarda maküla kalınlıklarının karşılaştırıldığı ve birbirinden çok farklı sonuçların ortaya çıktığı çalışmalar mevcuttur. Tek taraflı ambliyop hastaların ambliyop olmayan gözleri ve sağlam bireylerle maküla kalınlığının karşılaştırıldığı çalışmaların

bazılarında anlamlı farklılık saptanmamış (13, 16-18) bazı çalışmalarda ise ambliyop grupta maküla daha kalın bulunmuştur (9, 19, 20).

Dickmann ve ark.'nın (17) zamansal analiz sistemli OKT ile yaptıkları 20 anizotropik ve 20 strabismik ambliyop olguyu kapsayan çalışmalarında, bütün gruplarda RSLT kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Strabismik ambliyopisi olan grupta, maküla kalınlığı ve fovea hacmini diğer gözlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kalın tespit ettiklerini, anizotropik ambliyopisi olan grupta ise maküla kalınlığı ve fovea hacminin diğer gözden farklı olmadığını bildirmişlerdir (8). Ambliyop gözlerdeki maküla kalınlığı farkını açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Ambliyop gözlerin makülalarının kalın olma nedenini; gözün gelişiminin fizyopatolojisinde apoptozisin önemi ile açıklamak mümkündür (21). Postnatal dönemde olması gereken gangliyon hücre apoptozisinin ambliyop gözlerde yeterince olmadığı düşünülmektedir (21). Ambliyopi tedavi edildiği takdirde maküla kalınlık artışının daha az olacağı bildirilmiştir (22). Bizim çalışmamızda ise maküla kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte anizotropik ambliyop grubunda iyi gören göz grubuna göre daha kalın tespit edilmiştir. Çalışmamızda anizotropik ambliyop olgularda maküla kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı olmayan fazlalığında, ambliyopi dışında aksiyel uzunluğun ve hipermetropinin bir etken olabileceği düşünülmektedir.

Yazıcı ve ark. (21) yaş ortalaması 13 olan, 67'si strabismik, 35'i anizotropik, 12'si deprivasyon ambliyopisi olan toplam 114 olgunun ambliyop ve iyi gören gözünün zamansal analiz sistemiyle çalışan OKT ile RSLT kalınlığını karşılaştırdıkları bir çalışmada, hiçbir kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Kee ve ark.'nın (23) anizotropik, strabismik ve kombine ambliyop 26 hasta ile 42 sağlıklı çocuk üzerinde zamansal analiz sistemiyle çalışan OKT ile

yaptıkları çalışmada; ambliyopi türüne bakılmaksızın olguların dört kadrana ait RSLT kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı açısından, normal ve ambliyop gözleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Aynı parametreler açısından ambliyop olguların ambliyop gözleriyle, sağlıklı olguların gözlerini karşılaştırdıklarında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadıklarını belirtmişlerdir. Kavitha ve ark.'nın (24) 5-18 yaş arası çocuklarda Fourier prensibiyle çalışan OKT ile yaptığı çalışmada tek taraflı anizometropik ambliyopili olgularda maküla kalınlığını normal bireylerden daha kalın saptarken, RSLT kalınlıkları arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. 1 yıllık kapama tedavisi sonrası maküla kalınlıkları anlamlı olarak azalırken RSLT kalınlığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Hyunh ve ark.'nın (16) 6 ve 12 yaş grubu çocuklarda zamansal analiz sistemiyle çalışan OKT ile yaptığı bir çalışmada tek taraflı ambliyopisi olan olgularda RSLT kalınlıkları arasında fark saptanmaz iken maküla kalınlıklarının ambliyop gözlerde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Soyugelen ve ark. (22) 5-23 yaş arası çocuklarda Fourier prensibiyle çalışan OKT ile yaptığı çalışmada tek taraflı strabismik ya da anizometropik ambliyopisi olanlarda maküla kalınlığını ambliyop gözlerde daha kalın saptarken, RSLT kalınlıkları arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda maküla kalınlıkları arasında anlamlı fark saptamadık ama RSLT kalınlıkları arasında belirgin farklılık saptadık. Çalışmamız ile bahsedilen çalışmaların sonuçları arasındaki farkın sebebinin yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verileri destekleyen çalışmalardan birinde Yoon ve ark.(25), zamansal analiz sistemiyle çalışan OKT ile yaptığı çalışmada tek taraflı anizometropik ambliyopisi olan olgularda ambliyop ve iyi gören gözlerde maküla kalınlıkları arasında fark olmadığını, RSLT'nin ise ambliyop gözlerde daha kalın olduğunu bildirmişlerdir. Repka ve ark. (25) zamansal analiz

sistemli OKT ile şaşılığa ve anizometriye bağlı tek taraflı ambliyopi gelişmiş olguların iyi gören ve ambliyop gözlerinin RSLT kalınlıklarını karşılaştırdığı bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da RSLT'nin ambliyop gözlerde daha kalın olduğunu bildirmiştir. Yine benzer olarak Ulaş ve ark.'nın (26) Fourier prensibiyle çalışan OKT ile 32 tek taraflı anizometropik ambliyop olgusunu değerlendirdiği çalışmada, anizometropik ambliyop gözlerle iyi gören gözler arasında maküla kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış ancak RSLT'nin global, nazal ve infernazal segmentlerinde anizometropik ambliyop gözlerin iyi gören gözlerle göre anlamlı düzeyde kalın olduğu bildirmişlerdir.

RSLT kalınlığı ırk, yaş, cinsiyet gibi değişik parametrelerden etkilenmektedir. Bu konuda farklı çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesinde birçok sebep olabilir. Bunlar, değişik cihazların kullanılması (zamansal analiz sistemiyle çalışan OKT veya Fourier prensibiyle çalışan OKT gibi), farklı klinisyenlerin ölçüm alması, çalışmaya dahil edilen sayının yetersizliği veya cinsiyet dağılımındaki eşitsizlikler ve bireysel gelişim faktörlerinin göz ardı edilmesi olabilir.

Çalışmanın major kısıtlılığı anizometropik ambliyopi ve kontrol grubunun benzer refraksiyon değerlerine sahip olmamasıdır. Anizometropik ambliyopinin gerçek etkisini değerlendirebilmek için birbirine yakın refraksiyon değeri olan kontrol ve ambliyop katılımcıların karşılaştırıldığı çalışmalar düzenlenmelidir. Ayrıca çok heterojen bir yaş grubunun alınması, benzer yaş gruplarının kendi aralarında ayrı olarak değerlendirilmemesi de kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda anizometropik ambliyop gözlerde normal göze göre RSLT daha kalın bulunmuştur. Çalışmamızdan çıkan bu sonuç artan hipermetropinin ve aksiyel uzunluktaki azalmanın ortalama RSLT kalınlığını artırdığını düşündürebilir. Maküla kalınlıklarında

ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu sonuçlar histolojik çalışmalarda beyinde tespit edilen patolojiler gibi, OKT ile retinada patolojilerin tespit edilebileceğini; bunun, ambliyopinin tanısında fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle ambliyopi görsel korteksle birlikte, retina düzeyinde de ikincil değişikliklere yol açan bir süreç olabileceği gibi bu değişikliklerde gözün aksiyel uzunluğu ve/veya refraksiyon kusurunun da önemli etkileri olabilir. Bu ayrımın yapılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın özeti TOD 49. Ulusal Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

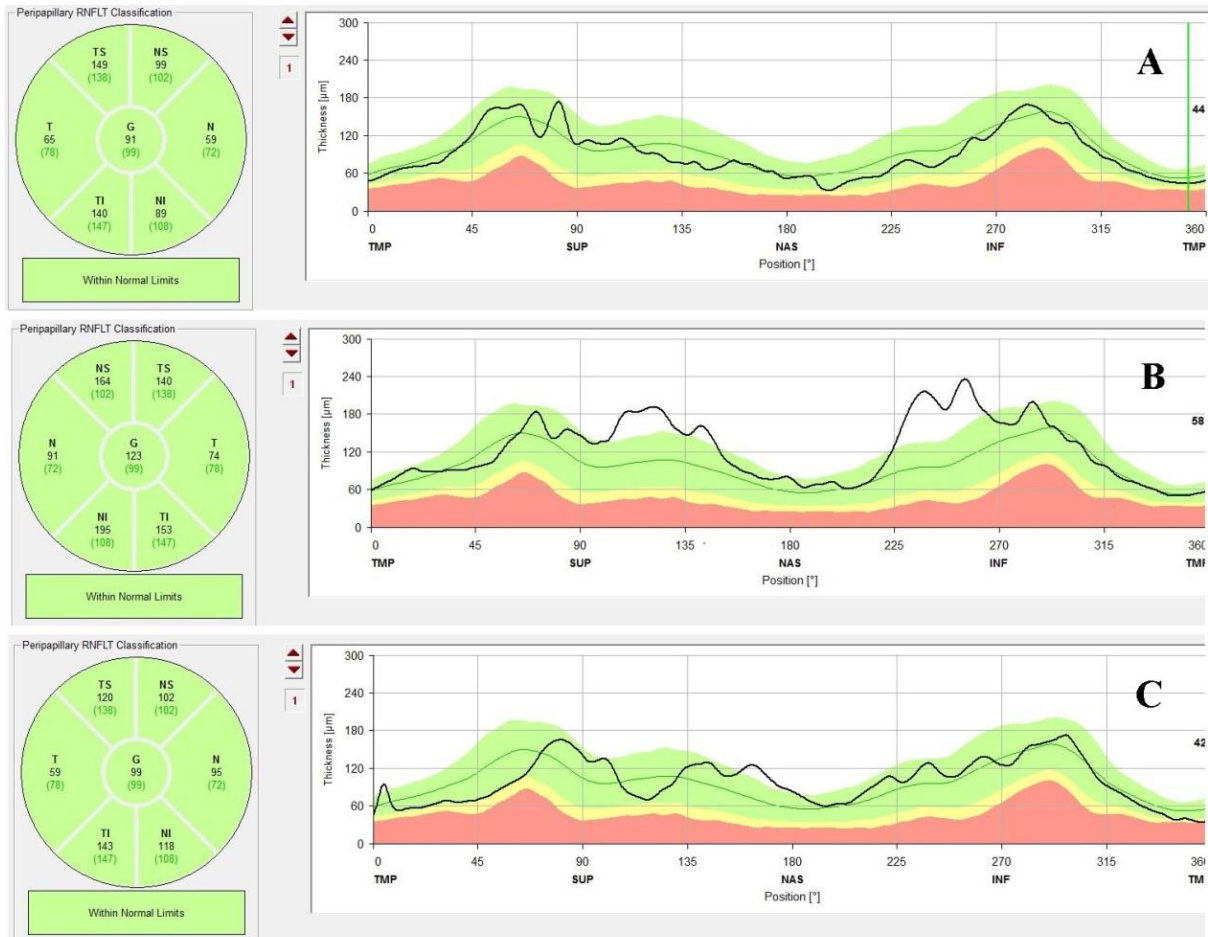
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Denny M DJ. Pediatric ophthalmology and strabismus. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2003 2003.
2. Mazow ML, Chuang A, Vital MC, Prager T. 1999 Costenbader Lecture. Outcome study in amblyopia: treatment and practice pattern variations. J AAPOS. 2000;4(1):1-9.
3. Yoon DH, Chun BY. Comparison of the Thickness and Volume of the Macula and Fovea in Patients with Anisometropic Amblyopia Prior to and after Occlusion Therapy. Korean journal of ophthalmology: KJO. 2018;32(1):52.
4. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Friedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. J AAPOS. 2000;4(4):194-9.
5. Hashemi H, Nabovati P, Pakzad R, Yekta A, Aghamirsalim M, Sardari S, et al. Prevalence of amblyopia and its determinants in a rural population: a population-based cross-sectional study. Strabismus. 2021:1-9.
6. Abrahamsson M, Sjöstrand J. Contrast sensitivity and acuity relationship in strabismic and anisometropic amblyopia. British journal of ophthalmology. 1988;72(1):44-9.
7. Ulaş F, Kaymaz A, Doğan Ü, Erdurmuş M, Celebi S. Optik Koherens Tomografi ile Arka Kutup Analizi ve Maküla Kalınlığı Ölçüm Modu Sonuçlarının Tek Tarafli Anizometropik Ambliyoplarda Karşılaştırılması. Turkish Journal of Ophthalmology/Türk Oftalmoloji Dergisi. 2013;43(2).
8. Dickmann A, Petroni S, Salerni A, Dell'Omo R, Balestrazzi E. Unilateral amblyopia: an optical coherence tomography study. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2009;13(2):148-50.
9. Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, Rohtchina E, Wong TY, Gole GA, et al. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: the Sydney Childhood Eye Study. Ophthalmology. 2009;116(9):1604-9.
10. Sahin G, Dal D. Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in anisometropic amblyopia via optical coherence tomography. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019;257(10):2103-10.
11. Tugcu B, Araz-Ersan B, Kilic M, Erdogan ET, Yigit U, Karamursel S. The morpho-functional evaluation of retina in amblyopia. Current eye research. 2013;38(7):802-9.
12. Yalcin E, Balci O. Peripapillary retinal nerve fiber layer and foveal thickness in hypermetropic anisometropic amblyopia. Clin Ophthalmol. 2014; 8:749-53.
13. Lekskul A, Wuthisiri W, Padungkiatsagul T. Evaluation of retinal structure in unilateral amblyopia using spectral domain optical coherence tomography. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2018;22(5):386-9.
14. Ekici E, Alagöz G, ÇAKIR BK. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness using optical coherence tomography in unilateral anisometropic amblyopic patients. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2019;11(3):326-32.
15. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. Ophthalmology. 2007;114(6):1046-52.
16. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. Turk J Ophthalmol. 2008;38:168-75.
17. Dickmann A, Petroni S, Perrotta V, Parrilla R, Aliberti S, Salerni A, et al. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness, macular thickness, and foveal volume in amblyopic eyes using spectral-domain optical coherence tomography. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2012;16(1):86-8.
18. YAZICI AT, BOZKURT E, KARA N, TAŞ M, AKAGÜNDÜZ U, YILMAZ ÖF. Ambliyop ve ambliyop olmayan gözlerde retina sinir lifi kalınlığı. Türk Oftalmoloji Dergisi. 2010;40(2):89-92.

19. Kee S-Y, Lee S-Y, Lee Y-C. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. Korean journal of ophthalmology: KJO. 2006;20(3):177.
20. Kasem MA, Badawi AE. Changes in macular parameters in different types of amblyopia: optical coherence tomography study. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ). 2017;11:1407.
21. Arden G, Wooding SL. Pattern ERG in amblyopia. Investigative ophthalmology & visual science. 1985;26(1):88-96.
22. Soyugelen G, Onursever N, Ceran BB, Can I. Strabismik ve Anizometropik Ambliyop Olgularda Makula Kalınlığı ve Retina Sinir Lifi Tabakasının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Ophthalmology/Türk Oftalmoloji Dergisi. 2011;41(5).
23. Kee SY, Lee SY, Lee YC. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. Korean journal of ophthalmology: KJO. 2006;20(3):177-81.
24. Kavitha V, Heralgi MM, Harishkumar PD, Harogoppa S, Shivaswamy H, Geetha H. Analysis of macular, foveal, and retinal nerve fiber layer thickness in children with unilateral anisometropic amblyopia and their changes following occlusion therapy. Indian journal of ophthalmology. 2019;67(7):1016.
25. Yoon SW, Park WH, Baek SH, Kong SM. Thicknesses of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisometropic amblyopia. Korean Journal of Ophthalmology. 2005;19(1):62-7.
26. Ulaş F, Kaymaz A, Doğan Ü, Erdurmuş M, S Ç. Tek taraflı anizometropik ambliyop olgularda optik koherens tomografi ile retina sinir lifi tabakası ve makula kalınlığı ölçümlerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2012;21(4) (220):6.



Şekil 4. RSLT kalınlığı ölçüm görüntüleri: A- Anizometropik ambliyop, B- Anizometropik ambliyop hastanın iyi gören gözü, C- Sağlıklı birey

Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Anizometropik ambliyop (Grup 2)	Kontrol grubu (Grup 3)	p*
Yaş (yıl, ort±SD)	24,68±14,41	25,96±15,01	0,346
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	24 (%48)	25 (%50)	0,901
Erkek	26 (%52)	25 (%50)	
Görme Keskinliği (logMAR)	0,40	0	<0,001
Sferik Ekvivalan (D)	3,31±2,64	-0,60±1,28	<0,001
Aksiyel Uzunluk (mm)	22,15±1,14	23,82±0,98	<0,001
Göz İçi Basıncı (mmHg)	16,26±3,21	15,87±3,50	0,522
Santral Kornea Kalınlığı (µm)	563,00±32,38	551,92±29,97	0,287

* Bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi

Tablo 2. Anizometropik ambliyop ve kontrol grubunun maküla ve RSLT kalınlıkları (µm)

	Anizometropik ambliyop	Kontrol grubu	p*
Maküla			
- Santral	263,82±20,05	266,80±18,37	0,440
- Superior	348,60±16,50	349,28±15,92	0,834
- Nazal	346,98±17,39	347,62±16,13	0,849
- İnferior	345,38±15,41	346,94±16,17	0,623
- Temporal	333,46±15,65	335,52±16,78	0,527
RSLT			
- Global	108,26±10,86	101,50±9,56	<0,001
- Temporal superior	140,26±18,70	144,26±18,00	0,279
- Temporal	72,32±13,50	78,20±14,97	<0,05
- Temporal inferior	158,24±18,39	152,56±19,41	0,136
- Nazal superior	118,54±27,32	107,02±18,96	<0,05
- Nazal	84,92±15,98	70,82±13,31	<0,001
- Nazal inferior	134,40±29,20	110,10±26,88	<0,001

* Bağımsız örneklem t-testi

Tablo 3. Anizometropik ambliyop olguların ambliyop ve iyi gören gözlerinin maküla ve RSLT kalınlığı değerleri (μm)

	Anizometropik Ambliyop	İyi gören göz	p*
Maküla			
-Santral	263,82±20,05	260,56±20,72	0,426
-Superior	348,60±16,50	345,62±17,40	0,382
-Nazal	346,98±17,39	345,10±17,57	0,592
-İnferior	345,38±15,41	342,52±15,71	0,361
-Temporal	333,46±15,65	330,86±16,87	0,426
RSLT			
-Global	108,26±10,86	103,04±8,92	<0,05
-Temporal superior	140,26±18,70	139,38±20,03	0,821
-Temporal	72,32±13,50	76,06±14,06	0,178
-Temporal inferior	158,24±18,39	155,46±19,85	0,469
-Nazal superior	106,02±24,16	106,10±17,76	0,166
-Nazal	118,54±27,32	111,12±25,78	<0,001
-Nazal inferior	134,40±29,20	118,06±23,02	<0,05

* Bağımsız örneklem t-testi

**Retroperitoneal Hematomun Neden Olduğu Nadir Bir Anemi Olgusu****A Rare Case of Anemia Caused by Retroperitoneal Hematoma**Ahmet UZUN¹ , Bora ÇEKMEN¹ , Arzu BOZTAŞ² ¹Karabük University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Karabük, Turkey²Karabük University Faculty of Medicine, General Surgery, Karabük, Turkey**Öz**

Giriş: Enoksaparin tedavisi ile retroperitoneal kanama bildirilmiştir. Bu yazıda derin ven trombozuna bağlı enoksaparin kullanan bir hastada gelişen spontan retroperitoneal kanama tartışılmıştır.

Vaka: Yetmiş altı yaşında erkek hasta, halsizlik şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın yakın geçmişte derin ven trombozu için enoksaparin kullanım öyküsü mevcut. Fizik muayene, üst ekstremitelerde bilateral enoksaparin uygulanan bölgelerde subkutan minimal hematoma dışında doğaldı. Laboratuvar testlerinde hemoglobin: 4.6 g/dl, üre: 158 mg/dl ve kreatinin: 1.86 mg/dl olarak belirlendi. Abdominopelvik BT'de; sağ psoas kası komşuluğunda 4 cm derinliğe ulaşan retroperitoneal hemoraji tespit edildi. Takiplerinde taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyonu replasmanı sonrası ek komplikasyon gelişmeyen, cerrahi tedavi ihtiyacı olmayan hasta, yatışının 17. gününde iyilik hali ile taburcu edildi.

Sonuç: Enoksaparin tedavisi gören hastalar halsizlik şikayeti ile başvurduğunda anemi varlığında majör kanamalar görülebilir. Bu hastalarda kanama odağı açısından retroperitoneal kanama konusunda dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: anemi, retroperitoneal hematoma, enoksaparin

Abstract

Introduction: Retroperitoneal hemorrhage has been reported with enoxaparin therapy. In this article, spontaneous retroperitoneal hemorrhage developed in a patient using enoxaparin due to deep vein thrombosis is discussed.

Case Report: A seventy-six-year-old male patient was admitted to the emergency department with the complaint of fatigue. Our patient had been used enoxaparin for deep vein thrombosis in the recent past. In the physical examination was natural except subcutaneous minimal hematoma in the upper extremity bilateral enoxaparin areas. In laboratory tests, hemoglobin: 4.6 g / dl, urea: 158 mg / dl and creatinine were determined as 1.86 mg / dl. Abdominopelvic computed tomography imaging were performed and retroperitoneal hemorrhage reaching a depth of 4 cm adjacent to the right psoas muscle was detected. The patient, who did not develop additional complications after fresh frozen plasma and erythrocyte suspension replacement during the intensive care follow-ups and did not need surgical treatment, was discharged on the 17th day of his hospitalization in good health.

Conclusion: When patients under enoxaparin treatment present with the complaint of fatigue, major bleeding may be seen when anemia is detected. One should be vigilant in terms of retroperitoneal bleeding as the bleeding focus in these patients.

Keywords: anemia, retroperitoneal hematoma, enoxaparin

INTRODUCTION

A significant number of patients with a primary diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) present to the emergency department every year (1). One of the home treatment methods in patients with deep vein thrombosis is Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) (2). LMWH has become a good alternative to unfractionated heparin due to its

efficacy and safety, improved pharmacokinetics, longer half-life, its ability to be administered subcutaneously once or twice a day, and with no requirement of laboratory monitoring (3). Enoxaparin is antithrombotic LMWH. Mortal complications such as local minor hemorrhages at the injection site or the intervention site, abdominal wall, rectus sheath hemorrhages, intraocular and intracranial hemorrhages can be

seen depending on the use of enoxaparin, but rarely major bleeding may also be seen (4).

A rare case of spontaneous retroperitoneal bleeding developed in a patient using LMWH due to deep vein thrombosis is discussed in this article.

CASE REPORT

A seventy-six-year-old male patient was admitted to the emergency department of the 3rd level training and research hospital with the complaint of fatigue. The patient, who did not have any comorbid disease in his history, was admitted to our emergency department 5 days ago due to swelling and redness in the left leg, and he was discharged home with enoxaparin 6000 IU subcutaneous treatment due to acute DVT detected in the lower extremity dopes. Measured blood pressure: 110/70 mmHg, pulse: 99 / min, Fever: 36.5°C, Respiratory Rate: 16 / min. In the physical examination, the patient did not have abdominal pain, back pain, and flank pain. Abdominal examination was natural, and there was subcutaneous minimal hematoma in the upper extremity bilateral enoxaparin areas. Hemoglobin: 4.6 g / dl, Hematocrit: 14.5%, Platelet: 640 000 / mm³ INR: 1.06, PT: 11.5 / Sec, aPTT: 160.4 / Sec, Urea: 158 mg / dl and Creatinine were determined as 1.86 mg / dl. Rectal examination was normal stool contamination. Thorax and abdominopelvic computed tomography (CT) imaging were performed in terms of bleeding focus. Retroperitoneal hemorrhage reaching a depth of 4 cm adjacent to the right psoas muscle was detected in abdominopelvic CT (Figure-1). Hemogram decline of the patient was attributed to retroperitoneal bleeding. General surgery and cardiovascular surgery consultations were requested. The patient was taken to the general surgery intensive care unit for the continuation of the treatment. The patient, who did not develop additional complications after fresh frozen plasma and erythrocyte suspension

replacement during the intensive care follow-ups and did not need surgical treatment, was discharged on the 17th day of his hospitalization in good health.

DISCUSSION

The patient, who was admitted to the emergency department with the complaint of fatigue, anemia, and acute renal failure, and under treatment with LMWH, was diagnosed with a retroperitoneal hematoma, which can be seen as an anemia etiology, treatment complication and can be triggered by acute renal failure. In this case, the patient did not describe any pain, had laboratory impairment without deterioration in vital values, and no significant findings on physical examination, suggesting that patients with retroperitoneal hemorrhage can present to the hospital with atypical clinical features.

Retroperitoneal hemorrhage is a condition that can be fatal and requires rapid diagnosis and treatment (5). Retroperitoneal bleeding can often be seen as a complication of trauma, tumors, vascular lesions, surgical interventions, and anticoagulant therapy. Patients with spontaneous retroperitoneal bleeding may present to the emergency department with different clinical signs and symptoms. The most common symptoms are abdominal pain, leg pain, hip pain, and back pain (5). Sometimes patients may present with ecchymosis in the periumbilical or flank area (Cullen and Gray-Turner signs) (6). The gold standard method for detecting retroperitoneal bleeding is abdominopelvic computed tomography.

Retroperitoneal bleeding due to LMWH is not common. The bleeding rate due to LMWH was found to be 11.2% among patients who used anticoagulants and had retroperitoneal bleeding in a series of 346 patients in the literature (5). Mortality in anticoagulant-related retroperitoneal hemorrhage was found to be 20% in another literature review (7). Clinicians should be careful and keep in mind about

retroperitoneal bleeding in patients under LMWH (Enoxaparin) treatment in the presence of hypotension, abdominal distension, abdominal and back pain, drop in hemoglobin level, and signs of peritoneal irritation (8). LMWHs can be applied at a dose suitable for weight without requiring laboratory monitoring. The elimination half-life of LMWH is 3 to 6 hours after subcutaneous administration, and it is independent of dose, unlike standard heparin. Since the elimination of LMWH is primarily through the kidneys, the half-life of LMWH is prolonged in patients with renal failure, its elimination is delayed and the tendency to bleeding increases accordingly (9). There were low hemoglobin and fatigue in our patient. Retroperitoneal bleeding was detected in abdominopelvic computed tomography imaging and treated. Again, in our patient, the creatinine value was measured as 1.86 mg/dl and an increase was found compared to the basal values. Retroperitoneal bleeding was detected in our patient on the 5th day of enoxaparin treatment as seen in the literature (10). However, the most common complaints such as abdominal pain and back pain were not observed in our patient, and no findings suggesting retroperitoneal bleeding were found in his physical examination.

CONCLUSION

Retroperitoneal hemorrhages due to LMWH can be seen. When patients under LMWH treatment present with the complaint of fatigue, major bleeding may be seen when anemia is detected. One should be vigilant in terms of retroperitoneal bleeding as the bleeding focus in these patients. It should also be kept in mind that renal dysfunction may increase the possibility of bleeding in these patients.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Hussain R, Yusuf, James Tsai, Azfar-E-Alam Siddiqi, Sheree L. Boulet, J. Michael Soucie. Emergency department visits by patients with venous thromboembolism, 1998-2009. *J Hosp Adm* 2012; 1: 1-8.
2. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 9;1(1):CD003076.
3. Büller HR. Treatment of symptomatic venous thromboembolism: improving outcomes. *Semin Thromb Hemost*. 2002 Jun; 28 Suppl 2:41-8.
4. Ernits M, Mohan PS, Fares LG 2nd, Hardy H 3rd. A retroperitoneal bleed induced by enoxaparin therapy. *Am Surg*. 2005 May;71(5):430-3.
5. Sunga KL, Bellolio MF, Gilmore RM, Cabrera D. Spontaneous retroperitoneal hematoma: etiology, characteristics, management, and outcome. *J Emerg Med*. 2012 Aug;43(2): e157-61.
6. Morgan RJ, Bristol JB. Unusual findings in a patient taking warfarin. *Postgrad Med J*. 1999 May;75(883):299-300.
7. González, Camilo; Penado, Susana; Llata, Laurenano; Valero, Carmen; Riancho, José A. The Clinical Spectrum of Retroperitoneal Hematoma in Anticoagulated Patients, *Med*. 2003 July; 82(4): 257-262.
8. Chan-Tack KM. Fatal spontaneous retroperitoneal hematoma secondary to enoxaparin. *South Med J*. 2003 Jan;96(1):58-60.
9. Malik A, Capling R, Bastani B. Enoxaparin-associated retroperitoneal bleeding in two patients with renal insufficiency. *Pharmacotherapy*. 2005 May;25(5):769-72.
10. Ernits M, Mohan PS, Fares LG 2nd, Hardy H 3rd. A retroperitoneal bleed induced by enoxaparin therapy. *Am Surg*. 2005 May;71(5):430-3.

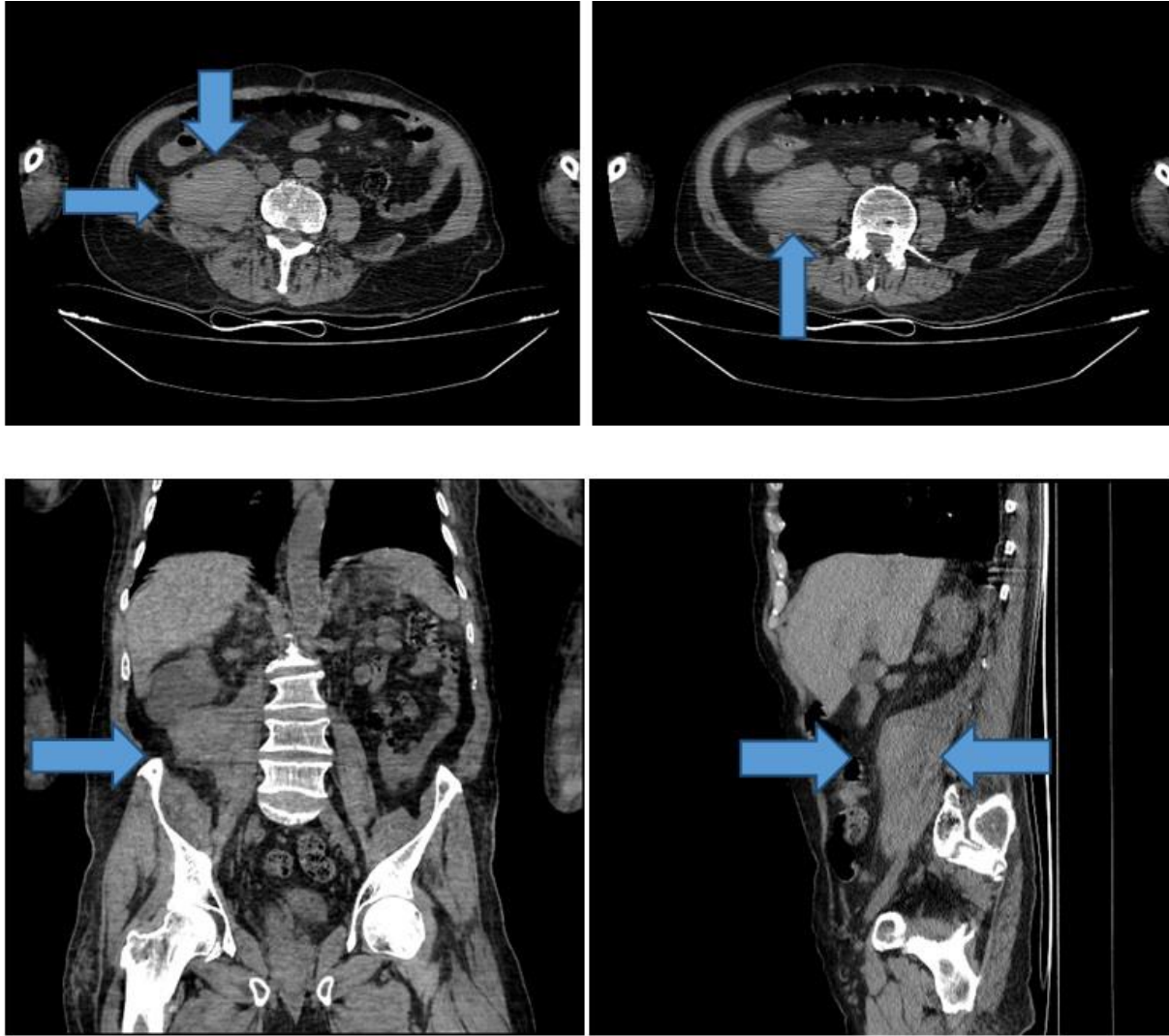


Figure 1. 4 cm retroperitoneal bleeding adjacent to the psoas muscle on the right



Adelimumab Tedavisinden Sonra Gelişen Bir Listeria Menenjitisi: Olgu sunumu

Listeria Monocytogenes Meningitis Developed After Adalimumab Treatment in A Patient with Ulcerative Colitis: A Case Report

Pınar SIRMATEL BUCUK¹ , Fatma SIRMATEL² 

¹Medical Faculty of Ege University, Izmir, Türkiye

²Bolu Medical Faculty of Abant İzzet Baysal University, Department of Infectious Diseases, Bolu, Türkiye

Öz

Son yıllarda, anti-inflamatuvar amaçlı kullanılan anti TNF- α ajanların tedavisi sırasında gelişen latent ve fırsatçı enfeksiyonlar hasta açısından önemlidir. Bu yazıda kronik ülseratif kolit olarak izlenen ve ilk doz adelimumab tedavisinden beş gün sonra gelişen bir L.monocytogenes menenjit olgusu sunuldu. Hastanın bakteriyi nereden aldığı tam olarak anlaşılamadı. Ancak L.monocytogenes'in normal insan barsak florasında bulunacağı ve bakteriyemisinde mortalitenin yüksek olduğu biliniyordu. Ülkemizden bildirilen, adalimumab kullanım sonucu gelişen, ilk listeria menenjit olgusunu sunmak istedik. Yaptığımız literatür taramasında kolitis ülseroza tedavisinde kullanılan adalimumab kullanımı sonucu gelişen L.monocytogenes enfeksiyonlarına ve anti TNF- α ajanların yol açtığı yeni fırsatçı enfeksiyonlara dikkat çekmek istedik istedik.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, anti TNF ilaçlar, listeria menenjitisi.

Abstract

Latent and opportunistic infections that will develop during the treatment of anti TNF- α agents used for anti-inflammatory purposes in recent years are important for the patient. In this paper, a case of Listeria Monocytogenes (L.monocytogenes) related meningitis developing five days after the first dose of adalimumab treatment administered in a patient who was being followed up for ulcerative colitis is presented. It is not fully understood where the patient got the bacteria. However L. monocytogenes was known to be potentially found in gut normal flora of human body and the mortality of its bacteremia was known to be high. We wanted to present the first case of listeria meningitis reported from our country and developed as a result of adalimumab use. In the literature review we made in this presentation, we wanted to draw attention to L. monocytogenes infections and new opportunistic infections caused by anti TNF- α agents developed as a result of the treatment of adalimumab used in the treatment of colitis ulcerosa.

Keywords: Colitis ulcerosa, anti-TNF agent use, listeria meningitis.

INTRODUCTION

Listeria is a gram positive, intracellular, facultative anaerobe bacteria which is present in the intestine of humans and animals (1–5). It is a pathogen which goes with septicemia and meningitis in pregnant women, newborns, immunosuppressive patients and has a quite high mortality unless treated (6–8). Although listeria epidemics are not frequently seen in our country, this bacteria is known to be present in fruit juices, raw food, chicken, milk and dairy products like cheese (1,5,9). While it causes fever and gastroenteritis in food contaminations, its mortality is not very high (5,10,11). Listeria monocytogenes which has various subtypes and

causes disease in only humans leads to severe infections due to immunosuppression in patients who use corticosteroids, chemotherapy and anti-TNF- α agent (2,12,13). Listeria monocytogenes-related sepsis, meningitis, meningoencephalitis, cerebritis, rhomboencephalitis, and brain abscesses were reported as case reports in patients who had diabetes mellitus, cancer, cirrhosis, organ transplantation, collagenosis and chronic inflammatory bowel diseases (3,7,14–17). Our presentation case is a meningitis developing in the course of single dose adalimumab use, a TNF- α agent. This is the first case in our country. The patient was evaluated clinically, microbiologically and radiologically.

The aim of the presentation is to pull attention to anti-TNF- α -related *L.monocytogenes* infection and to discuss the case under the light of literature by reminding that it is an etiologic agent for meningitis difficult to diagnose.

CASE REPORT

A 42-year-old female patient who was diagnosed with ulcerative colitis for two years. She was treated some drugs (azathiopirine, daltacortil and salofalk) but not good results. The patient's treatment was changed adalimumab. She used first dose adalimumab due to exacerbation of ulcerative colitis. After five days single dose of 40 mg daily adalimumab-(HUMIRA) treatment she was admitted to another center with complaints of fever, headache and diarrhea 3-4 times daily. First time she was sent home after fluid resuscitation had been administered by her family doctor. But again she was admitted to emergency room due to high fever and continuing diarrhea and hospitalized with prediagnosis of balance disorder, double vision and altered conscious developing within the recent three days. She had permanent neck stiffness, fever (39.10 C), internal strabismus in the right eye and mild confusion on physical examination. Her blood pressure was 105/80 mmHg, cardiac sounds were rhythmic (102 bpm), bowel sounds mildly increased. The aim of diagnosis applied to her, lumbar puncture was performed after ocular fundus and non-enhanced cranial computed tomography (CT) examinations. Cerebral spinal fluid (CSF) pressure was elevated and appearance was xanthochromic. On CSF examination; protein was 188 mg/dL, glucose 7 mg/dL (blood glucose 106 mg/dL), chloride 103 mmol/L, LDH 260 U/L, cell count 535 mm³ (80% polymorph nuclear cells), gram positive bacilli were seen on gram staining. The other laboratory tests were as follows in her serum sample: white blood cells (WBC) count 8700 mm³, ALT 43 IU/L(n.55), AST 40 IU/L(n.35), LDH 382 U/L(n.220), sodium 129 mmol/L, urea 28 mg/dL, creatinine 0.73 mg/dL, glucose 106

mg/dl(n.100), CRP 187 mg/l(n.0.5) and erythrocyte sedimentation rate 112 (mm/h). Abundant erythrocytes and leucocytes were seen on feces microscopy. Fecal parasite (*entamoeba histolytica* adhesion test and giardia) and viral antigen (rotavirus and adenovirus) tests were negative for feces and pathogen bacteria was not isolated on fecal culture. On her radiological tests, X-ray graphy was normal. Cranial magnetic resonance imaging (the diffusion-weighted MRI) showed a restricted diffusion area involvement size of 1.5x1.1 cm regular shape which is located on the left superior temporal gyruse (figure 1). Also cranial MRI revealed hyperintense lesions on T1A and nonspecific lesions in bilateral frontal deep white matter (figure 3). The abdominal ultrasonography and computed tomography revealed hypodense and milimetric lesions in the liver (figure 2). Serological tests observed respectively VDRL, anti HIV, HBs Ag, anti HBs, anti HBe total and anti HCV tests were all negative, but anti HAV IgG, toxoplasmosis IgG, cytomegalovirus (CMV) IgG and herpes type 1 IgG were positive by EIA. Also monospot test was negative for EBV and ANA profiles were negative by IFA. Brucella antibody was negative in CSF and blood by standard tube agglutination. First time patient was treated as acute bacterial meningitis with intravenous 2x2 gr daily ceftriaxone for two days. Fever continued in the follow-up. Subsequently the treatment was changed to ampicilline (4x3 gr daily IV) plus co-trimoxazole (trimethoprim sulfamethoxazole 800/160 mg daily PO) because overgrowth *L.monocytogenes* in cerebral spinal fluid and blood cultures. Her fever decreased on five days of treatment and parenteral antibiotics continued for 3 weeks and peroral antibiotics continued for two weeks. She was followed up for two months without any complications. She was referred to gastroenterology clinic for treatment of ulcerative colitis after she had fully recovered from listeriosis.

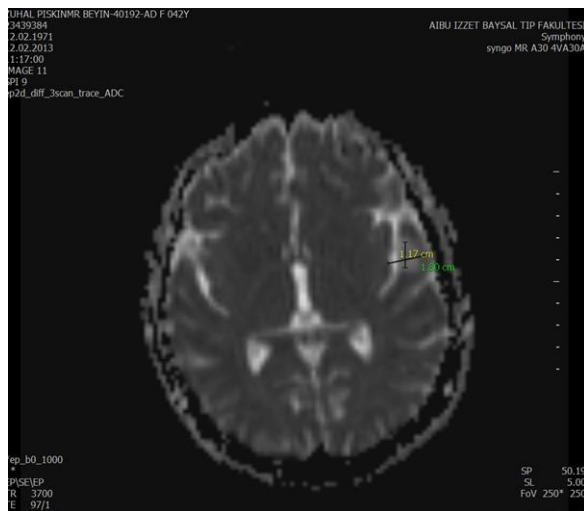


Figure 1. Diffusion-weighted MRI showed a restricted diffusion area involment size of 1.5x1.1 cm regular shape which is located on the left superior temporal gyruse.

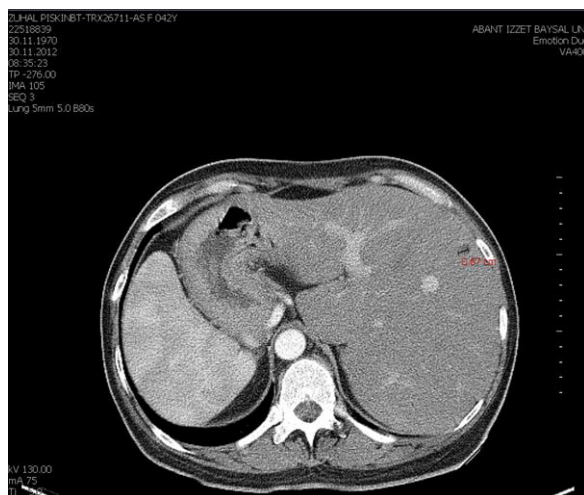


Figure 2. The abdominal computed tomography and ultrasonography revealed hypodense and milimetric lesions in the liver.



Figure 3. Following later cranial magnetic resonance imaging (MRI) revealed hyperintense lesions on T1A and nonspecific lesions in bilateral parietal deep white matter.

DISCUSSION

Immunosuppressive agents used in inflammatory bowel diseases but it make to the patients susceptible to many bacterial infections such as listeria and tuberculosis (10,11,18,19). Opportunistic and latent infections are known to be life-threatening in patients who receive human-derived homologous anti TNF- α medications which are frequently used in recent years and the patients are recommended to be evaluated for tuberculosis, chronic viral hepatitis before using these agents (7,10). *L.monocytogenes* which is an intracellular microorganism causes bacteremia by rapidly spreading to circulation from intestinal mucosa due to impaired phagocytosis functions (5). The action of human-derived anti TNF- α agents is to prevent inflammation through causing apoptosis, namely to impair the function of monocytes, macrophages and T cells which play a role in inflammatory response (10). Tobon GJ 2007 et all (11). Reported that they lost a *L.monocytogenes*-related meningitis patient with SLE due to delayed treatment. A total of 174 systemic lupus erythematosus (SLE) patients were followed up after receiving infliximab treatment, an anti TNF- α agent and listeria meningitis was detected in five female patients and all were treated with high dose ampicillin(13). *L.monocytogenes* infection was found 2-3 fold greater in infliximab and adalimumab use in animal tests (17,20). *L.monocytogenes*-related sepsis and meningitis cases were reported after a short while following infliximab and adalimumab use particularly in the patients with inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis and Crohn's disease (7). The clinical condition was mortal in 33-50% of sepsis and meningitis cases if not diagnosis quickly. In this case should be changed treatment to high dose ampicillin (8-12 gr daily) because it was life-saving (5,20,21). *L.monocytogenes*-related meningitis cases have been reported as case reports in ulcerative colitis/Crohn's disease patients using infliximab (8,15,16).

L.monocytogenes infection was seen in a total of 38 SLE cases who were receiving anti TNF- α agents and 26 of them were reported (3). In a review of Tobon GJ 2007 et al. seven patients with SLE and *L.monocytogenes* infection died despite a proper treatment. Ampicillin, co-trimoxazole, gentamycin treatment should be used in combination for a long time for treatment of *L.monocytogenes* infection. High dose ampicillin and aminoglycoside combination provided better results in the studies reporting 24-62% mortality in listeria meningitis (5). Bautista JM et al (2) were presented three patients with inflammatory bowel disease patients had positive *L.monocytogenes* infection one patient's death. High dose ampicillin and gentamycin combination was used in treatment of *L.monocytogenes* meningitis reported from our country(5,9,21) In the presented case, we used ampicillin and co-trimoxazole combination for four weeks and provided a good result. The authors who reported that healthy individuals excreted the bacteria with feces in the ratio of 1-62% and this ratio could be as high as 77% in laboratory workers pulled attention to *L.monocytogenes*-related sepsis and meningitis development in use of anti TNF- α agents (18,22). It could not be clearly understood from where our patient could get the bacteria. The bacteria could have been activated in the intestine due to adalimumab treatment and lead to sepsis and meningitis thereafter (4,17). Because it is reported that the incidence of opportunistic infections could be higher five days after anti TNF- α use. In our case, diarrhea started five days after the first dose of adalimumab treatment and fever and meningitis developed thereafter. Listeriosis was reported to be detected in high doses in cheese in our region (1). Although our patient was using pasteurized cheese, we estimated that this bacteria became activated when it was colonized after adalimumab treatment.

CSF findings and clinical condition of the patient are quite variable in *L.monocytogenes* meningitis

(2,14). High fever and signs of central nervous system involvement (neck stiffness, Kernig's and Brudzinski's sign) are the most important findings, as in our case. Hyponatremia is typical beside the typical laboratory findings of acute bacterial meningitis, as in our case. Because one reported that detected hyponatremia and seen high ratio seen as 86% in *L.monocytogenes* meningitis (14). In addition, *L.monocytogenes* should be kept in mind in immunosuppressive patients who do not respond to antibiotic treatment and bacteria could not be isolated. In a long standing *L.monocytogenes* infection serial, four meningitis, five sepsis cases were detected and immunosuppression was shown as the precipitating factor in all of them (5). In this review reported from Kayseri that risk factors like cirrhosis, diabetes mellitus, hematologic diseases and malignity were shown as precipitating factors for *L.monocytogenes* infections (5).

In addition, mortality was reported to be more frequent in meningitis than in sepsis (5,14,21). The bacteria was reported to easily reach central nervous system and cause meningitis particularly in the immuno-compromised individuals (14,22). High fever and central nervous system involvement findings such as stiff neck, Kernig's and Brudzinski's signs are the most important findings as in our case. Definite diagnosis is made by the isolation of the bacteria in blood and CSF. Empirical treatment was changed high dose ampicilline then seen based on the culture isolation, as in our case. The patient had to xanthochromic appearance of CSF, presence of strabismus and detection of gram positive bacilli may the examples of different manifestation of listeria meningitis. Cranial nerve involvement and cerebral abscesses cause increased mortality in listeria meningitis (14,21,22). Early diagnosis and treatment prevented mortality in our case. Our patient who was found to be the first case in our country and third case in literature as the result of screening in Pubmed, Cochrane and Google developed meningitis after adalimumab treatment. Early isolation of the bacteria and

changing to the treatment positively affected the prognosis. Inadequate and improper antibiotic treatments lead to recurrence or widespread cerebral abscesses (10,16). We recommend enhanced MRI with contrast in all patients with listerial meningitis, patients with listerial bacteremia and central nervous system signs or symptoms, and patients suspected of having intracranial listeriosis.

CONCLUSION

Considering listeria meningitis may positively affect prognosis in meningitis cases that the bacteria could not be isolated and in presence of unresponsiveness to treatment. *L.monocytogenes* which is one of the bacterial infections which cause acute gastroenteritis and may rapidly cause sepsis should always be kept in mind during treatment with anti- TNF- α agents used in chronic inflammatory bowel diseases like Cohn's disease and ulcerative colitis. During recent years an increasing number of *Listeria* meningitis in patients with ulcerative colitis under treatment with infliximab, adalimumab, azathioprine and corticosteroids has been described (2,22). Clinicians should be aware of the possibility of meningitis due to *L. monocytogenes* in patients with ulcerative colitis on immunosuppressive and corticosteroids (7,10).

Thanks to Dr. Sirmatel O, Korkmaz T and Gunes O for helping.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Ertem E. Listeriosis. *Turkiye Klin J Int Med Sci.* 2006;2(28):100–5.
2. Miranda-Bautista J, Padilla-Suárez C, Bouza E, Muñoz P, Menchén L, Marín-Jiménez I. *Listeria monocytogenes*

- infection in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(11):1247–52.
3. Horta-Baas G, Guerrero-Soto O, Barile-Fabris L. Central Nervous System Infection by *Listeria monocytogenes* in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of 26 Cases, Including the Report of a New Case. *Reumatol Clínica (English Ed.* 2013;9(6):340–7.
4. Gil C, Legido J, Cuenca C, Santamaría A, Sacristán MV, Salvatierra C, et al. Meningitis por *Listeria monocytogenes* durante tratamiento con adalimumab. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(8):587–8.
5. Yildiz O., Aygen B., Esel D., Kayabas O., Alp E. SB. sepsis and meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *Yonsei Med J.* 2007;48(3):433–8.
6. Dzupova O, Rozsypal H, Smiskova D, Benes J. *Listeria monocytogenes* meningitis in adults: The Czech Republic experience. *Biomed Res Int.* 2013;2013.
7. Horigome R, Sato H, Honma T, Terai S. Septicemic listeriosis during adalimumab- and golimumab-based treatment for ulcerative colitis: case presentation and literature review. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(1):22–5.
8. Thussu A LS. Successful Treatment of *Listeria* Meningitis in a Pregnant Woman with Ulcerative Colitis Receiving Infliximab. *Gen Med Open Access.* 2013;01(03):1–3.
9. Vardar I., Yurtsever SG., Coskun NA., Kaptan F., El S. US. Meningitis due to *Listeria monocytogenes*: case report. *ANKEM Derg.* 2011;25(1):54–7.
10. Bonovas S, Pantavou K, Evripidou D, Bastiampillai AJ, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Safety of biological therapies in ulcerative colitis: An umbrella review of meta-analyses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;32–33:43–7.
11. Tobón GJ, Serna MJ, Cañas CA. *Listeria monocytogenes* infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2013;32(SUPPL. 1):25–7.
12. Lee MC, Wu YK, Chen CH, Wu TW, Lee CH. *Listeria monocytogenes* meningitis in a young woman with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011;31(4):555–7.
13. Issa IA EA. *Listeria* Meningitis After Infliximab in Ulcerative Colitis: Does the Risk of Treatment Outweigh the Benefit. *Br J Med Med Res.* 2013;3(4):2008–16.
14. Brouwer MC, Beek D Van De, Heckenberg SGB, Spanjaard L, Gans J De. community-acquired *Listeria monocytogene* meningitis in adults. 2006;(October):1233–8.
15. Williams G, Khan AA, Schweiger F. *Listeria* meningitis complicating infliximab treatment for Crohn's disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(5):289–92.
16. Rana F, Shaikh MM, Bowles J. *Listeria* meningitis and resultant symptomatic hydrocephalus complicating infliximab treatment for ulcerative colitis. *JRSM Open.*

- 2014;5(3):205427041452222.
17. Angelison L, Almer S, Davidsdottir L, Hammarlund P, Lindgren S, Hindorf U, et al. Short and long-term efficacy of adalimumab in ulcerative colitis: a real-life study. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(2):154–62.
 18. Ali T, Bronze, Kaitha, Mahmood, Ftaiisi, Stone. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013;79.
 19. Ali t., Kaitha S., Mahmood S, Ftessii A., Stone J. BM. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013;79.
 20. Zhang Y, Zang G-Q, Tang Z-H, Yu Y-S. *Listeria monocytogenes* meningitis in an immunocompetent adult: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(3):410–1.
 21. Erdem H, Kilic S, Coskun O, Ersoy Y, Cagatay A, Onguru P, et al. Community-acquired acute bacterial meningitis in the elderly in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1223–9.
 22. Bodro M, Paterson DL. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(9):1225–30.



Elektromiyografi ile Sporadik Hipokalemik Periodik Paralizi Tanısı Alan Bir Olgu A Case Diagnosed as Sporadic Hypokalemic Periodic Paralysis by Electromyography

Bekir Enes DEMİRYÜREK¹ , Handan TEKER² 

¹Acıbadem Sağlık Grubu, Kocaeli Hastanesi, Kocaeli, Türkiye

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, Bolu, Türkiye

Öz

Bu yazıda literatürde 1/100.000 sıklıkla nadir olarak gözlenen elektromiyografi, laboratuvar bulguları ve muayene ile sporadik hipokalemik periyodik paralizi (SHPP) tanısı alan otuz dört yaşındaki bir olgu akut kas güçsüzlüğü ile başvuran hastalarda akılda tutulması gereken önemli tanılardan biri olması sebebiyle sunulmuştur. Olgumuzda aile öyküsü olmadığı ve sekonder bir neden saptanmadığı için HPP'nin daha nadir görülen bir tipi olan sporadik formu düşünüldü. Genetik incelemesi planlandı. Klasik olarak otozomal dominant geçişli bu hastalığın nadir olarak sporadik de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Elektromiyografi, Hipokalemi, Periodik Paralizi

Abstract

In this article, a thirty-four-year-old patient diagnosed with sporadic hypokalemic periodic paralysis (SHPP), which is rarely observed in the literature with 1 / 100.000 frequencies, is presented as one of the important diagnoses to be kept in mind in patients presenting with acute muscle weakness. Since there was no family history in our case and no secondary cause was detected, the sporadic form of HPP, which is a rarer type, was considered. Genetic examination was planned. It should be kept in mind that this disease with an autosomal dominant transition can rarely be sporadic.

Keywords: Electromyography, Hypokalemi, Periodic Paralysis

GİRİŞ

Otozomal dominant bir iskelet kası hastalığı olan hipokalemik periyodik paralizi (HPP) paroksimal güçsüzlük atakları ile karakterizedir. En sık formu olan ve primer periodik paralizi de denen ailesel periyodik paralizi (APP) vakaların %55-70'ini oluşturur. APP gelişiminde rol oynayan SCN4A, CACNA1S veya KCNJ2 iyon kanalı genlerindeki mutasyon fiberin sürekli depolarizasyon ataklarına duyarlı olmasını sağlar ve böylece sodyum kanallarını etkisiz hale getirir, lif uyarılabilirliğini azaltır ve güçsüzlüğe neden olur (1).

HPP'nin diğer sebepleri arasında tirotoksik periyodik paralizi (TPP) ve sporadik hipokalemik periyodik paralizi (SPP) mevcuttur (2). SPP'li olgularda güçsüzlük atakları günlük, haftalık veya aylık aralıklarla görülebilir. Atak süresi birkaç saat ile birkaç gün arasında değişebilir (2). Güçsüzlük

ilerledikçe, güçsüzlükle orantılı olarak kasların uyarılabilirliği azalır ve derin tendon refleksleri hipoaktif hale gelir. Özellikle ağır egzersiz sonrası uykudan uyanma döneminde atak görülme olasılığı yüksektir. Atak sonlanınca kas gücü normale döner (3,4). Ancak sık yineleyen ataklar sonrasında kalıcı güçsüzlük te görülebilir. Hastalık ilerledikçe atak sıklığında ve şiddetinde artış ortaya çıkabilir (2).

Bu yazıda literatürde 1/100.000 sıklıkla nadir olarak gözlenen otuz dört yaşındaki SPP tanısı alan bir olgu akut kas güçsüzlüğü ile başvuran hastalarda akılda tutulması gereken önemli tanılardan biri olması sebebiyle sunulmuştur.

OLGU

Otuz dört yaşında erkek hasta ellerde ayaklarda karıncalanma kasılma şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. 3 hafta önce bacaklarında sabah

uyandıgında fark ettiği güçsüzlük şikâyeti ile dış merkeze başvurusu olmuş. Hastanın epikrizi değerlendirildiğinde başvurusunda Elektrokardiyografi incelemesinde kalp hızı 80/dk. sinüs ritminde normal olarak saptanmış. Nörolojik muayenesi bilateral alt ekstremitte proksimalinde 2/5 distalinde 3/5 düzeyinde üst ekstremitelerde 4/5 düzeyinde kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinde hipoaktivite saptanmış. Dış merkezde kontrol kranial görüntülemeleri normaldi. EMG ile sinir ileti çalışması yapılmış, normal olarak değerlendirilmişti. Dış merkez rutin kan testlerinde kreatin kinaz (CK): 352 ve 2.3 mEq/L (3.5-5 mEq/L) düzeyinde hipokalemisi gözlenen hastada hipokalemik periodik paralizi düşünülerek potasyum replasmanı sonrası 48 sonra normal nörolojik muayene ile ileri tetkik ve tedavi için üst merkeze yönlendirilmiş.

Hastanın yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, travma veya ağır egzersiz öyküsü yoktu. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu, daha önce benzer bir hadise yaşamamıştı. Düzenli kullandığı herhangi bir ilaç öyküsü mevcut değildi. Hastanemize başvurusu sırasında yalnızca alt ekstremitelerde ağrı parestezi yakınmaları mevcuttu. Yapılan nörolojik muayenesi normaldi.

Hastanın ayrıntılı hemogram, biyokimyasal belirteçler (üre, kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, CK), elektrolitler (Na, K, Ca, Mg), hormon paneli (T3, T4, TSH, kortizon, aldosteron, renin), vitamin (B12, folik asit, d vitamini) düzeyleri tetkik edildi. Kreatinkinaz (CK): 310 IU/L (26-192) ılımlı yüksekliği dışında diğer tetkikler normal sınırlardaydı.

Hastaya provokasyon yöntemlerinden Fournier protokolüne (5) göre kısa egzersiz testi uygulandı. Elektromiyografi (EMG) ile ulnar sinir bilekten uyarılarak abduktor digiti minimi (ADM) kasından birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kaydı alındı ve 10 saniye izometrik egzersiz uygulandı, egzersizden 2 sn sonra toplam 50

sn'de 10 sn aralıklarla 5 kez kayıt yapıldı. Aynı test 60 sn aralıklarla toplam 3 kez tekrarlandı. İstemi kasılar sonrası BKAP amplitüdlerinde düşme belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 1).

Aile öyküsünün olmaması, klinik tablonun ataklar halinde seyretmesi ve ilave başka bulgularının olmaması nedeniyle hastada sporadik hipopotasemik periyodik paralizi düşünöldü.

Takipte hastaya asetazolamid 250 mg 2x1 olarak başlandı, takiplerinde tedricen artırılması planlandı. Karbonhidrattan zengin beslenme ve ağır egzersizden kaçınması önerildi. Genetik tetkik için dış laboratuvara yönlendirildi. Yapılan genetik analiz sonucunda iskelet kası sodyum kanalını kodlayan gende (SCN4A) ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalını kodlayan gende (CACNA1S) mutasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Hipokalemi, vücuttaki potasyum eksikliği yanında, potasyumun anormal olarak hücre içine kaymasından kaynaklanır (6). HPP atak döneminde ekstrasellüler sıvıdaki hipokalemi, temel biyokimyasal anormalliktir. Bununla birlikte vücut total potasyum deposu normal düzeydedir. Hipokalemik periyodik paralizinin klinik özellikleri ve özgün tanı kriterleri bu temel özelliklere dayanmaktadır. Sıklıkla otozomal dominant geçiş gösteren hastalıkta nadir olarak sporadik vakalar da bildirilmiştir. HPP sırasında ataklar spontan da olabilir veya karbonhidrattan zengin yiyecekler, alkol ve ağır egzersiz sonrası istirahat, bazı ilaçlar (beta agonistler, insülin, kortikosteroidler gibi), uykusuzluk, stres ve enfeksiyon atakları tetikleyebilir (4). Hastalar ataklar sırasında tipik olarak sabah güçsüzlük veya bacaklarında ağırlık hissi ile uyanır (3).

Yapılan incelemede olgumuzda potasyum alımında azlık veya kaybında artış yoktu. Üstelik ataksız dönemde tamamen normal olması, K⁺ un periyodik olarak hücre içine geçtiğini destekliyordu. Dolayısıyla, klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada HPP düşünöldü. HPP'nin

etyolojisinde rol oynayan diğer sebepler dışlandıktan sonra genetik sebepler akla geldi.

HPP tanısında çeşitli provakatif testler uygulanmaktadır. Oral glukoz ve subkutan insülin uygulaması ile potasyum hücre içine girer ve serum potasyum seviyesi relatif olarak düşer. Buna bağlı olarak da kaslarda güçsüzlük meydana çıkabilir. Aynı zamanda kortikotropin hormonu sonrası serum potasyum seviyesinde düşmeye bağlı ekstremitelerde güçsüzlük gelişir. Bu yöntemler riskli ve hastanede yatış gerektiren yöntemlerdir. Bununla birlikte en az 30 dakika uzun egzersiz sonrası gelişen güçsüzlük ve serum potasyum seviyesinde düşüklük tanıda yardımcıdır (9).

Bununla birlikte ilk olarak Streib ve ark. tanımladığı sonrasında ise Fournier ve ark tarafından revize edilen EMG ile kısa egzersiz testi protokolü, diğer yöntemlere göre daha güvenli ve yatış gerektirmeyen bir yöntem olup HPP tanısında kullanılmaktadır (5). Bizim olgumuzda da egzersiz ve EMG ile tekrarlayıcı istemli kasi sonrası ADM kasında belirgin motor BKAP yanıtı (%30 üzeri) düşüklüğü ile HPP tanısı kesinleşti.

Olgumuzda aile öyküsü olmadığı ve sekonder bir neden saptanmadığı için HPP'nin daha nadir görülen bir tipi olan sporadik formu düşünüldü. Genetik incelemesi planlandı. Klasik olarak otozomal dominant geçişli bu hastalığın nadir

olarak sporadik de olabileceği akılda tutulmalıdır.

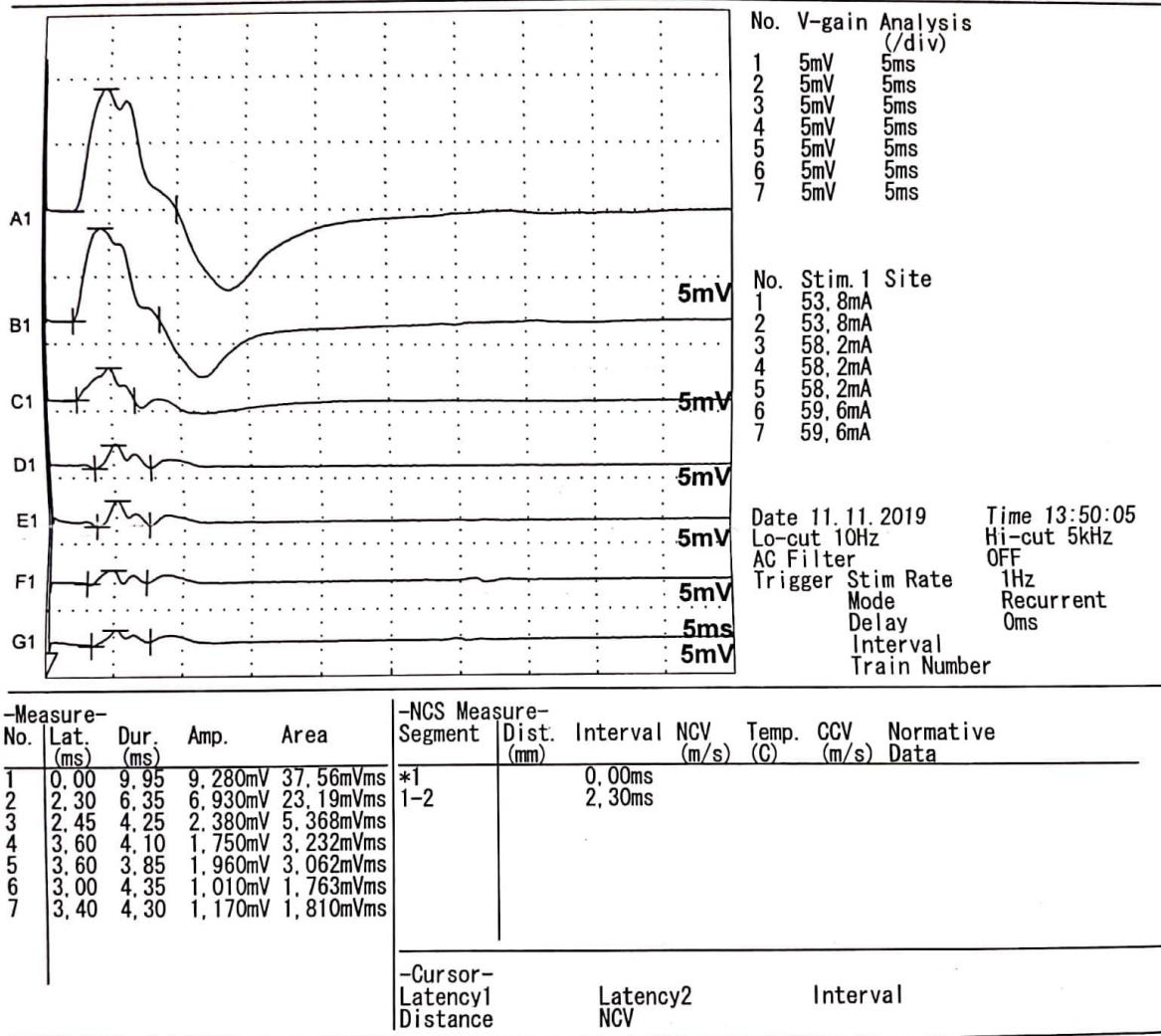
Bilgilendirilmiş Onam: Aileden sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKÇA

1. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. Compr Physiol. 2015 Apr;5(2):761-90. doi: 10.1002/cphy.c140062. Review.
2. Korkut S, Kandış H, Güneş H, Esin K. Ailesel hipokalemik periyodik paralizi. Düzce Tıp Dergisi 2010;12(3):62-4.
3. Ptáček LJ, Tawil R, Griggs RC, Engel AG, Layzer RB, Kwieceński H, McManis PG, Santiago L, Moore M, Fouad G. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. Cell. 1994;77(6):863.
4. Cannon SC, George AL. Pathophysiology of myotonia and periodic paralysis. In: Diseases of the Nervous System, 3rd ed, Asbury AK, Mckhann GM, McDonald WI, et al (Eds), Cambridge University Press, Cambridge 2002. p.1183.
5. Fournier E, Arzel M, Sternberg D, et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. Ann Neurol 2004; 56:650-661.
6. Çilliler A E, Karaoğlu S, Güven H, Çomoğlu S S. Sporadik hipopotasemik periyodik aralizi: olgu sunumu Kocatepe Med J 2017; 18:67-69
7. Park YH, Kim JB. An atypical phenotype of hypokalemic paralysis caused by a mutation in the sodium channel gene SCN4A. Korean J Pediatr 2010;53(10):909-12.



Şekil 1. Ulnar sinir ADM kasından yapılan kayıttaki kısa egzersiz testi sonucu BKAP amplitüdlerinde gözlenen belirgin düşme

**Ketoasidoz Tablosuyla Prezente Olan Yeni Tanı Diabetes Mellitus ve COVID-19****Birlikteliği: Olgu Sunumu****The Association of Newly Diagnosed Diabetes Mellitus and Covid-19 Presenting with Ketoacidosis: A Case Report**Erkut Etçioğlu , Abdülkadir Aydın 

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Öz

SARS-CoV-2 virüsünün spike proteini yardımıyla tutunduğu fonksiyonel anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri pankreas endokrin adacıklarda yoğun miktarda bulunur ve SARS-CoV-2 için giriş noktası olarak işlev görür. COVID-19 enfeksiyonunda olası diyabet ve gelişen ketoasidoz tablosunun nedenleri olarak SARS-CoV-2'nin pankreatik adacık hücrelerine girişi ile direkt olarak beta hücre hasarı yapması ve virüsün hücre içine girişini takiben ACE2'nin 'down'-regülasyonu sonucu artan anjiyotensin-2'nin insülin sekresyonunu azaltması olduğu düşünülmektedir. Bu olguda diyabet tanısı ve steroid kullanımı olmayan, ketoasidoz tablosuyla başvuran yeni tanı diabetes mellitus ve COVID-19 birlikteliği sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus; COVID-19; Diyabetik Ketoasidoz

Abstract

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors, to which the SARS-CoV-2 virus attaches with the spike protein, are abundant in pancreatic endocrine islets and act as the entry point for SARS-CoV-2. As the causes of possible diabetes and ketoacidosis in COVID-19 infection, the direct beta cell damage of SARS-CoV-2 to the pancreatic islet cells and the increased angiotensin-2 'as a result of the' down'-regulation of ACE2 following the entry of the virus into the cell thought to decrease insulin secretion. In this article, the association of newly diagnosed diabetes mellitus and COVID-19 presenting with ketoacidosis, without previous diagnosis of diabetes and steroid use, is presented.

Keywords: Diabetes Mellitus; COVID-19; Diabetic Ketoacidosis

GİRİŞ

Dünyada ilk vakanın görülmesinden bu yana 33 milyondan fazla kişiyi enfekte eden ve 1 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olan SARS-CoV-2; birçok organ ve sistemi doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir (1). COVID-19 hastalığında çeşitli hücrel mekanizmalar ile birlikte diyabete özgü endokrin organlarda bir takım patolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 spike proteinleri yardımıyla tutunduğu fonksiyonel anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri, akciğer ve başka birçok organın yanında, pankreas endokrin adacıklarda da yoğun miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (2).

Bulaşıcı olmayan fakat küresel bir tehdit olarak

kabul edilen diyabetin; 2019 yılının verilerine göre 20-79 yaş grubunda, dünya nüfusunun yaklaşık %9,3'ünü etkileyen kronik bir hastalık olduğu belirtilmiştir (3). Diyabet hastalarında immün sistemin etkilenmesi COVID-19 seyrinde kötü prognoz ile ilişkilidir. Diyabet hastalarının COVID-19 hastalığını diyabet hastalığı olmayanlara oranla daha şiddetli geçirdikleri, dolayısıyla mortalitenin de diyabet hastalarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4).

Akut hiperglisemik krizler, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), diyabetin ciddi akut metabolik komplikasyonlarıdır ve genellikle enfeksiyonlar bu durumların ortaya çıkışını hızlandırabilir (5). Çin'de yapılan bir retrospektif kohort çalışmanın sonucunda COVID-19 hastalığının diyabetik

olmayan kişilerde tek başına ketosiz için risk oluşturabileceği ve diyabetli kişilerde ise ketoasidoz riskini artırabileceği ne sürülmüştür (6).

Bu yazımızda; diyabet tanısı ve steroid kullanımı olmayan, ketoasidoz tablosuyla başvuran ve COVID-19 ile birlikte diabetes mellitus tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Kırk yedi yaşında kadın hasta bulantı, kusma, nefes darlığı, ateş yüksekliği ve ağız kuruluğu Őikyetleri ile acil servise başvurdu. Hasta anamnezinde COVID-19 hastalığı Őüphesi olan birine temas ks bulunan, mevcut Őikyetlerinin yaklaşık bir haftadır olduğunu ve iki gündür arttığını belirtti. Başvuru esnasında genel durumu iyi, oryante ve koopere olan hastanın ateşi 36,8 C, nabzı 80 atım/dakika, tansiyonu 120/80 mm/Hg, solunum sayısı 24/dk, oksijen saturasyonu %94 idi.

Özgeçmişinde hipertansiyon hastalığı olduğu ve 10 mg Perindopril Arjinin + 2,5 mg İndapamid peroral (PO) yoldan kullandığını belirtti. Soygeçmişinde zellik yoktu. Fizik muayenesinde solunum seslerinin bilateral kabalaştığı saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Vücut kitle indeksi (VKİ); 22 kilogram/metrekare, bel vresi ise 79 santimetreydi.

Solunum seslerinde bilateral kabalaşma saptanan ve nefes darlığı olan hastanın çekilen Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde; solda lingulada, sağ akciğer st lob anterior segmentte, sağ akciğer alt lobda daha belirgin olmak üzere yamalı buzlu cam infiltrasyon alanları görüldü ve bu bulgular COVID-19 için Şüpheli bulgular olarak değerlendirildi (Şekil-1).

Orofarinks ve nasofarinksten alınan sürüntü örneğinin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olarak saptandı. Yapılan laboratuvar değerlendirmesinde; hiperglisemi, ketoasidoz tablosu ve COVID-19

hastalığı bulguları saptandı (Tablo-1).



Şekil 1. Sağ akciğer st lob anterior segmentte, sağ akciğer alt lobda daha belirgin olmak üzere yamalı buzlu cam infiltrasyon alanları

Acil serviste bakılan parmak ucu kan glukozu "HIGH" olması üzerine hastaya insülin infüzyonu başlanıldığı öğrenildi. 0.1 /kg (8) dozunda kristalize insülin intravenöz (IV) yoldan puşe yapıldığı, 500 cc %0.9 NaCl içine 50  kristalize insülin konarak 0.1 /kg/saat (80 cc/saat, 8 /saat) hızında infüzyona başlandığı belirtildi.

Hasta yeni tanı diyabet ve COVID-19 hastalığı tanıları ile servis yatışı yapıldı.

Hastanın dehidratasyon bulguları olması nedeniyle başka bir damar yolundan %0.9 NaCl solüsyonu tedavisine eklendi. Hastanın kan

glukoz düzeyi takiplerinde; kan glukoz düzeyi <250 mg/dL olmasıyla tedaviye 500 cc %5 dekstroz solüsyonu eklendi.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar izlemleri

PARAMETRE	0.GÜN	3.GÜN
Plazma Glukoz (70-100) mg/dL	HIGH	350
Arter pH (7,35-7,45)	7,26	7,37
Serum Bikarbonat (22-26) mmol/L	12	24
İdrar Ketonu	++	Negatif
Anyon Açığı	26	10
Sodyum (136- 146) mmol/L	138	139
Potasyum (3,5-5,1) mmol/L	3,3	4,0
Klor (97-107) mmol/ L	100	105
D-Dimer (0-500) ugFEU/L	1200	486
Ferritin (4,63-204) ug/L	600	220
C-Reaktif Protein (0-5) mg/l	50	12
Üre (17-43) mg/dL	45	26
Kreatinin (0,67-1,17) mg/dL	1,08	0,88

COVID-19 hastalığı için favipravir ve oksijen tedavisi koagülopati için ise enoksaparin 6000 anti-Xa / 0.6 ml SC yoldan başlandı. İdrar çıkışı olan ve oral alımı açık olan hastaya aldığı-çıkardığı takibi yapıldı.

Mevcut hipokalemi (Potasyum: 3,3) olması ve insülin infüzyonu başlanmış olması nedeniyle idrar çıkışı takip edilerek (>50 ml/saat) verilen her 1000 cc mayinin içerisine 3 ampul (30 mEq/L) potasyum klorür koyularak IV yoldan verildi. Her 2 saatte bir kan potasyum düzeyi ve elektrokardiyografi (EKG) kontrolü sağlandı.

Yatışının 20. saatinde mevcut ketozis tablosunun düzelmesi üzerine insülin infüzyonu stoplandı. Hidrasyona devam edildi ve diyabetik rejim başlandı. Hastanın tedavisinin 3. gününde kliniğinde ve laboratuvar bulgularında gerileme saptandı (Tablo-1).

İlerleyen servis takiplerinde kan glukoz seviyesi yüksekliği nedeniyle insülin aspart 3 x 10 ünite ve insülin glarjin 1 x 20 ünite pozolojisinde subkutan

(SC) yoldan başlandı.

Diyabet ve COVID polikliniği takibine alınarak 14 gün izolasyonda kalması belirtilerek taburcu edildi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

TARTIŞMA

Diyabet hastalarındaki bir takım patofizyolojik değişiklikler enfeksiyon hastalıklarına eğilim yaratırken, diyabet hastalarında oluşan herhangi bir enfeksiyon da hiperglisemiye neden olabilmektedir. Diyabet zemininde oluşan doğal immün cevabın bozulması ve endotel disfonksiyonu sonucu gelişen bozulmuş bariyer yapısı; proinflamatuvar hiperkoagulabiliteye, enfeksiyonların oluşmasına ve bu enfeksiyonların daha ağır seyretmesine neden olmaktadır (7).

ACE2, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde anahtar bir enzimdir ve anjiyotensin 2'nin anjiyotensine dönüştürülmesini katalize eder. Akciğerlerde, damar endotelinde bulunduğu gibi pankreas adacıklarında da yüksek miktarda bulunan ACE2 reseptörleri SARS-CoV-2 için giriş noktası olarak işlev görür. COVID-19 hastalığında olası diyabet ve gelişen ketoasidoz tablosunun nedenleri olarak SARS-CoV-2'nin pankreatik adacık hücrelerine girişı ile direkt olarak beta hücre hasarı yapması ve virüsün hücre içine girişini takiben ACE2'nin 'down'-regülasyonu sonucu artan anijotensin-2'nin insülin sekresyonunu azaltması olduğu düşünölmektedir (8,9).

Li ve arkadaşları yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında, COVID-19 hastalığı tanısı olan 42 hastada ketozis geliştiğini, bunlardan 27'sinin bilinen diyabet tanısı olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada COVID-19 hastalığı sürecinde; 3'ünde diyabet tanısı olan 2'sinde ise diyabet tanısı olmayan 5 hastada ketoasidoz tablosu göröldüğünü eklemişlerdir. Bu bağlamda; COVID-19 hastalığının yağ parçalanmasını

hızlandırabileceğini, ketoasidoza ve ketozise yol açabileceğini belirtmişlerdir (10).

Çin'de yapılan bir araştırmada; SARS-CoV virüsü ile enfekte olan daha önce diyabet tanısı olmayan ve steroid tedavisi almayan 20 hastada akut insülin bağımlı diabetes mellitus geliştiği saptanmıştır. Çalışma sonucunda; SARS-CoV virüsünün ACE2 reseptörünü kullanarak pankreas adacıklarına girdiği ve akut diyabete neden olacak şekilde zarar verdiği belirtilmiştir. Bu hastaların takiplerinin 3. yılında sadece 2 kişide diyabetin devam etmesi nedeniyle pankreas adacık hasarının dolayısıyla diyabetin geçici olduğu sonucuna varılmıştır (11).

Diyabetik ketoasidoz, tip 1 diyabetli kişilerde daha yaygın olan, kontrolsüz kan glukozu neticesinde ortaya çıkabilen, potansiyel olarak ölümcül bir metabolik komplikasyondur. Ancak tip 2 diyabet ve viral enfeksiyonlarda da ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Tan ve arkadaşları, 21 yaşında kadın hastada H1N1 virüs enfeksiyonunun tetiklediği akut başlangıçlı diyabetik ketoasidoz olgusu bildirmişlerdir (12).

Guo ve arkadaşları; SARS-CoV-2 ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) arasındaki ilişkinin diyabetik ketoasidozda, sıvı ve elektrolit yönetimini zorlaştırabileceğini bildirmişlerdir. Bunun yanında; anjiyotensin 2 pulmoner vasküler geçirgenliği artırdığından dolayı ketoasidoz tedavisinde aşırı sıvı verilmesinin, akciğer parankimindeki hasarı kötüleştirebileceği böylece akut solunum sıkıntısı sendromunu şiddetini arttırabileceğini belirtmişlerdir. Anjiyotensin 2'nin aldosteron salgılanmasını uyararak hipokalemi riskini arttırabileceğini insülin infüzyonuyla ortaya çıkabilecek hipokalemi tablosunun derinleşebileceğini böylece tedavide daha fazla potasyum takviyesi gerektirebileceğini de eklemişlerdir (13).

Olgumuzda COVID-19 hastalığı ile eşzamanlı olarak saptanan; açlık glukoz seviyesi ve amilaz yüksekliği SARS-CoV-2'nin pankreasta yarattığı hasar sonrası gelişmiş olabilir. Mevcut tablo

hastanın diyabet açasından risk faktörleri olmaması ve daha önce diyabet açasından değerlendirilmemiş olması nedeniyle var olan diyabetin akut alevlenmesi olarak da yorumlanabilir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu; hastalık seyrinde hastalarda pankreatik beta hücre fonksiyonunu kötüleştirebilir, hastanın diabetes mellitus tanısı almasına veya ketoasidoz tablosuna yol açabilir. Bu bağlamda; COVID-19 hastalığı geçiren kişilerde görülen klasik semptomların dışında, SARS-CoV-2'nin sebep olduğu organ tutulumuna bağlı gelişebilen akut komplikasyonların da hastane başvuru sebebi olabileceği veya COVID-19 nedeniyle takip ve tedavisi yapılan hastalarda bu gibi tabloların gelişebileceği klinisyenler tarafından mutlaka akılda tutulmalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Aileden sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.


KAYNAKLAR

1. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. Rev Endocr Metab Disord 2020; 1-13. doi:10.1007/s11154-020-09569-2.
2. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol 2009; 47(3): 193-9.
3. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. J Diabetes Complications 2020; 107637
4. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev 2020; e3319.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229): 1054e62.
6. Li J, Wang X, Chen J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. Diabetes Obes Metab 2020; 10.1111/dom.14057. doi:10.1111/dom.14057
7. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: A population-based cohort

- study. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2251-7.
8. Heaney AI, Griffin GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med* 2020; 38(11): 2491.e3-2491.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.114
 9. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(6): 297-8.
 10. Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(10): 1897-1906. doi:10.1111/dom.14099
 11. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2009; 47(3): 193-9.
 12. Tan H, Wang C, Yu Y. H1N1 influenza: the trigger of diabetic ketoacidosis in a young woman with ketosis-prone diabetes. *Am J Med Sci* 2012; 343(2): 180-183. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182376cc4.
 13. Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(7): e016219. doi: 10.1161/JAHA.120.016219.



Submakuler Hemoraji Olgusunda İntravitreale Aflibersept Intravitreal Aflibercept in a Case of Submacular Hemorrhage

Emine ÇAKAR , Saadet GÜLTEKİN IRGAT , Fatih ÖZCURA 

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri, Göz Hastalıkları, Kütahya, Türkiye

Öz

58 Yaşında erkek olgu, sol gözde 1 aydır devam eden görme azalması şikayeti ile başvurdu. Oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ gözde 0,8, sol gözde 0,2 idi. Göz içi basınçları (GİB) sırasıyla 17 ve 13 mmHg ölçüldü. Biyomikroskopide sağ göz evre 2 nükleer skleroz, sol göz psödo fakitti. Fundus muayenesinde sağ doğal, sol makulada yaklaşık 8-9 optik disk çapında subretinal hemoraji, üst temporal arkuat hizasında hiperpigmente lezyon saptandı. Fluorescein anjiyografide (FA) sol gözde yaklaşık 8-9 optik disk çapında koroid blokajına neden olan geniş bir hipofloresan alan ve üst temporal arkuat hizasında geç dönemde belirginleşen hiperfloresan alan mevcuttu. Optik koherens tomografide (OKT) merkezi makula kalınlığı sağ gözde 243 µm, sol gözde 641 µm idi. Olgunun muayene bulguları ve tetkikler sonucunda submakuler hemoraji tanısı konuldu. Olgumuza tedavi seçenekleri arasından intravitreal aflibersept enjeksiyonu uygulandı. Uygulanan dört doz intravitreal aflibersept sonrasında olgunun görme keskinliğinin 0,6'ya yükseldiği, fundus muayenesinde subretinal hemorajinin kaybolduğu ve merkezi makula kalınlığının 388 µm'ye gerilediği görüldü. Submakuler hemoraji olgularında intravitreal aflibersept enjeksiyonunun, primer tedavi olarak düşünülebileceğine dikkat çekmek istedik.

Abstract

A 58-year-old male patient presented with a complaint of decreased vision in his left eye for 1 month. On ophthalmological examination, visual acuity was 0.8 in the right eye and 0.2 in the left eye. Intraocular pressures (IOP) were measured at 17 and 13 mmHg, respectively. Biomicroscopy revealed stage 2 nuclear sclerosis in the right eye and pseudophakic left eye. Fundus examination revealed a subretinal hemorrhage with a diameter of 8-9 optic disc in the right natural, left macula, and a hyperpigmented lesion in the superior temporal arcuate level. On fluorescein angiography (FA), there was a large hypofluorescent area in the left eye causing choroidal blockage with an approximate diameter of 8-9 optic disc and a hyperfluorescent area at the superior temporal arcuate level that became apparent in the late period. On optical coherence tomography (OCT), central macular thickness was 243 µm in the right eye and 641 µm in the left eye. A diagnosis of submacular hemorrhage was made as a result of the examination findings and examinations. Intravitreal aflibercept injection was applied to our patient among the treatment options. After four doses of intravitreal aflibercept, the patient's visual acuity increased to 0.6, subretinal hemorrhage disappeared on fundus examination and the central macular thickness decreased to 388 µm. We wanted to draw attention to the fact that intravitreal aflibercept injection can be considered as the primary treatment in cases of submacular hemorrhage.

Anahtar Kelimeler: aflibercept, submakuler hemoraji, subretinal hemoraji

Keywords: aflibercept, submacular hemorrhage, subretinal hemorrhage

GİRİŞ

Submaküler hemoraji, makulada nörosensoryal retina ile retina pigment epiteli (RPE) arasındaki potansiyel boşlukta kan birikmesidir (1). Submakuler hemoraji yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), polipoidal koroidal vaskülopati, (PKV) patolojik miyopi ve anjioid

çizgilenme gibi birçok nedene eşlik eden koroid neovasküler membran (KNVM) kaynaklı olabildiği gibi retinal arterial makroanevrizma, tümörler ve travma sonucu ortaya çıkabilir (2). Submakuler hemorajinin kalın ve geniş olması altta yatan primer patolojinin teşhisini ve tedavisini engellemektedir (3). Kalın ve geniş bir hemorajiyel KNVM'nin eşlik etmesi görme prognozunu

İletişim Bilgisi / Correspondence

Emine Çakar, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Evliya Çelebi Yerleşkesi, Kütahya - Türkiye

E-mail: dremincakar2018@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 04.01.2021 Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

kötüleştirebilir (4).

Potansiyel boşlukta biriken kandan ortaya çıkan ferritin retina için toksik bir maddedir. Zamanla fotoreseptör tahribatına yol açarak ciddi ve kalıcı görme kayıplarına yol açabilmektedir. Ayrıca submaküler alandaki fibrin kontraksiyonu fotoreseptörlerde hasara yol açmaktadır. Tüm bu mekanizmaların yanı sıra hemorajinin bariyer etkisi sonucu nöresensoryal retinanın retina pigment epiteli ve koroidden olan beslenmesi bozulur (5-6).

Submaküler hemorajide tedavide amaç hemorajiyi erken dönemde ortamdaki uzaklaştırmak veya yer değiştirmesini sağlamaktır. Bunu sağlamak için cerrahi ve medikal birçok tedavi çeşitliliği mevcuttur. Pars plana vitrektomi (PPV), t-PA, pnömatik deplasman, anti- VEGF ve bunların kombinasyonları uygulanan tedavi yöntemleridir. (6-7)

Bu çalışmada PKV sonrası ortaya çıkan submaküler hemoraji tedavisi için intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılan bir olgu sunulmaktadır.

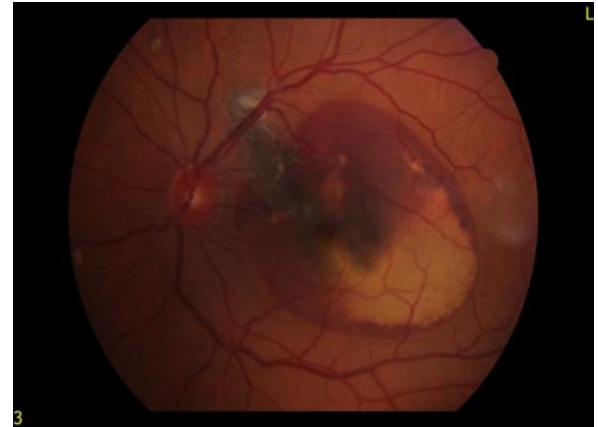
OLGU

Ellisekiz yaşında erkek hasta, sol gözde 1 aydır olan görme azalması şikayeti ile başvurdu. Olgunun bilinen sistemik hastalıkları KOAH ve benign prostat hiperplazisi idi. Hastanın oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağda 0,8, solda 0,2 seviyesinde idi. Biyomikroskopide sağ evre 2 nükleer skleroz, sol psödo fakik idi. Göz içi basınçları (GİB) sağ ve solda sırasıyla 17 ve 13 mmHg idi. Fundoskopide sağ doğal, solda ise makulada yaklaşık 8-9 optik disk çapında subretinal hemoraji, makula üst nazal tarafta hiperpigmente lezyon saptandı (Şekil 1). Hemoraji, altta yatan patolojinin görülmesini engelleyecek kalınlıktaydı. Hastanın fluorescein anjiyografisi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT) tetkikleri yapıldı. FA'da sağ göz doğal, solda yaklaşık 8-9 optik disk çapında

koroid blokajına neden olan geniş bir hipofloresans alan ve makula üst nazalinde geç dönemde belirginleşen hiperfloresans alan mevcuttu (Şekil 2). OCT'de merkezi makular kalınlık sağda 243 µm, solda 641 µm idi (Şekil 3).

Muayenesi ve yapılan tetkikler sonucunda olguya PKV'ye bağlı submaküler hemoraji teşhisi konuldu. Hastanın yaşının genç, lezyonun tek taraflı olması ve druzen yokluğu tanımızı desteklemekteydi.

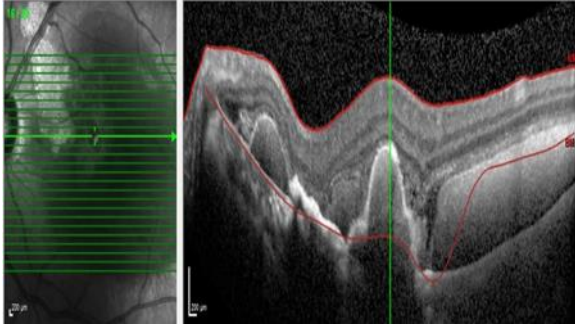
Hastaya intravitreal aylık aflibercept tedavisi planlandı. İntravitreal aflibercept birinci doz sonrasında görme keskinliği solda 0,3, merkezi makular kalınlık 436 µm idi. Son doz yani dördüncü doz sonrasında görme keskinliği 0,6, merkezi makular kalınlık ise 388 µm idi (Şekil 4a-d). Fundoskopide subretinal hemorajinin kaybolduğu görüldü (Şekil 5).



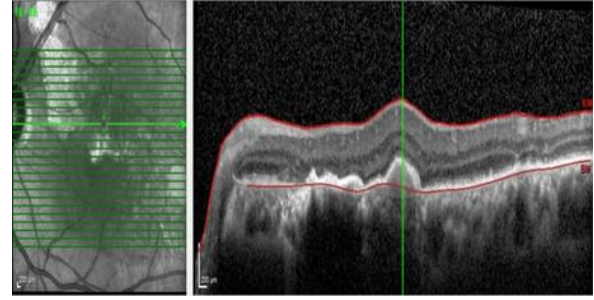
Şekil 1. Tedavi Öncesi Fundus Görüntüsü



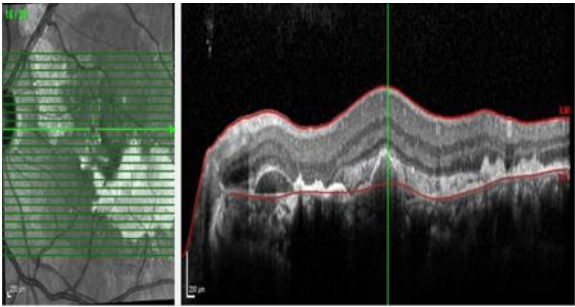
Şekil 2. Tedavi Öncesi Florescein Anjiyografi Görüntüsü



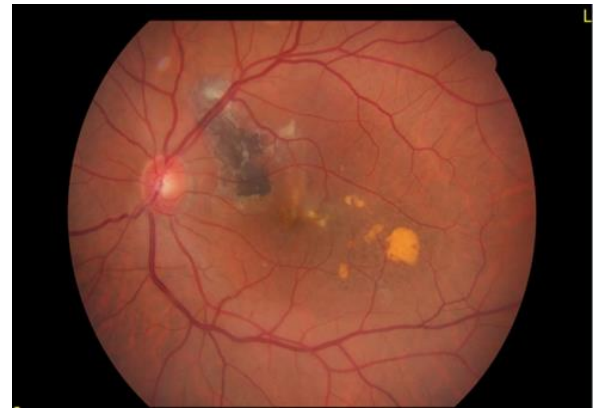
Şekil 3. Tedavi Öncesi Optik Koherens Tomografi Görüntüsü



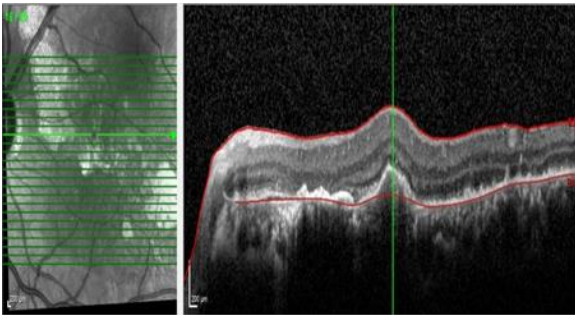
Şekil 4d. Aflibercept 4. Doz Sonrası Optik Koherens Tomografi Görüntüsü



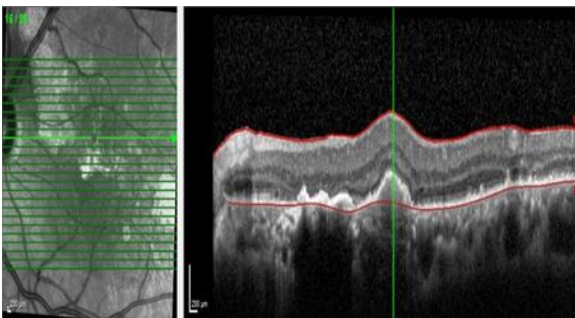
Şekil 4a. Aflibercept 1. Doz Sonrası Optik Koherens Tomografi Görüntüsü



Şekil 5. Tedavi Sonrası Fundus Görüntüsü



Şekil 4b. Aflibercept 2. Doz Sonrası Optik Koherens Tomografi Görüntüsü



Şekil 4c. Aflibercept 3. Doz Sonrası Optik Koherens Tomografi Görüntüsü

TARTIŞMA

Submaküler hemorajinin önde gelen sebebi KNVM olarak bilinmektedir. YBMD en sık KNVM sebebi olmakla beraber, yüksek miyopi, okuler histoplazmozis veya idiyopatik olarakta KNVM oluşabilmektedir. Ayrıca yüksek miyopi, travma, oküler tümör ve retinal makroanevrizma gibi KNVM'nin eşlik etmediği durumlarda da submaküler hemoraji gelişebilir. Geniş submaküler hemoraji altta yatan patolojinin teşhis ve tedavisini engelleyebilmektedir.

Submaküler hemorajide çeşitli mekanizmaların hasara yol açtığı düşünülmektedir. İlk olarak submaküler hemorajinin retina ve RPE arasında besin ve atık ürün geçişinde difüzyon bariyeri gibi davrandığı düşünülmektedir (4-8-9-10) ikinci olarak pıhtı içinde oluşan fibrin kontraksiyonunun fotoreseptörlerde traksiyona sebep olduğu düşünülmektedir (11). Son olarak hemoraji sonucu ortaya çıkan demirin katalizlediği serbest radikallerin fenton reaksiyonu ile fotoreseptör

hasarına yol açtığı bilinmektedir (12). Ayrıca ortaya çıkan hasar submaküler hemorajinin süresiyle orantılı olarak artmaktadır.

Tüm bu hasarı azaltmak için submaküler hemoraji tedavisinde doku plazminojen aktivatörü (t-PA), anti-VEGF, intravitreal gaz, vitrektomiye içeren çeşitli medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır (13).

Cerrahi teknik PPV ve posterior hyaloidin alınmasının ardından açılı 33 G ve ya 41 G kanül ile extrafoveal bir alandan subretinal alana girilerek 6-25 µg/0.1 ml Tpa enjeksiyonunu içermektedir. Daha sonra skleral tıplar yerleştirilip 20-45 dk bekledikten sonra likefiye kan daha önce enjeksiyon sırasında oluşturulmuş retinotomiden aspire edilir. pıhtı lizisinin tam olmadığı durumlarda tekrar t-PA enjeksiyonu, BSS ile lavaj ve forseps yardımıyla pıhtının çıkarılması denenebilir. Operasyon sonunda %20 SF6 gaz tamponadı ile kalan hemorajinin pnömotik deplasmanı sağlanabilir. Eğer pıhtı extrafoveal alanda ise subretinal bırakılabilir.

Günümüzde halen submaküler hemorajinin büyüklük ve kalınlık temelinde tedavisine yönelik mevcut kılavuzlar yetersizdir. Birçok çalışma extrafoveal ve ince subfoveal hemorajilerde anti-VEGF monoterapi uygulamasını savunurken (14), bazı çalışmalar büyük ve kalın subfoveal hemorajilerde zayıf görme sonuçları alındığını göstermiştir (15-16). Başlangıçta yüksek görme keskinliğine sahip ve kanama süresi kısa olan olgularda bildirilen anlamlı iyileşme, anti-VEGF tedaviye erken başlanmasının önemini ortaya koymaktadır (17).

Bizim olgumuzda da şikayetlerin kısa süreli olması, başlangıç görme keskinliğinin yüksek olması, hemorajinin çok yoğun ve kalın olamaması sebebiyle anti-VEGF monoterapi uygulandı. Dört doz anti-VEGF sonrasında görme keskinliğinin 0,6, merkezi makular kalınlığının 388 µm ve fundoskopide submaküler hemorajinin tamamen kaybolduğu görüldü.

Bilgilendirilmiş Onam: Aileden sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKÇA

1. Dr. Kenan Sönmez. Submacular Hemorrhage and Its Management. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics*. 2009;2(2):72-82
2. Paradee Kunavisarut, MD, Tipparut Thithuan, MD, Direk Patikulsila, MD, et al. Submacular Hemorrhage: Visual Outcomes and Prognostic Factors. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018 Mar-Apr;7(2):109-13.
3. Mehmet Çakır, Ziya Kapran, Tuğrul Atlan et al. Subretinal t-PA and Pneumatic Displacement in Submacular Hemorrhage. *Ret-Vit*. 2005;13: Özel Sayı 19-21
4. Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996; 16:183-9.
5. Glatt H, Machemer R.: Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:484-93.
6. Tennant MT, Borillo JL, Regillo CD. Management of submacular hemorrhage. *Ophthalmol Clin Nort Am*. 2002; 15:445-52
7. Krepler K, Kruger A, Tittl M, Stur M, Wedrich A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration. *Retina* 2000:251-6.
8. Boone DE, Boldt HC, Ross RD, Folk JC, Kimura AE. The use of intravitreal tissue plasminogen activator in the treatment of experimental subretinal hemorrhage in the pig model. *Retina*. 1996;16(6):518-24
9. Coll GE, Sparrow JR, Marinovic A, Chang S. Effect of intravitreal tissue plasminogen activator on experimental subretinal hemorrhage. *Retina*. 1995;15(4):319-26
10. Lewis H, Resnick SC, Flannery JG, Straatsma BR. Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 1991 Feb 15;111(2):197-204
11. Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB 3rd. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(5):723-9
12. Sawa M, Ober MD, Freund KB, Spaide RF. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology*. 2006; 113:814-20. e2
13. Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular

- degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2016 Jan-Feb;61(1):18-32.
14. Steel DHW, Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051–7.
 15. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV et al. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588–94.
 16. Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97–102.
 17. Shin K-H, Lee TG, Kim JH et al. The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369–76



B12 Vitamini Eksikliği Olan Göçmen Süt Çocuğu Olgusu

The Case of Immigrant Infant with Vitamin B12 Deficiency

Sema KÖSE¹, Muharrem ÇİÇEK¹, Zehra ÖZTÜRK¹, Emel KARAOĞLAN¹, Kazım ÖZTARHAN²

¹Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Çocuklarda B12 eksikliği en sık nütrisyonel alım yetersizliğine bağlı görülmektedir. Göçmen çocuklar nütrisyonel eksikliğe bağlı B12 ve D vitamini yetersizliği için yüksek risk altındadır. Bu çalışmada; ishal ve yorgunluk şikayeti ile hastanemize başvuran göçmen bir ailenin 8 aylık erkek bebeği üzerinden B12 eksikliğine dikkat çekmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: B12 Vitamini, Göçmen, Süt Çocuğu

Abstract

B12 deficiency in children is most commonly seen as a result of nutritional intake deficiency. Immigrant children are at high risk for B12 and vitamin D deficiency due to nutritional deficiency. In this study, we aimed to draw attention to the B12 deficiency from an 8-month-old male baby of a immigrant family applied to our hospital with the complaint of diarrhea and fatigue.

Keywords: Vitamin B12, Immigrant, Infant

GİRİŞ

İnsanlık savaşlar, yaşadıkları coğrafyadaki kötü yaşam koşulları, işsizlik ve yoksulluk nedeniyle son yıllarda göç sorunları ile karşı karşıya kalmıştır. Özellikle yaşadığımız coğrafyadaki koşulların kötüleşmesi ile ülkemiz, yarıya yakını çocuk olmak üzere 3,6 milyonu geçen göçmen ve mülteciyi misafir ederek dünyanın en fazla mülteci barındıran ülkesi durumuna gelmiştir (1). Genel olarak sığınmacılar ve mülteciler sosyal hayata uyumda zorluk ve sağlık hizmetlerine ulaşmadaki güçlükler nedeniyle sağlık açısından savunmasız gruptandır (2). Beslenme sorunları, anemi, çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, kızamık, sıtma, ishal, solunum yolu enfeksiyonları, psikiyatrik bozukluklar gibi hastalıklar mültecilerde sıklıkla karşılaşılan sağlık problemleridir (3). Bulaşıcı olmayan hastalıklar konusunda 2016 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, 18-69 yaş aralığındaki mültecilerin %58,7'si yüksek risk grubunda bulunduğu raporlanmıştır (4). Yetişkinlere kıyasla büyüme ve gelişme çağında olan mülteci çocuklarda tavsiyeleri karşılamayan beslenme

tarzı nedeniyle malnütrisyon, anemi, D vitamini ve B12 (kobalamin) vitamini yetersizliği için daha yüksek risk altındadırlar (5). Bu olgu sunumunda; savaş nedeni ile ülkemize göç eden, maddi yetersizlikler nedeni ile yeterli ve dengeli beslenemeyen mülteci bir ailenin ishal ve halsizlik şikayeti ile hastanemize başvuran sekiz aylık erkek bebeği üzerinden B12 eksikliğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

OLGU

Sekiz aylık altı kilogram erkek hasta üç gündür olan ishal ve halsizlik şikayeti ile hastanemize başvurdu ve genel durumunun düşkün olması nedeniyle çocuk hastalıkları servisine yatırıldı. Perinatal öyküsünde özellik yoktu. Anne ve babası arasında akraba evliliği mevcuttu. Halen anne sütü ile beslenen ve ek gıdaya geçmediği öğrenilen hastanın iştahının genel olarak az olduğu belirtildi. Hastanın ailesinin, bir yıl önce ülkemize göçmen olarak geldiği ve ekonomik nedenlerle et ve et ürünlerinin temininde zorluk yaşadıkları ve genel olarak tüketemedikleri öğrenildi.

Fizik muayenesinde genel durumu düşük ve çevreyle ilgisi azalmış olan hasta soluk, ikterik görünümdeydi. Turgor ve tonusu azalmış olan hastanın dilinde glossit, ağız kenarında yara, parmak uçları hiperpigmente görünüm mevcuttu. Sağ patelladan 1 cm yukarısında 3x2 cm'lik ve karında yaygın hiperpigmentasyon saptandı. Nöromotor gelişimi yaşına göre geri olan hasta başını tutamıyor ve kas gücü tüm ekstremitelerde azalmıştı. Hastanın bu bulgular haricinde diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Hastanın bakılan tetkiklerinde lökosit 2600/ μ L, hemoglobin 4,8 g/dL, hematokrit %14,3, trombosit 102000/ μ L, nötrofil 510/ μ L, mean korpüsküler volüm (MCV) 94 fL, fosfor 2,6 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH) 3100 U/L, haptoglobulin 0,01 g/L, total bilirubin 3,1 mg/dL, direkt bilirubin 1,2 mg/dL, vitamin B12 düzeyi <50 pg/mL, direkt coombs testi negatif, retikülosit %1,3 saptandı. Tam idrar tetkiki, koagülasyon, kan gazı, diğer biyokimya parametreleri, folik asit, demir ve demir bağlama kapasitesi normal bulundu. Batın ve kraniyal ultrasonları normal saptandı. Çalışılan viral tetkiklerinde anti-sitomegalovirüs (CMV) IgM ve IgG pozitif olması dışında diğer sonuçlarda özellik yoktu. Hastadan CMV-DNA polimeraz zincir reaksiyon tetkiki için gönderilen kan ve idrar numunelerinde virus saptanmadı. CMV açısından yapılan göz dibi muayenesinde özellik saptanmadı. Parmak ucundan yapılan periferik yaymada trombosit kümesi yeterli olup, blast hücresi saptanmayıp, şistosit ve fragmente eritrositler görüldü.

Tedavide, 125 mcg/gün vitamin B12 intramüsküler başlandı. Hastanın ve annesinin beslenmesi düzenlendi. Yatışında hemoglobin değeri düşük olan hastada yetmezlik bulguları gelişmesi üzerine 10 ml/kg'dan eritrosit süspanasyonu verildi.

Hastanın annesi, babası ve altı yaşındaki kardeşinin vitamin B12 düzeyleri sırasıyla; 188

pg/mL, 256 pg/mL (197-771 pg/mL) ve 276 pg/mL (245-1075 pg/mL) saptandı.

Hastanın takiplerinde LDH değerinin 3100 U/L'den 1200 U/L'e gerilediği, retikülosit değerinin %1,3'den %11,2'ye yükseldiği saptandı.

Hastanın servise yatışının beşinci gününde parmak ucundan yapılan kontrol periferik yaymasında hastanın eritrosit yapısının normale döndüğü görüldü.

Hasta servise yatışının altıncı gününde dilde fasikülasyon ve yüzde kasılmanın eşlik ettiği fokal nöbetinin kontrol altına alınmasından sonra hastanın kilosuna uygun olarak klonazepam oral damla başlandı.

Hastanın takiplerinde hematokrit değerinde düşme, total bilirubin değerinde artma saptanması üzerine hasta, tedavinin devamı ve ileri tetkik için çocuk hematoloji servisi olan bir merkeze sevk edildi.

Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda ülkemize savaştan ve yaşadıkları coğrafyadaki kötü koşullardan dolayı yoğun bir göç yaşanmıştır (1). Mülteci ve göçmen çocuklarda beslenme sorunları, anemi, büyüme ve gelişme geriliği sıklıkla görülebilmektedir (3). Ekim 2016'da UNICEF tarafından Türkiye'de 2200'den fazla mülteci çocuğa yapılan beslenme taramasında 750 çocukta mikronütriyon yetersizliği nedeniyle vitamin desteği başlandığı ve 45 çocuğun da orta derecede malnütriyon nedeniyle tedavi programları kapsamına alındığını bildirilmiştir (6). Yapılan başka bir çalışmada ise B12 eksikliğinin Türk çocuklarına göre mülteci çocuklarında fazla görüldüğü raporlanmış ve bunun alım yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (5). İnsan metabolizmasında sentezlenemediği için dışarıdan alınması gereken B12 vitamininin özellikle vejetaryen olmayanlarda başlıca kaynağı

et ve et ürünleridir. Diğer suda çözünür vitaminlerin aksine B12 vitamini, bitkiler tarafından sentezlenmez. B12 vitamini esas olarak sadece bazı bakteriler tarafından üretilmekte ve hayvanların midelerinde bulunan bu mikroorganizmalar tarafından üretilmesi ve bağırsakta absorbe edilmesi sonucunda hayvansal gıdalardaki B12 vitamininin kaynağını oluşturmaktadır. B12 vitamini, fetal ve bebek gelişiminde önemli bir rol oynar. Hayvansal kaynaklı gıda tüketiminin düşük olduğu ve perinatal desteğin yaygın olmadığı bölgelerde, bebekler B12 vitamini eksikliği riski altındadır. B12 vitamini yalnızca hayvan kaynaklı veya güçlendirilmiş gıdalarda bulunur, bu nedenle vegan beslenenlerde, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki popülasyonlarda görülür (7, 8). Ülkemizde gebe kadınların %47-72'sinde B12 vitamini eksikliği görülmektedir, bebeklerin %41'i de azalmış B12 vitamini depoları ile doğmaktadır (9, 10).

İlk altı ay sadece emzirme önerildiği için bebekler bu süre zarfında B12 vitamini için yalnızca depolarına ve anne sütüne bağımlıdır. B12 vitamini, anne sütünün normal bir bileşenidir ama annenin B12 vitamini azalmasıyla anne sütünün B12 vitamini içeriği de azalmaktadır. Gebelikte annenin B12 vitamin düzeyi, bebeğin B12 vitamin durumunu etkilemektedir. Bu bilgiler ışığında anne sütündeki B12 vitamini içeriği annenin B12 içeriği ile ilişkili olup, anne sütü ile beslenen yenidoğan ve süt çocuklarında görülen B12 eksikliği ile annenin B12 eksikliği arasında korelasyon saptanmıştır (11). B12 eksikliği olan annelerin bebekleri sadece anne sütü ile besleniyorsa ağır derecede B12 eksikliği görülebilir ve klinik belirtileri yaşamın ilk 6-18. ayında ortaya çıkabilir (12, 13). Ülkemizde Urfa yöresinde yapılan bir araştırmada, 180 gebenin %72'sinde, yenidoğan bebeklerin %41'inde; İstanbul bölgesinde doğum yapan 250 annenin %81,6'sında, bebeklerin %42'sinde B12 vitaminin düşük olduğu tespit edilmiştir (10, 14). Klinik bulgular gelişmesi nedeniyle başvuran olgumuzun 8 aylık olması, sadece anne sütü ile

beslenen olgumuzda ve annesinde vitamin B12 düzeyinin düşük saptanması bu literatür bilgilerini desteklemektedir.

Hızlı büyüme ve gelişme dönemi olan bebeklik döneminde yeterli B12 vitamini durumuna ulaşmak bebeklerde normal bilişsel gelişim için gereklidir. Doğumdan sonraki aylarda ortaya çıkabilen ancak tipik olarak 4-10 ay arası bebeklerde ortaya çıkabilen eksikliğe bağlı olarak gelişimsel gerilik ve şiddetli nöropatiye yol açabilmektedir (11). Birçok hücrenel süreçte rol oynayan B12 vitamininin eksikliğinin en belirgin etkisi hematopoetik ve nörolojik sistemlerde görülürken, gastrointestinal, psikiyatrik, dermatolojik ve kardiyak bulgularla da karşılaşılabilir. Büyüme-gelişme geriliği, pansitopeni, makrositer anemi, kabızlık, ishal, nöbetler, mental motor retardasyon, aksonal dejenerasyon, apati, ciltte hiperpigmentasyon, nöropsikiyatrik değişiklikler gibi bir çok klinik durumla karşımıza gelebilir (7). İshal şikayeti ile gelen hastamızın kas tonusunda azalma, hiperpigmente cilt lezyonları, yapılan tetkiklerde makrositer aneminin eşlik ettiği pansitopeni saptanmıştır. Ayırıcı tanıda, B12 vitamin eksikliğine dair bu şikayet ve klinik tablonun, literatür bilgisi ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada B12 vitamin eksikliği bulunan 6-18 aylık çocuk olguların %24,3'ünde pansitopeni saptanmıştır (12). Olgumuzda da başvuru anında pansitopeni saptanmış olup, takiplerinde yetmezlik bulgularının gelişmesi üzerine eritrosit replasman tedavisi uygulanmıştır.

B12 vitamini, merkezi sinir sisteminin gelişimi için gereklidir ve B12 vitamini eksikliği sadece birkaç hafta içinde ciddi bozulmaya neden olabilir. B12 vitamin eksikliğinin nörolojik semptomları heterojendir ve kas hipotonisi, sinirlilik, uyuşukluk, ilgisizlik, psikomotor gelişimin gerilemesi, titreme, ataksi ve nöbetleri içerir (15). Çevreyle ilgisi azalmış, nöromotor gelişimi yaşına göre geri olan olgumuz, başını tutamıyordu ve kas

gücünün tüm ekstremitelerde azalmış olduğu görüldü. Ayrıca vitamin B12 tedavisi başlanmasına rağmen, hastaneye yatışının altıncı gününde dilde fasikülasyon ve yüzde kasılmanın eşlik ettiği fokal nöbeti olması ağır B12 vitamin eksikliğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, sosyoekonomik nedenlerle et ve et ürünlerine ulaşımında zorluğun olduğu toplumlarda, göç ve mülteci sorunlarının yaşandığı ülkelerde vitamin ve mineral eksikliğine dair detaylı sorgulamaların ve taramaların yapılması gereklidir. Annedeki B12 vitamin düzeyi ile bağlantılı olarak anne sütündeki miktarının değişebileceği, sadece anne sütü alan bebeklerde B12 vitamin düzeyinin düşük saptanabileceği unutulmamalıdır. Vitamin replasmanlarının yapılması ile eksikliği kolaylıkla önlenebilecektir. Morbidite ve mortalitesi olan vitamin B12 eksikliğine bağlı hastalıkların önlenmesinde hastaların erken tanınması ve tedavileri önemlidir.

Bu çalışma, 9. Çocuk Dostları Kongresi'nde (16-20 Mart 2021, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

Bilgilendirilmiş Onam: Aileden sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKÇA

1. Küçük A. Türkiye'de göç ve sağlık politikaları analizi: "sıhhat projesi" örneği. Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi. 2020;20(47):473-96.
2. Önal A, Keklik B. Mülteci ve sığınmacıların sağlık hizmetlerine erişimde yaşadığı sorunlar: Isparta ilinde bir uygulama. Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi. 2016;7(15):132-48.
3. Yavuz Ö. Türkiye'deki suriyeli mültecilere yapılan sağlık yardımların yasal ve etik temelleri. Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2015;12(30):265-80.
4. Balcılar M. Health status survey of syrian refugees in turkey. Non-communicable disease risk factors surveillance among syrian refugees living in turkey.

- Ministry of Health: Ankara, Turkey; 2016.
5. Yakup Ç, Özdemir AA, Alay M. Mülteci çocuklarda B12 vitamini eksikliği. Bozok Tıp Dergisi. 2020;10(1):196-201.
6. Türkiye'deki Suriyeli Çocuklar Bilgi Notu [Internet]. UNICEF. 2016 [cited 28.11.2020]. Available from: <https://www.unicef.org/turkey/media/5356/file/T%C3%BCrkiye'deki%20Suriyeli%20%C3%87ocuklar%20Bilgi%20Notu%20Ekim%202016.pdf>.
7. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. J Pediatr. 2001;138(1):10-7.
8. Arıca V, Şilfeler İ, Günher Arıca S, Tutanaç M, Doğan M, Gücük S. Beslenme güçlüğü ile başvuran vitamin B12 eksikliği: Olgu sunumu. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi. 2012;2(1):44-7.
9. Halicioğlu O, Sutcuoğlu S, Koc F, Oztürk C, Albudak E, Colak A, et al. Vitamin B12 and folate statuses are associated with diet in pregnant women, but not with anthropometric measurements in term newborns. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(9):1618-21.
10. Koc A, Kocuyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O, et al. High frequency of maternal vitamin B 12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B 12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. Eur J Nutr. 2006;45(5):291-7.
11. Chebaya P, Karakochuk CD, March KM, Chen NN, Stamm RA, Kroeun H, et al. Correlations between maternal, breast milk, and infant vitamin B12 concentrations among mother–infant dyads in Vancouver, Canada and Prey Veng, Cambodia: an exploratory analysis. Nutrients. 2017;9(3):270.
12. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol. 2006;134(2):125-36.
13. Lerner NB. Megaloblastic Anemias. In: Kliegman RM, editor. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. USA: W.B. Saunders Co.; 2011. p. e448 - e-5.
14. Önal H, Adal E, Öner T, Önal Z, Aydın A. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun: annede ve yenidoğanda B12 vitamini eksikliği. Türk Ped Arş. 2010;45(3):242-5.
15. Taşkesen M, Yaramış A, Katar S, Piringçioğlu AG, Söker M. Neurological presentations of nutritional vitamin B12 deficiency in 42 breastfed infants in Southeast Turkey. Turk J Med Sci. 2011;41(6):1091-6.



Olası COVID-19 Enfeksiyonu ve Hastane Öncesi Alanda Resüsitasyon Uygulamaları Probable COVID-19 Infection and Resuscitation Practices in the Pre-Hospital Area

Galip USTA¹ , Ezgi ATALAY² , Asuman ŞENER³ 

¹Trabzon Üniversitesi, Tonya MYO, İlk ve Acil Yardım, Trabzon, Türkiye

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Mehmet Tanrıkulu SHMYO, İlk ve Acil Yardım Programı, Bolu, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, İlk ve Acil Yardım Programı, Samsun, Türkiye

Öz

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinden dünyaya yayılan ve birçok can kaybına neden olan hastalık SARS-CoV2 Enfeksiyonu (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV2 Enfeksiyonu oldukça hızlı yayılım göstererek kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Enfeksiyonun yayılma ve bulaşma hızı bugüne kadar rastlanan diğer viral enfeksiyonlara göre oldukça hızlıdır. Hastaların klinik bir merkeze ulaşınca kadar ilk başvuru yaptıkları yerlerden birisi 112 acil sağlık hizmetleridir. 112 acil sağlık hizmetleri çalışanları direkt temas noktasını oluşturmada ve ciddi risk altında bulunmaktadır. Planlanan çalışmanın temel amacı tüm dünyayı etkileyen salgın hakkında kısaca bilgi vermek ve hastane öncesi alanda gerçekleştirilecek resüsitasyon çalışmalarına ışık tutmaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Hastane Öncesi Resüsitasyon, 112 Acil Sağlık Hizmetleri

Abstract

The disease that spread to the world from the city Wuhan of People's Republic of China and caused many casualties has been defined as SARS-CoV2 Infection (COVID-19). SARS-CoV2 Infection spread rapidly and took over the world in a short time. The rate of spread and transmission of infection is considerably faster than other viral infections. One of the places where patients first apply until reaching a clinical center is 112 emergency health services. 112 emergency healthcare professionals create direct contact with patients and are at serious risk. The main purpose of the planned study is to briefly give information about the epidemic that affects the whole world and to shed light on the resuscitation studies to be carried out in the pre-hospital area.

Keywords: COVID-19, Pre-Hospital Resuscitation, 112 Emergency Health Services

GİRİŞ

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinden dünyaya yayılan ve birçok can kaybına neden olan hastalık, SARS-CoV2 Enfeksiyonu (COVID-19) olarak tanımlanmıştır (1). SARS-CoV2 Enfeksiyonu oldukça hızlı yayılım göstererek kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Enfeksiyonun yayılma ve bulaşma hızı bugüne kadar rastlanan diğer viral enfeksiyonlara göre oldukça hızlıdır. Virüsün tüm yaş gruplarını enfekte edebildiği ancak mortalite açısından bakıldığında yaşlı nüfusu daha fazla etkilediği belirtilmiştir (1,2,3). Virüs önemli ölçüde solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmakta ve bazen ölümlerle sonuçlanmaktadır (4,17,18). Hastaların klinik bir merkeze ulaşınca kadar ilk başvuru yaptıkları yerlerden birisi 112 acil sağlık

hizmetleridir. 112 acil sağlık hizmetleri çalışanları direkt temas noktasını oluşturmada ve ciddi risk altında bulunmaktadır. Planlanan çalışmanın temel amacı tüm dünyayı etkileyen salgın hakkında kısaca bilgi vermek ve hastane öncesi alanda gerçekleştirilecek resüsitasyon çalışmalarına ışık tutmaktır.

BULAŞMA

Yapılan çalışmalar neticesinde virüsün tek zincirli Ribonükleik Asit (RNA) genomuna sahip koronavirüs ailesine ait olduğu bilinmektedir. İlk vakanın Wuhan kentinde bulunan deniz ürünleri pazarında görülmesinden ötürü virüsün hayvanlardan insanlara geçtiği varsayılmıştır (4,5). Daha sonra ortaya çıkan vakalarda pazarlarla ilişkili herhangi bir maruziyetin

olmadığı, bu sebeple virüsün insandan insana bulaş sağladığı bulaşın, genel olarak damlacık yolu ve yakın temas sonucu gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (4,6,19). Hasta kişilerin öksürmesi, aksırması sonucu ortaya saçılan damlacıkların solunması ile bulaş gerçekleşebilir. Hastaların damlacıklarının saçıldığı yüzeylere dokunulması ve ellerin yıkanmadan yüz, göz, burun ve ağıza götürülmesi sonucu da virüs alınabilir. Kısaca kirliliği yüz, göz, burun ve ağız bölgesine götürmek risklidir (23).

BELİRTİ VE BULGULAR

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre belirtilerin; ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, solunum güçlüğü, tat ve koku alamama ile gözlerde kızarıklık olduğu belirtilmiştir. Burun akıntısı, halsizlik, mide bulantısı, baş ağrısı, böbrek yetmezliği ve vücut ağrısının da genel belirtiler arasında yer aldığı belirtilmektedir. Virüsle temastan sonra belirtiler genellikle 2 gün içinde çıkmakla beraber bu sürenin 14 güne kadar uzadığı bildirilmektedir. (4,5,12,17,18).

TANILAMA

Yeni tip koronavirüs tanısı için hastanın öyküsü ve yakın geçmiş izlemi (şüphelinin seyahat öyküsü, tanı almış bir hasta ile yakın temas durumu vb.) çok önemlidir. Virüsün kesin tanılama işlemi için laboratuvar ortamında test edilmesi gereklidir (moleküler veya serolojik testler). Şüpheli vakadan moleküler testler için sürüntü örnekleri, serolojik testler için ise kan örnekleri alınmaktadır. Bu açıdan örnek alımlarının doğru şekilde gerçekleştirilmesinin önem arz ettiği vurgulanmaktadır. Test sonucu pozitif çıkan hastalarda, sonucun doğrulanması açısından tekrar yapılması tavsiye edilmektedir (4,5,20).

KARDİYOPULMONER ARREST VE ACİL MÜDAHALE BASAMAKLARI

Kardiyopulmoner arrest, farklı nedenlere bağlı olarak spontan solunumun ve dolaşımın durması olarak tanımlanmaktadır. Kardiyopulmoner

resüsitasyon (KPR) uygulamasını ise durmuş olan solunumu ve dolaşımı tekrar geri kazandırmayı hedefleyen çalışmaların bütünü olarak tanımlayabiliriz. Bilindiği üzere KPR uygulaması hasta teması ve takım çalışması üzerine kurgulanmıştır. KPR uygulamasının başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için aşağıda belirtilen parametrelere uyulması önem arz etmektedir KPR uygulamasına ilişkin temel noktalar aşağıda verilmiştir (yetişkin hasta göz önünde bulundurulmuştur) (7,8);

- Hasta sert zemine yatırılmalıdır.
- Göğüs kompresyonları 100-120/dakika hızında olmalıdır.
- Göğüs en az 5 cm en fazla 6 cm kadar çöktürülmelidir.
- Kesintiler en aza indirilir ve yüksek kalitede kompresyon uygulanır.
- Her kompresyon uygulaması sonrası göğsün geri gelmesine izin verilmelidir. Göğüs üzerine sürekli baskı uygulanmamalıdır.
- Uzun süreli yüksek kalitede göğüs kompresyonu yapmak zor ve yorucudur. Mümkünse en az süreli kesinti ile göğüs kompresyonu yapan kişilerin 2 dakikada bir yer değiştirmesi önerilir.
- Havayolu açıklığı sağlanarak en uygun ekipman ile ventilasyon sağlanmalıdır. Oral airway yerleşimi yapıldıktan sonra iki kişiyle balon-maske ventilasyonu uygulanmalıdır. Alternatif havayolu cihazları hazırda bulundurulmalıdır. Trakeal entübasyon girişimi bu konuda eğitim almış, deneyimli kişilerce uygulanmalıdır.
- Trakeal tüp yerleşiminin doğrulanmasında ve ventilasyon uygulamasının izleminde dalga kapnografisi kullanılmalıdır.
- Hiperventilasyondan kaçınılmalıdır.
- İntravenöz girişim yapılmalı ve gerekli ilaçlar uygulanmalıdır.
- Endike durumlarda defibrilasyon uygulaması gerçekleştirilmelidir.

Görüldüğü üzere yukarıda belirtilen işlemlerin yapılabilmesi için hızlı karar verilmesi ve gerekli

önlemlerin alınarak uygulamaya geçirilmesi sağlıklı sağ kalım açısından önemlidir. Hastane öncesi sağlık çalışanları her türlü riskin açık olduğu alanlarda görevlerini ifa etmektedirler. Son zamanlarda dünyayı ve ülkemizi etkisi altına COVID-19 salgını da hastane öncesi sağlık çalışanları için önemli bir risk faktörüdür. Salgın durumlarında hastane öncesi acil sağlık çalışanlarına korunma ve uygulama açısından aşağıda belirtilen öneriler sunulmuştur (9,10,15,21);

- Komuta Kontrol Merkezine (KKM) yapılan çağrılar olası COVID-19 açısından detaylı şekilde değerlendirilmelidir.
- Acil müdahale gerektiren hastanın verilerinden olası COVID-19 şüphesinde bulunuluyorsa yönlendirilecek ekip mutlaka bilgilendirilmelidir.
- Salgın durumlarında alınan standart önlemlere uyulmalı fakat şüphe uyandıran vakalarda ek tedbirlerin alınması gözden geçirilmelidir.
- Alana girilmeden önce Kişisel Koruyucu Ekipman (KKE) giyilmelidir. Şüpheli vakalarda standart yüz maskesi yerine daha yüksek koruyuculuk özelliğine sahip maskeler kullanılmalıdır.
- Gözleri korumak için koruyucu gözlük takılmalıdır.
- Kullanılan eldivenler delik, yırtık vb. açıdan gözden geçirilmelidir.
- Şüpheli vakalarda mümkünse ve şartlar uygunsa hastanın ilk değerlendirmesi yaklaşık 1.8 ila 2 metre uzaktan yapılmalıdır.
- Hastaya yüz maskesi takılması sağlanmalıdır.
- Hasta yakınları veya şüpheli vakanın temasta bulunduğu kişiler için ek önlemler alınmalıdır ve destek ekibi çağrılmalıdır.
- Vakanın sevk edileceği hastane mutlaka bilgilendirilmelidir.
- Vaka sonrası ambulans dezenfeksiyon kurallarına uygun olarak dezenfekte edilmelidir ve insan temasının olmadığı bir alanda kapıları açılarak havalandırılmalıdır.

- İşlem sonrası eller dirseklere kadar su ve sabun ile yıkanmalıdır.

KPR uygulaması esnasında girişimsel uygulamaların fazla olduğu göz önüne alındığında yukarıda belirtilen tedbirlere ilave tedbirlerin alınması kaçınılmazdır. Vaka değerlendirmesinde temel düzeyden girişimsel düzeyin durumuna göre kişisel koruyucu ekipmanlarda ve bazı tekniklerde farklılıkların olduğu göze çarpmaktadır. Özellikle aerosol yayan işlemler sırasında Tablo 1’de belirtilen 3. düzey kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Şoklanabilir ritim varlığında standart yaklaşımda olduğu defibrilasyon işleminin erken dönemde yapılması gerektiği ve defibrilatör kullanımının enfeksiyon riskini artırmadığı belirtilmektedir (9,10,15,21).

Tablo 1. Düzeylerine göre kişisel koruyucu ekipmanlar (11,15).

1. Düzey	2. Düzey KKE	3. Düzey AYİ (Aerosol Yayan işlemler) KKE
Standart düzey	Tek kullanımlık eldiven	Tek kullanımlık eldiven
	Tek kullanımlık önlük	Tek kullanımlık uzun giysi (cerrahi önlük)
	Sıvıya dayanıklı cerrahi maske	Filtreli yüz maskesi (FFP3)
	Koruyucu gözlük	Koruyucu gözlük

KKE olmadan yapılan herhangi bir havayolu girişimi uygulayıcıyı önemli derecede enfeksiyon riskine maruz bırakabilir. Solunumsal değerlendirme aşamasında hastanın yüzüne ve ağız bölgesine eğilerek solunum kontrolü yapmak riskli olabilir. Trakeal entübasyon işlemi yapılmak isteniyorsa deneyimli kişiler tarafından yapılması önerilmektedir. Entübasyon girişimi mümkünse videolaringoskop ile yapılmalıdır. Aerosollerin yayılmasını önlemek için gerekirse tüp klemlenebilir. Tüp yerini doğrulamak için ETCO2 yerine steteskop ile akciğer havalanması

dinlenerek tespit yapılmalıdır. Çünkü ETCO2 takılıp çıkarılma sırasında damlacık yayılma riskini artırabilir. Kullanılan araç gereçler standart veya günlük kullanılan acil yardım çantası yerine salgın dönemine özgü ayrı bir çantada taşınmalı, tek kullanımlıksa hemen imha edilmeli, tek kullanımlık değilse yönergeye uygun şekilde temizlenmelidir. Kendi kendine kontaminasyonu önlemek için KKE dikkatli şekilde çıkarılmalı ve yönergeye uygun şekilde tıbbi atık alanına yönlendirilmelidir (15,16,22).

AMBULANS İLE HASTA NAKLİ

Olası COVID-19 vakalarına müdahalede veya hasta nakilleri sonrası acil sağlık çalışanlarının aşağıda belirtilen kurallara göre davranmaları ve ambulansları dezenfekte etmeleri önemlidir. [T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 25 Mart 2020 tarihinde bilim kurulu çalışması olarak yayımlanan COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberinden alınmıştır] (13,14).

Dikkat edilmesi gereken hususlar;

1. Ambulanslarda KKE'ler hazır olarak bulundurulmalıdır.
2. Acil sağlık çalışanları, vakaya ilk müdahale aşamasından hastayı sağlık kurumuna teslim edinceye kadar KKE'leri kullanmalıdır.
3. Genel durumu iyi ayaktan hastaların naklinde, hastaya tıbbi maske, ambulans personeline ise tıbbi maske ve gözlük/ yüz koruyucu kullanılmalıdır.
4. Hastada öksürük varsa ya da hastanın sekresyonları veya vücut çıkartılarının aerosolizasyonuna neden olabilecek girişim yapılacağında en az N95/FFP2 maske ve gözlük / yüz koruyucu kullanılmasına özen gösterilmelidir.
5. Olası / kesin COVID-19 vakasının nakli sonrasında ambulanslar temizlenmeli ve dezenfeksiyonu sağlanmalıdır. Temizleme işlemi kişisel koruyucu ekipman giyilerek yapılmalıdır.

6. "Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetlerinde Enfeksiyon Hastalıklarından Korunma Rehberi", Ambulans ve acil sağlık araçlarının temizliği ve dezenfeksiyonu için önerilen ürünler* ve özellikleri başlıklı tabloya uygun olarak ambulans temizliği yapılmalıdır.
7. Ambulans temizliği yapılmadan başka bir vakaya gidilmemelidir.

SONUÇ

Dünyayı ve ülkemizi etkisi altına alan COVID-19 salgını tüm alanlarda ek tedbirleri beraberinde getirmiştir. En fazla risk grubu altında olan kişilerin sağlık çalışanları olduğu bir gerçektir. Sağlık çalışanlarının sadece kendilerinin değil aile bireylerinin de risk altında olduğu bilinmektedir. Bu noktadan hareketle birçok hastanın ilk başvuru noktası haline gelmiş olan 112 acil sağlık hizmetleri çalışanlarının ek tedbirlere daha fazla riayet etmesi gerektiği bir gerçektir. Bu çalışmamızda yakın temas gerektiren kardiyak arrest vakalarında hastane öncesi acil sağlık çalışanları açısından uygulamada herhangi bir modifikasyon olup olmadığı incelenmiş olup tıbbi yaklaşım açısından bir modifikasyonun olmadığı görülmüştür. Koruyucu ekipman açısından ise özellikle girişimsel uygulama basamağında daha dikkatli davranılması gerektiği özellikle aerosol yayan işlemler sırasında Tablo 1'de belirtilen 3. düzey koruyucu ekipmanları kullanmaları gerektiği görülmüştür. Ayrıca Komuta Kontrol Merkezine yapılan çağrılarının COVID-19 yönünden mutlaka sorgulanması gerektiği gerçeği ortaya çıkmıştır. Salgın öncesi rutin uygulamalara ek olarak kişisel koruyucu ekipman uygulamasına mutlaka riayet edilmesi gerekliliğine vurgu yapılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

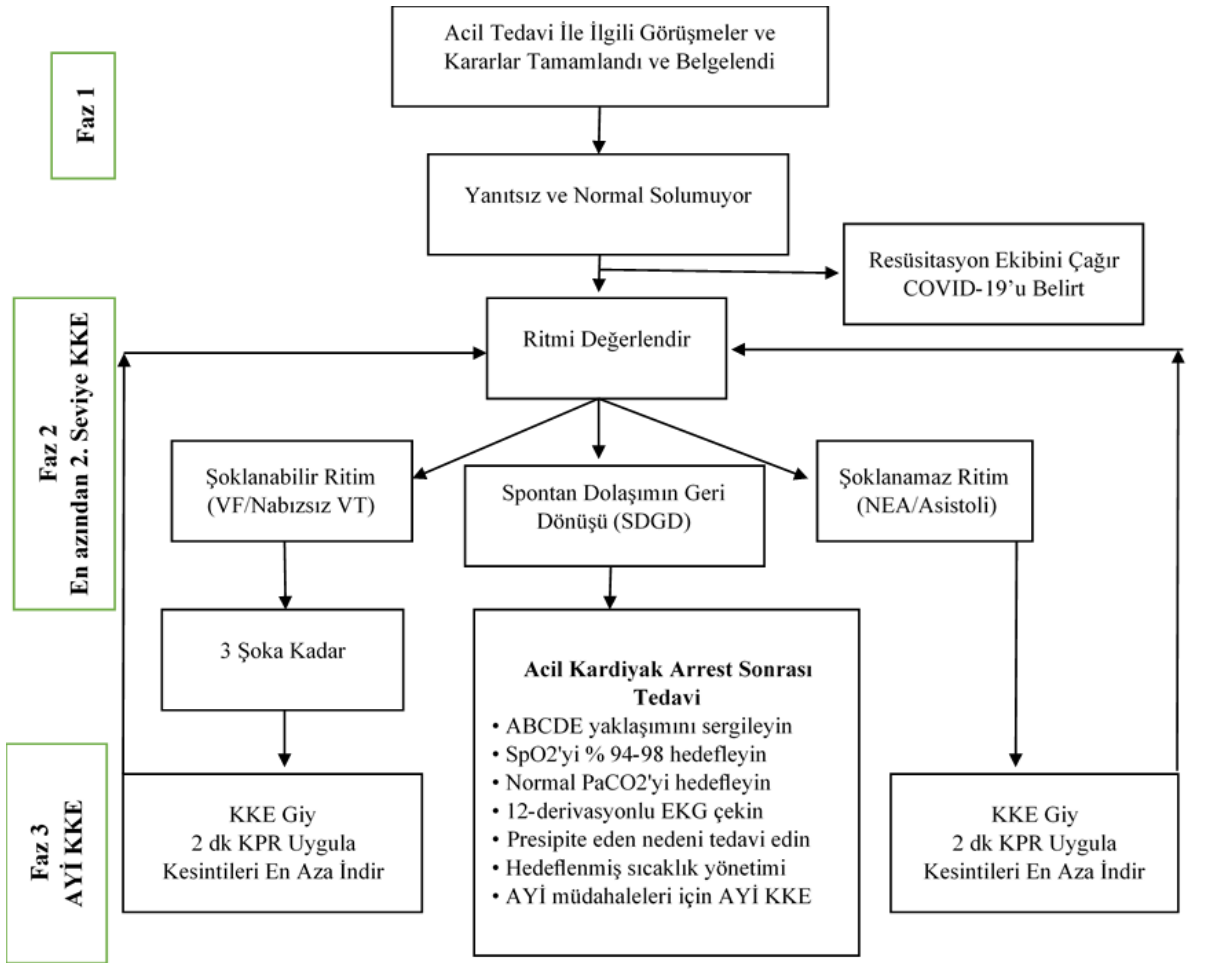
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA 2020 (epub ahead of print).
2. Ovalı, F. (2020). Yenidoğanlarda COVID-19 Enfeksiyonları. Anatol Clin, 25 (Supplement 1) , 23-35 . DOI: 10.21673/anadoluklin.708589
3. Ankaralı, H., Ankaralı, S., Erarslan, N. (2020). COVID-19, SARS-CoV2, Enfeksiyonu: Güncel Epidemiyolojik Analiz ve Hastalık Seyrinin Modellemesi. Anatol Clin, 25 (Supplement 1), 1-22. DOI: 10.21673/anadoluklin.707038
4. Özcan, H., Elkoca, A., Yalçın, Ö. (2020). COVID-19 Enfeksiyonu ve Gebelik Üzerindeki Etkileri. Anatol Clin, 25 (Supplement 1), 43-50. DOI: 10.21673/anadoluklin.708151
5. Kocagöz, T. (2020), Koronavirüs (Coronavirus, Erişim Tarihi: 30.03.2020 Erişim Linki: <https://www.acibadem.com.tr/ilgi-alani/koronavirus-coronavirus/#coronavirus-koronavirus-nasil-bulasir>
6. McIntosh K., Hirsch MS., Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. Hirsch MS., Bloom A (Eds.). Accessed Mar 2020
7. Koenraad G. Monsieurs*, Jerry P Nolan, Leo L Bossaert, Robert Greif, Ian K Maconochie, Nikolaos I Nikolaou, Gavin D Perkins, Jasmeet Soar, Anatolij Truhlář, Jonathan Wyllie and David A Zideman, (2015). Avrupa Resüsitasyon Konseyi 2015 Resüsitasyon Rehberi (Türkçe), Erişim Linki: http://resusitasyon.org/images/belgeler/erc_2015_kilavuz.pdf
8. Balci, B., Keskin, Ö., & Karabağ, Y. (2011). Kardiyopulmoner resüsitasyon.
9. Kuas, Ç. (2020), AHA COVID-19 Rehberi (Salgın Sırasında KPR ve Kardiyovasküler Bakım), Erişim Tarihi: 30.03.2020 Erişim Linki: <https://www.acilci.net/aha-covid-19-rehberi/>
10. Resüsitasyon Derneği (2020), COVID-19 Hastalarında veya Şüpheli Durumlarda Kardiyopulmoner Resüsitasyon (KPR), Erişim Tarihi: 30.03.2020 Erişim Linki: <http://www.resusitasyon.org/tr/etkinlikler-haberler/290-covid-19-hastalarinda-veya-supheli-durumlarda-kardiyopulmoner-resusitasyon-kpr.html>.
11. COVID-19 Hastaları İçin Erişkin İleri Yaşam Desteği Algoritması, Erişim Tarihi: 30.03.2020 Erişim Linki: <http://www.resusitasyon.org/tr/etkinlikler-haberler/291-covid-19-hastalari-icin-eriskin-ileri-yasam-destegi-algoritmasi.html>
12. Karcıoğlu, Ö. What is Coronaviruses, and how can we protect ourselves? Phnx Med J, 2(1), 66-71.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 23 Mart 2020 tarihli bilim kurulu COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) çalışma rehberi. Erişim Tarihi: 30.03.2020 Erişim Linki: <https://www.sanko.edu.tr/wp-content/uploads/2020/03/Saglik-Bakanligi-COVID-19-rehberi-23032020.pdf>
14. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ocak 2020 tarihli bilim kurulu 2019-nCoV Hastalığı Sağlık Çalışanları Rehberi, Erişim Tarihi: 30.03.2020 Erişim Linki: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/ncov/2019-nCov_Hastal_Salk_alanlar_Rehberi.pdf
15. Resuscitation Council, Statements on COVID-19 (Coronavirus), Erişim Tarihi: 30.03.2020. Erişim Linki: <https://www.resus.org.uk/media/statements/resuscitation-council-uk-statements-on-covid-19-coronavirus-cpr-and-resuscitation/>
16. COVID-19 Hastalar İçin Yoğun Bakım Yönetimi, Erişim Tarihi: 30.03.2020. Erişim Linki: <https://www.dcyogunbakim.org.tr/covid-19-hastalar-icin-yogun-bakim-yonetimi/>
17. Boldog P, Tekeli T, Vizi Z, Dénes A, Bartha FA, Röst G. Risk assessment of novel coronavirus COVID-19 outbreaks outside China. J Clin Med 2020; 9(2): 571
18. Xu H, Huang S, Liu S, Deng J, Jiao B, Ai L, et al. Evaluation of the clinical characteristics of suspected or confirmed cases of COVID-19 during home care with isolation: A new retrospective analysis based on O2O. Available at SSRN 3548746, 2020.
19. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. Radiology 2020.
20. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RTPCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA 2020.
21. Interim Guidance for Healthcare Providers during COVID-19 Outbreak, , Erişim Tarihi: 30.03.2020. Erişim Linki: https://professional.heart.org/idc/groups/ahamaphublic/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_505872.pdf
22. COVID-19 (Yeni Koronavirüs Hastalığı) Nasıl Bulaşır? <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-yeni-koronavirus-hastaligi-nasil-bulasir>
23. Corona Virüsü Nedir? Koronavirüs Belirtileri Nelerdir? Erişim Tarihi: 26.04.2020. Erişim Linki: <https://www.anadolusaglik.org/blog/corona-koronavirusu-nedir-belirtileri-nelerdir>

#####

*COVID-19 Hastaları İçin Erişkin İleri Yaşam Desteği



- KPR sırasında**
- Yüksek kaliteli göğüs kompresyonlarından emin olunuz
 - Kompresyon kesintilerini en aza indiriniz
 - Oksijen veriniz
 - Geri döndürülebilir nedenleri, 4H ve 4T, düşününüz
 - Dalga formu kapnografisi kullanınız
 - Sürekli kompresyon yapıldığında ileri havayolu yöntemlerine geçiniz
 - Vasküler erişim (IV veya IO)
 - Her 3-5 dakikada bir adrenalini veriniz
 - 3 şoktan sonra Amiodaron uygulayınız







- Düşününüz**
- Ultrason görüntüleme
 - Transfer/tedaviyi kolaylaştırmak için mekanik göğüs kompresyonu
 - Koroner anjiyografi ve perkütanöz koroner girişim
 - Ekstrakorporeal KPR

- Önerilen KKE**
- 2. Düzey KKE**
- Tek kullanımlık eldiven
 - Tek kullanımlık önlük
 - Sıvıya dayanıklı cerrahi maske
 - Koruyucu gözlük
- 3. Düzey AYİ (Aerosol Yayan İşlemler) KKE**
- Tek kullanımlık eldiven
 - Tek kullanımlık uzun giysi (cerrahi önlük)
 - Filtreli yüz maskesi (FFP3)
 - Koruyucu gözlük

*Birleşik Krallık Resüsitasyon Konseyi önerileri ile

Şekil 1. COVID-19 hastaları için erişkin ileri yaşam desteği algoritması (11)

**Endora'da Yaşamak Müziksiz Dans Etmek Gibidir: What's Eating Gilbert Grape? Sağlık Psikolojisi Perspektifinden Bir Film Analizi****Living in Endora is Like Dancing Without Music: What's Eating Gilbert Grape? A Film Analysis from the Health Psychology Perspective**

Gülbahar BAŞTUĞ¹ , Aşkın KOÇ² , Pelin KARACA DİNÇ³ , Betül İSET⁴ , Rabia Yiğit⁵ ,
Selma Gül Aksin⁶ 

¹ Ankara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Keçiören, Ankara, Türkiye

² Konutkent Mahallesi, Çankaya, Ankara, Türkiye

³ Ankara Üniversitesi, Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴ Atatürk Mahallesi Fevzi Çakmak Caddesi Kahramankazan, Ankara, Türkiye

⁵ Seyranbağları Mahallesi, Çankaya, Ankara, Türkiye

⁶ İrmak Mahallesi, Gazimemur, İzmir, Türkiye

Öz

Bu makalede özgün adı "What's Eating Gilbert Grape?" olan filmin sağlık psikolojisi açısından incelenmesi amaçlanmıştır. Bu incelemede filmdeki başrol oyuncuların karakterleri analiz edilmiş, kişilik özellikleri tanımlanmıştır. Otizm spektrum bozukluğu ve entelektüel yeti yitimi tanılarını karşılayabileceği düşünülen Arnie karakteri bu tanımlar açısından incelenmiştir. Filmde anne karakteri olarak öne çıkan Bonnie ise obezite rahatsızlığından muzdariptir. Bonnie ve Arnie karakterlerinin sağlık problemleri çevresel faktörler, risk faktörleri ve koruyucu faktörler açısından incelenmiştir. Filmdeki diğer karakterlerin duygusal çatışmaları, psikolojik gelişimleri sağlık psikolojisi açısından değerlendirilmiştir. Filmde yer alan konulara baktığımızda, Gilbert'in aşk hayatı ile ailedeki sorunlar arasındaki çatışmanın, Ellen'in yaşadığı ergenlik sorunlarının, annenin rahatsızlığı nedeniyle evdeki rollerin çocuklara dağılmasının vurgulandığını görmekteyiz. Tüm bu sıkıntılara rağmen filmin sonunda ise karakterlerin kendilerine yeni hayatlar çizdiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: sağlık psikolojisi, obezite, yas, otizm spektrum bozukluğu, entelektüel yeti yitimi, film analizi

Abstract

This article aims to examine the movie "What's Eating Gilbert Grape" in terms of health psychology. In this compilation, the characters of the leading actors in the movie were analyzed and their personality traits were defined. Arnie's character, which is thought to meet the diagnoses of autism spectrum disorder and mental retardation, was examined in terms of these diagnoses. Bonnie, who stands out as the mother character in the movie, suffers from obesity. The health problems of the Bonnie and Arnie characters are examined in terms of environmental factors, risk factors and protective factors. The emotional conflicts and psychological developments of the other characters in the film were evaluated in terms of health psychology. When we look at the subjects in the film, we see that the conflict between Gilbert's love life and family problems, Ellen's adolescence problems, and the distribution of roles at home to children due to the mother's illness are emphasized. Despite all these difficulties, at the end of the film, the characters draw new lives for themselves.

Keywords: health psychology, obesity, grief, autism spectrum disorder, mental retardation, film analysis

Sayın Editör;

"Gilbert'in Hayalleri" 1993 yılı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yapımı dramatik bir filmidir. Özgün adı "What's Eating Gilbert Grape?" olan filmi Lasse Hallström yönetmiş, başrollerinde Johnny Depp (Gilbert Grape), Juliette Lewis (Becky) ve Leonardo DiCaprio (Arnie Grape) oynamıştır. Film, Peter Hedges'in aynı isimli

romanından sinemaya uyarlanmıştır. Manor, Texas'da çekilen filmin müziklerini ise Alan Parker yapmıştır. Endora adında küçük bir yerleşkede Gilbert ve ailesinin yaşantısını konu edinen filmde psikolojinin çeşitli alanlarına yönelik birçok duruma yer verilmektedir. Bu incelemede sırasıyla öne çıkan karakterlerin analizi (karakterlerin kişilik özellikleri, tanıtımı);

çevresel faktörler, risk faktörleri ve koruyucu faktörler; otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve entelektüel yeti yitimi (Arnie karakteri üzerinden tanısıl bir tartışma) ve obezite (Bonnie karakteri üzerinden bir analiz) gibi konuların genel bir değerlendirmesi yapılacaktır. Bu doğrultuda çalışmanın amacı gerçek hayat temeline oturtulan "What's Eating Gilbert Grape?" filmindeki karakterleri sağlık psikolojisi perspektifinde incelemek ve bu karakterler üzerinden çeşitli psikopatolojilerin analizini yapmaktır.

Bütüncül perspektifte bir yaklaşım ile karakterler üzerinden yapılacak olan vaka analizlerinin literatüre çeşitli katkılarda bulunacağı düşünülmektedir. Filmleri psikolojik yaklaşımlarla ele almak okuyucunun kuramsal bilgiyi gözünde canlandırmasına, bu bilgilere yönelik gerçek hayatta oluşabilecek örnekleri görmesine katkı sağlamaktadır. Bu yazıda da obezite, OSB, entelektüel yeti yitimi gibi psikolojik rahatsızlıkların klinik açıdan görünümünün nasıl olabileceği bir film üzerinden anlatılmıştır. Film üzerinden ele alınan kavramlar bir çeşit vaka analizi görevi görmektedir. Filmin analiziyle psikolojik rahatsızlıkların anlatımı ve ele alınması rahatsızlıkların etiyolojik faktörleri açısından da önemli görülmektedir. Sadece psikolojik rahatsızlıklar değil aile içi etkileşim örüntüleri ve bunun bireyler üzerindeki etkisi filmdeki karakterlerin gelişimiyle ele alınmıştır. Filmler kimi zaman kendi yaşamımızda oluşabilecek zorluk durumlarını da bizlere yansıtabilmektedir. Bu nedenle de filmleri psikolojik açıdan ele almanın okuyucuya önemli bilgiler sunacağı düşünülmektedir. Bu film analizi ile obezite, OSB ve entelektüel yeti yitimi kavramlarının gerçek hayatta görünümünün nasıl olabileceğini, bireylere verdiği psikolojik yükün nasıl ele alındığını gösterebilmek hedeflenmektedir.

Karakterlerin ve Filmin Geçtiği Yerin Kısaca Tanıtımı

Gilbert Grape babasının ölümünden sonra evde baba rolünü üstlenmiş olan 24 yaşında bir gençtir. Kardeşi Arnie'nin bakımından ve eve gelir sağlamaktan sorumludur. Gilbert'in ailesine sürekli bakım verme sorumluluğu sebebiyle zaman zaman bunalmış ve stresli olduğu görülmektedir.

Bonnie Grape ailenin annesidir. Gününün tamamını aynı kanepede oturarak, yemek yiyerek, televizyon izleyerek ve sigara içerek geçirmektedir. Morbid obezite, depresyon gibi fiziksel ve psikolojik sağlık sorunları mevcuttur. Kocasının intiharından sonra morbid obeziteye doğru ilerleyen öyküsünde yer yer aşırı kilosundan dolayı utanç duyduğu görülmektedir.

Arnie Grape 17 yaşında, gelişimsel ve zihinsel gecikmenin belirgin olduğu, OSB'nda yer alan belirtilerden bazılarını gösteren bir gençtir. Ergenlik döneminde olmasına rağmen, küçük bir çocuğun zihinsel kapasitesine sahiptir.

Amy Grape 35 yaşında, evde anne rolünü üstlenen genç bir kadındır. Ev işlerinin yapılmasında bütün sorumluluğu üstlenmekte ve zamanının çoğunu evde geçirmektedir. Filmin sonunda bir fırından (Des Moines'te) işletmeci olarak teklif alır ve Endora'dan ayrılır.

Ellen Grape ailenin 15 yaşındaki bir üyesidir. Genel olarak yaşantısından memnun olmadığı söylenebilir. Arnie ve Gilbert ile pek iyi anlaşmamaktadır. Ellen da kardeşleri gibi Endora'yı terk etmek ve okul değiştirmek için sabırsızlanmaktadır.

Betty Carver 40 yaşında, evli ve iki çocuk sahibi bir kadındır. Vaktinin çoğunu evinde geçirmekte, kocasıyla ilişkisinde sorunlar yaşamaktadır ve hayatından memnun değildir. Davranışlarına bakıldığında evlilik hayatını seçmekten ve çocuk sahibi olmaktan kaynaklı pişmanlıkları olduğunu söylemek mümkündür. Kocasının bir metrelik bir havuzda ölmesi üzerine kocasını öldürdüğüne dair çevre baskısına dayanamaz ve Endora'yı terk eder.

Becky 20 yaşında, özgür ruhlu genç bir kadındır. Gezmeyi çok sevmekte, yılda bir kez anneanesi ile birlikte karavanlarıyla Endora'ya gelmektedir. Gilbert ile yakın ilişki kurar ve ona destek olur.

Filmin geçtiği yer olan Endora'nın, Amerika Birleşik Devletleri'nde küçük bir kasaba olup nüfusunun az, sosyal hayatının durgun olduğunu ve bu kasabada genç nüfusun azınlıkta olduğunu söylemek mümkündür. Her yıl belirli zamanlarda, insanlar karavanlarıyla Endora'ya gelip bir süre burada kalmaktadır. Grape ailesinin evinin kasaba merkezinin dışında olmasının ve kasabadaki sosyal hayatın durgun olmasının özellikle ergenlik döneminde olan Ellen ve hayatını tamamen Endora'da geçirmiş olan Gilbert için bir risk faktörü olduğunu söylemek mümkündür. Filmde Ellen'in arkadaşlarıyla paylaştığı herhangi bir sosyal ortama yer verilmemektedir. Gilbert'in ise Bobby McBurney ve Tucker Van Dyke dışında arkadaşı olmadığı, zaman zaman onlarla birlikte yemek yediği görülmektedir. Ellen, Gilbert ve Amy için geçmiş yaşantıları (babanın intiharı, büyük erkek kardeş Larry'nin evi terk etmesi, annelerinin zamanla obezite hastası olması) ve Arnie'nin sürekli bakıma, ilgiye ve yakın takibe ihtiyaç duyması başlı başına risk faktörleridir. Aile içi rolleri sebebiyle bu karakterlerin gelişimsel süreçte kişisel hayatlarını şekillendirme fırsatı bulamadıkları görülmektedir. Süreç içinde Becky'nin ilgisi ve şefkati Gilbert açısından koruyucu bir faktöre dönüşmektedir. Gilbert, Becky sayesinde hem duygusal ihtiyaçlarını karşılamakta hem de Becky'nin sorunlara yönelik desteği sayesinde yaşadığı stres ve içinde bulunduğu zorluklarla daha iyi baş edebilmeyi öğrenmektedir.

Karakterlerin Sağlık Psikolojisi Açısından İncelenmesi

Babasının 17 yıl önce ölmesi ve Larry adında bir erkek kardeşinin evi terk edip gitmesi üzerine ailesiyle ilgili birçok sorumluluk Gilbert Grape'in üstüne kalmıştır. Lamson's Grocery adında bir

markette çalışmaktadır ve kardeşi Arnie'nin bakımı, evin ekonomik ihtiyaçlarının giderilmesi, tamirat işleri gibi sorumlulukları yerine getirmeye kendini adanmıştır. Gilbert hayatını tümüyle ailesine adanarak, kendi hayatı adına hiçbir şey yapamamış olmak ve Endora'dan hiç ayrılamamaktan kaynaklı çeşitli sorunlar yaşamaktadır. Gilbert kasaba şartlarından kaynaklı duygusal ihtiyaçlarını karşılamakta da zorluk çekmektedir. Evli olan Betty Carver'ın evine siparişlerini götürdüğü sırada onunla cinsel olarak yakınlaşmaktadır. Gilbert'in hayatını belki de en iyi özetleyen kişi Betty Carver'dır. Betty, Gilbert'in "Neden beni seçtin?" sorusuna "Çünkü her zaman burada olacağını biliyordum. Buradan asla gitmeyeceğini biliyordum." diye cevap vermektedir. Filmin ilerleyen kısımlarında Gilbert, Becky ile tanışır ve bu hayatının seyrini değiştirecek bir sürecin başlangıcıdır. Gilbert, Becky'nin "Kendin için, sadece kendin için ne istiyorsun?" sorusuna "İyi bir insan olmak istiyorum." şeklinde cevap verir. Gelişim psikolojisi açısından bakılacak olursa Erikson'un hayat boyu gelişim dönemlerinden bahsettiği Psikososyal Gelişim Kuramı'na göre Gilbert genç yetişkinlik dönemindedir. Bu dönem insanların aileden bağımsızlaşmaya başladığı, gelecek hedefleri ve hayalleri doğrultusunda yaşamına yön vermeye başladığı ve diğer insanlarla yakın ilişkiler kurduğu bir dönemdir. Eğer bunlar başarılamazsa yalnızlık kaygısı ve yalıtılmışlık gibi duygular ortaya çıkmaktadır (1). Fakat Gilbert akranları gibi kendi hayatını planlamak ya da yakın ilişkiler kurmak yerine evde baba rolünü üstlenmek zorunda kalmış ve omuzlarına büyük bir sorumluluk almıştır. Kendini tamamen geri plana atarak ailesi için büyük bir fedakarlıkta bulunmuştur. Bu durum üstünde büyük bir baskı oluşturmuştur ki film boyunca yüzünden gitmeyen mutsuz ve sıkılmış ifade ne kadar zorlandığının işareti olarak görülebilir. Zaman zaman ailesini terk etme düşünceleri olsa da onları bırakamamıştır. Monoton ve ağır şartlardaki hayatına heyecan ve değişiklik katma isteği ya da hissetmiş olabileceği yalnızlık

anksiyetesinin Gilbert'ı evli bir kadın olan Betty Carver'la yasak ilişki yaşamaya ittiği düşünülebilir. Ailedeki diğer üyelerle iyi geçinse de Gilbert'in kardeşi Ellen'la ilişkisi kopuk ve çatışmalıdır. Babasının ölümünden diğer aile üyeleri gibi Gilbert da etkilenmiştir. Arnie gibi babasının intiharının gerçekleştiği bodruma inmekten kaçınması bu durumun bir göstergesidir. Ayrıca annesini kıyıya vurmuş balınaya benzetmesi annesinin her şeyden kopuk, işlevselliği tamamen bozuk bir hayat yaşadığını ve çaresiz olduğunu düşündüğünü göstermektedir. Bu yüzden zaman zaman ona karşı suçlama, utanma (tersini söylese de) ve öfke gibi duygular hissettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte annesinin aerobik kursuna gitmesini ve kardeşleri için iyi olabileceğini düşündüğü şeyleri istemesi ve bunları kendi hayallerinin üzerinde tutması Gilbert'in ailesini ne kadar çok sevdiğini göstermektedir. Hayatı monoton bir şekilde devam ederken karavanla seyahate çıkan ve araçları arızalanan kampçılardan biri olan Becky'ye aşık olmuştur. Bu onun için değişim isteğine kapı aralayan bir dönüm noktasıdır. Becky'ye aşık olduktan sonra çok bunaldığı bir zaman diliminde evden kaçmış, fakat geri dönmüştür. Bu da Gilbert'daki değişim isteğinin bir ön hazırlığı gibidir. Ayrıca Becky'nin olumlu ve iyi kalpli olması, pek çok yeri gezip görmüş olması ve hala gezmeye devam etmesi de Gilbert'ı etkilemiştir. Özetle, babasının ölümü ve annesinin hayattan kopuk hale gelmesiyle birlikte Gilbert'in üstüne büyük sorumluluk düşmüş ve bu durum ailesinin eski mutlu günlerine duyduğu özlemi de beraberinde getirmiştir. Ayrıca annesinin günden güne kilo alıp sağlığını kaybetmesi ve buna şahit olması da onu zorlayan durumlardan biri olmuştur. Becky ile tanıştıktan sonra aile içindeki sorumluluğu ve aşk arasında ikilem yaşamış, ailesi ve hayalleri arasında kalan bir genç yetişkine dönüşmüştür.

Arnie sürekli bakıma ve korunmaya ihtiyaç duyan bir karakterdir. Arnie'nin DSM-5 Tanı Ölçütleri doğrultusunda Nörogelişimsel Bozukluklar sınıflamasında bir psikopatolojisi

olduğu (akt., 2) düşünülmeyle birlikte filmde edinilen bilgiler doğrultusunda ayırıcı tanı yapabilmek oldukça zor görünmektedir. Bilindiği üzere OSB ve entelektüel yeti yitimi ayırıcı tanı konusunda üzerinde dikkatle durulması ve iyi değerlendirilmesi gereken iki psikopatolojidir. Arnie bu iki bozukluğa ilişkin birçok belirtiyi bir arada göstermekte ancak Arnie'nin bu iki psikopatolojiden hangisine sahip olduğu konusunda yeterince bilgi edinilememektedir. Çevresinde olan bitenlere yeterince ilgili görünmeme; amaçsız, yinelenen davranışlarda bulunma, stereotipik hareketlerde bulunma, konuşmada ekolali ve anlamsızlık (3), sınırlı sayıda davranış sergileme, alışılmamış törensel el hareketleri, müzik konusunda seçicilik, bilişsel becerilerde ağır ve ciddi yetersizliğe karşın kaba motor becerilerde ileri boyutlarda gelişim sağlanması (2) gibi OSB belirtileri Arnie'de görülmektedir. Anlamsız ve yineleyici el-kol hareketleri, Gilbert'in cümlelerini benzer tonlarda tekrarlaması, "Match in the gas tank, boom boom" gibi sınırlı sayıda şarkıya ilgi duyması ve bunları sürekli söylemesi, Endora su kulesinin merdivenlerinden kulenin tepesine ve evin önündeki ağaca sürekli tırmanması, saklambaç oyununu sürekli oynaması; aşırı duygulanımlar sırasında eliyle masaya vurma, kafasına vurma gibi davranışlar sergilemesi bu belirtilere örnek olarak gösterilebilir. Öte yandan, DSM-5 Tanı Ölçütleri doğrultusunda kavramsal alanda okuma, yazma ve sayısal becerilerde gerilik; sorun çözmede bakım verenlerinin yardımına muhtaç olma; toplumsal alanda sınırlı konuşma dili, toplumsal dışavurumunu tam olarak doğru algılayamama; uygulamalı alanda gündelik ihtiyaçlar (yemek yeme, giyinme, banyo yapma vb.) için desteğe gereksinim duyma, uyumsuz davranışlar, her zaman denetim altında olmayı gerektirme gibi entelektüel yeti yitimi belirtileri (2) de Arnie'de görülmektedir. Arnie'nin sayı sayarken "iki, üç, yedi, beş" şeklinde düzensizlikler sergilemesi; Gilbert tarafından yıkanması ve giydirilmesi, yine Gilbert tarafından sürekli gözetim altında

tutulması, cenaze töreninde bağırarak uygunsuz davranışlar sergilemesi, “good bye ve goodnight” gibi cümleleri karıştırmaması; Gilbert’in Arnie’yi yıkarken ona artık kendisinin yikanabileceğini söyleyerek onu yalnız bırakması ve ertesi sabah Arnie’yi halen banyoda bulması gibi durumlar örnek olarak gösterilebilir. Bütün bu değerlendirmenin yanı sıra literatürde bazı entelektüel yeti yitimi olgularında otizm belirtilerinin görülebileceğinden de bahsedilmektedir (3). Ek olarak, otizmlili çocuğun standardize zekâ testlerinden 70’in altında puan aldıklarından da söz edilmektedir (2). Görüldüğü üzere OSB belirtilerine yüksek oranda entellektüel yeti yitimi de eşlik ettiğinden, Arnie karakterinin mevcut belirtilerle tanısı OSB’dir. Aile bağlarının güçlü olması; bakım verenlerin sabırlı, ilgili, sevecen ve sorumluluk sahibi olmaları; annenin duygusal paylaşımları vb. gibi faktörler Arnie açısından koruyucu faktörler olmakla birlikte özel eğitim alamaması, aile içi stresörler gibi faktörler ise risk faktörleridir.

Bonnie Grape 46 yaşında, sevecen, sabırlı, çekingen, anlayışlı özelliklere sahip bir anne olarak karşımıza çıkmaktadır. Gilbert’in “Zamanında bölgenin en güzel kadınıydı, zayıftı.” diye tanımladığı Bonnie Grape için eşinin intiharı, yoğun bir depresyon örüntüsüne ve bu örüntünün obeziteye kadar gidecek olan bir dönemin başlangıcını tetiklemesine neden olmaktadır. Yedi yıldır evden dışarı çıkmayan Bonnie’nin gün içerisinde sürekli üzgün, çökkün duygudurum sergilediği; işlevselliğinin çok düşük düzeyde olduğu, günün hemen hemen tümünü aynı koltukta televizyon izleyerek ve yemek yiyerek geçirdiği görülmektedir.

Literatürde erişkinlerde obezitenin depresyondan daha önce görüldüğüne yer verilse de (4) Bonnie’nin yaşam olayları göz önünde bulundurulduğunda bu örüntünün tersine işlediği söylenebilir. Obeziteyi de içine alan yeme bozukluklarına çoğunlukla depresyon, kaygı bozuklukları ya da madde kullanımına

ilişkin bozuklukların eşlik etmesiyle birlikte, obezitenin ortaya çıkmasında psikososyal, kültürel, duygusal, biyolojik veya ailesel faktörler rol oynamaktadır (5,6). Yapılan bir çalışmada örnekleme yer alan obez hastaların çoğunda anksiyete ile giden uyum bozukluğu gibi çeşitli psikiyatrik sorunların var olduğu bildirilmektedir (7). Bir başka çalışmada ise obez kadınlarda depresyon riskinin obez olmayan kadınlara göre istatistiksel anlamda daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir (8). Yine benzer şekilde, 16 araştırma üzerinde yapılan bir meta analiz çalışmasında karıştırıcı değişkenler kontrol altına alındıktan sonra depresyonda olan insanların depresyonda olmayanlara kıyasla obezite geliştirme açısından daha fazla risk altında olduklarından söz edilmektedir (9).

Literatürde ağır stresörler içeren olaylar karşısında insanların büyük ölçüde kilo aldıkları, gerilimden kurtulabilmek amacıyla yemek yeme davranışında aşırılığa kaçtıkları yönünde bilgiler mevcuttur (10). Bonnie Grape’in içinde bulunduğu ruhsal çöküntüyle birlikte işlevselliğini kaybettiği, hareketliliğinin kısıtlandığı, eşinin yokluğunda yeme davranışına yöneldiği ve bu doğrultuda obezite geliştirdiği olası bir senaryodur. Bir diğer olasılık ise Bonnie’nin Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) geliştirdiğidir. Filmde Bonnie’nin Gilbert’in evi terk edip geri dönmesi üzerine “Lütfen ortadan kaybolma.” demesi, yemekte eşinin ölümü üzerine yapılan konuşmada aşırı öfkeli ve dürtüsel davranışlar sergilemesi gibi durumlar TSSB’nin de göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Bonnie’nin eşini kaybetmesi sonucu uzun süren ve hala devam eden bir yas süreci içerisinde olduğu düşünülebilir. Yas durumlarında yaşanan üzüntü çoğunlukla beklendik kabul edilirken bazı kişilerde depresyon, kaygı gibi bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (5).

Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek artan bir sağlık sorunudur (10). Obezite hastaları çeşitli psikolojik sorunlar ile

yüzleşmektedir (10-13). Bu sorunların ortaya çıkmasına katkıda bulunan önemli faktörlerden biri de obeziteye yönelik önyargılardır (11). Gordon Allport (14) “Önyargının Doğası” adlı kitabında önyargıyı hatalı ve esnek olmayan genellemelere dayalı, bir bireye ya da gruba yönelik antipati olarak tanımlamaktadır. Önyargılar tanımda bahsedilen antipatiyi desteklemeye yönelik bilişsel inanışlar olan kalıpyargılarla beslenebilmekte, zaman zaman bu kalıpyargı ve önyargıların davranışa dökülmesi neticesinde ise ayrımcılık ortaya çıkabilmektedir (15). Önyargılar din, cinsel yönelim, yaş, göçmenler, fiziksel görünüm vb. gibi birçok alana yönelik oluşturulabilir (15). Fiziksel görünüme ilişkin önyargılardan biri olan obeziteye yönelik önyargılara ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Altun (12) tarafından yapılan, katılımcılar arasında Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin de bulunduğu, 732 katılımcının yer aldığı bir çalışmada katılımcıların %55,1’i önyargıya eğilimli, %26,5’i ise önyargılı olarak bulunmuştur. Merdol (16) tarafından 199 yetişkinle yapılan bir çalışmada katılımcıların obeziteye ilişkin önyargıları ölçülmüş; araştırmanın sonucunda katılımcıların %50,8’i önyargılı, %47,7’si önyargıya eğilimli ve %4,5’i önyargısız olarak bulunmuştur. Ayrıca katılımcıların %48,2’si obez olmayı “bir insanın yaşayabileceği en kötü şey” olarak değerlendirmişlerdir. Usta, Acar ve Aygün’in (11) Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu’nda öğrenim görmekte olan 180 öğrenci ile yaptığı bir çalışmada katılımcıların %72,3’ünün obez insanları çok sevmediği, %60’ının obez bir bireyi karşı cins olarak çekici bulmadığı, %89,7’sinin ise obez bir bireyle evlenmeyi düşünmediği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada katılımcılarla obez bireylerin kişilik özelliklerine yönelik yapılan ölçümlerde katılımcıların %75,5’inin obez bireyleri sosyal olmayan, %74,2’sinin içe kapanık, %70,3’ünün özgüvenleri düşük şeklinde tanımladıkları görülmüştür. Cihan (17) tarafından 145 katılımcı ile yapılan bir diğer çalışmada ise obez bireylerde damgalanma hissi

araştırılmıştır. Katılımcıların %39,3’ü çocuklukta öğretmenleri tarafından hayatlarında en az bir defa dışlandıklarını, %46,9’u hayatlarında en az bir defa ağırlıklarından dolayı toplum içinde kaba sözlere maruz kaldığını, %46,9’u toplum içinde kendileri hakkında kaba sözler söyleyenlere kulak misafiri olduklarını belirtmişlerdir. Bonnie Grape yapılan literatür çalışmalarıyla paralellik gösteren bir şekilde obeziteye ilişkin pek çok önyargıya maruz kalmakta, bu durum hayatını ciddi boyutlarda etkilemektedir. Toplumun bakış açısını tahmin etmekte zorlanmayan ve yaşadığı toplumsal baskıyı içselleştirerek hayatını bu doğrultuda şekillendirmek zorunda kalan Bonnie insanların kendisi hakkındaki olumsuz düşüncelerinden kaçmak için film boyunca topluma karışmaktan kaçınmakta ve çocuklarının kendisinden utandığına dair çarpık inançlar taşımaktadır. Arnie için düzenlenen partiye katılmadığı, Gilbert’a kendisinden utanıp utanmadığını sorduğu ve Gilbert kız arkadaşı ile tanıştırmak istediğinde isteksiz davrandığı sahnelerde buna bağlı davranışlarını açıkça görebilmekteyiz. Öte yandan Gilbert’in ideallerini gerçekleştirebilmesinin önünde duran engeller karşısında giderek tahammülünün azaldığı ve bu durumun sonucunda toplumsal damgalamanın bir parçası olmaya başladığı da göze çarpmaktadır. Gilbert’in Becky ile konuşması sırasında annesinden “karaya oturmuş bir balina” olarak bahsetmesi bu durumu örnekler niteliktedir. Bonnie karakoldan ayrıldığı sahnede kendisini görmek için toplanan bir grup insanın alaycı bakışlarına maruz kalmakta, bu durum onu daha da yıpratmaktadır. Bu şekilde bir yüzleşme yaşayan Bonnie’nin toplumun obeziteye bakış açısına yönelik fikirlerinin desteklendiğini görmesi onu bir ikileme sürüklemektedir. Bonnie içinde bulunduğu durumdan kurtulmaya yönelik adımlar atmak istemekte ancak toplumun baskısından kaçınmak istemesi bu durumu engellemektedir. Obesiteye yönelik önyargılar sağlık hizmetleri ortamında bile yaygın bir şekilde görülmekte; bu durum obez bireylerin

sağlık hizmetlerinden yararlanmalarından kaçınmalarına, tedavilerini aksatmalarına ve gittikçe artan sağlık problemleri ile yüzleşmelerine neden olmaktadır (13). Sonuç olarak, obezite önyargısından dolayı evinden dışarı çıkmayan, sağlık hizmetlerinden kaçınan, tedavilerini aksatan ve giderek artan sağlık sorunları ile karşılaşan diğer obez bireyler gibi (13) anne Bonnie Grape'in de tedaviye yönelik adımlar atmamak istese de yaşadığı baskı, maruz kaldığı önyargılar ve damgalanmanın etkisiyle sağlık hizmetleri almaya yönelik adım atmadığı, ruhsal bir bunalımın ortasına sürüklendiği görülmektedir.

Psikolojik faktörlerin yanı sıra, Bonnie'nin yaşam tarzı ve çevresel faktörler de obezite hastalığına katkıda bulunmaktadır. Bonnie'nin tüm gününü TV karşısında geçirmesine bağlı olarak fiziksel aktivite eksikliği gibi nedenler obezite hastalığı ile ilişkilendirilebilir (10). Ayrıca sürekli sağlıklı besinler tüketmesi ve aşırı yeme davranışı da obeziteye yol açan etmenler arasında gösterilebilir (6). Bonnie'nin yerinden hiç kalkmaması ve bu nedenle de tüm ev içi sorumlulukların ailenin diğer üyeleri tarafından üstlenilmesi fiziksel aktiviteyi düşürdüğü için obezite durumunu tetikleyen faktörler arasında yer almaktadır.

Üzerinde durulması gereken bir diğer konu Bonnie Grape'in filmin sonunda her zaman oturduğu koltuktan kalkarak üst kata çıkması ve yatağına uzandıktan kısa bir süre sonra hayatını kaybetmesidir. Bu ani ölümün arkasında akla gelen ilk sebep miyokard infarktüsüdür. Obezitenin koroner kalp hastalığıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (18, 19). Dahası obeziteyle ilgili metabolik değişimlerin de koroner kalp hastalığı risk artışına katkı sağladığı düşünülmektedir (18). Yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü semptomlarını düşündüren bir öykü sonucu ani ölüm olarak tanımlanan, semptom başlangıcından itibaren 24 saat içinde gelişerek ölüme sonuçlanan vakalar koroner kalp hastalığından kaynaklı ölümler olarak

değerlendirilmiştir (19).

Bonnie Karakteri Üzerinden Obezitenin Etiyolojisine Yönelik Kuramsal Bir Analiz

Bonnie'nin obezite rahatsızlığı ve yemeğe bağımlı hali pek çok farklı kuram ile açıklanabilmektedir. Bu kuramlardan ilki pekiştirme kuramıdır. Pekiştirme kuramı açısından, anksiyete durumu sonucunda yemek yemenin verdiği rahatlık ve olumsuz duygulardan geçici bir süreliğine uzaklaşma ödül işlevi görüp davranışın pekiştirilmesine neden olmuş olabilir (6-10).

Bilişsel paradigma açısından bakıldığında yanlış inançlar ('yemek yemek beni rahatlatıyor' gibi), hatalı problem çözme davranışları örüntüsüne ya da yaşadığı travmatik olaylar bilişsel değişimlere yol açmış, benlik denetiminin bozulmasına neden olmuştur. Ogden ve Wardle (akt. 6) benlik denetiminde bozulma olduğunda kişinin yeme davranışı sanki kendi kontrolünde değilmiş gibi düşündüğünü, kişinin bu durum karşısında hiçbir şey yapmayıp edilgen bir tavır sergilediğini belirtmiştir. Herman ve Polivy (akt. 6) tarafından edilgen bir tavır sergilemek yenilginin kabul edilmesi ve vazgeçme olarak tanımlanmaktadır. Filmde de görüldüğü gibi Bonnie karakteri yeme karşısında kontrolünü kaybetmiş, boyun eğmiş, değişime kendisini kapatmış olarak algılanmaktadır. Kısıtlayıcı ve kontrolsüz bir biçimde yiyen kişilerle yapılan görüşmeler sonucunda bu kişilerin "Dürtülerime boyun eğeceğim. Uğraşamam, yemeyi bırakmak çok fazla çaba gerektiriyor." gibi edilgen bilişlere sahip oldukları ortaya çıkarılmıştır (6).

Filmde Bonnie'nin eşinin intiharından sonra evden çıkmayı reddedip kendini yemek yemeye vermesi obezite oluşumunda duygudurumun rolüne dair iyi bir örnek sunmaktadır. Emosyonel yeme psikolojik sıkıntı durumlarında bireyin yeme miktarının değişmesini ifade etmekte, emosyonel az yeme ve emosyonel çok yeme şeklinde iki alt tipi bulunmaktadır (6, 20).

Emosyonel aşırı yeme stres ve olumsuz duygulara yiyecek alımı ile cevap verme eğilimidir ve bu durumun depresyon ve kilo alımı arasındaki ilişkide davranışsal aracı role sahip olduğu varsayılmaktadır (20). Bonnie'nin aşırı yeme davranışı olumsuz duygu durumunu kontrol edebilmesi açısından işlevseldir. Emosyonel yeme davranışı, olumsuz duygunun telafisinde önemli bir rol oynadığı için bugün obezite tedavisinde psikososyal etmenler de dahil edilerek davranış terapileri uygulanmaktadır (20). Böylece bu görüşe göre sadece fiziksel semptomlar değil bu semptomlara neden olan psikolojik faktörler de tedaviye dahil edilmelidir.

Bonnie'nin aşırı yeme davranışını açıklayabilecek bir başka yaklaşım ise yeme davranışının nedensel analizidir. Bu ilginç yaklaşım ilk olarak Herman ve Polivy (akt. 6) tarafından tanımlanmıştır. Polivy ve Herman'a göre diyet yapmak ve tıkanırcasına yemek nedensel olarak bağlantılıdır ve kısıtlama aşırı yemekten önce gelmekle birlikte aynı zamanda buna nedensel olarak da katkıda bulunmaktadır (6). Gençken kasabanın en güzel kızlarından olan Bonnie, güzel fiziğini yaptığı diyet sonucu elde etmiş olabilir. Sonrasında yaşadığı travmatik olaylar önceden yaptığı diyet çabalarının ve kısıtlamanın gün yüzüne çıkıp aşırı yeme davranışına dönüşmesine sebebiyet vermiştir. Fakat filmde sadece Bonnie'nin güzel bir kız olduğundan bahsedilip diyetle ilgili bir şey belirtilmediği için bu sadece bir varsayım olarak kalmaktadır.

Öz belirleme kuramı ise güdülere (içsel ve dışsal güdüler) odaklanmakta ve bunların davranış üzerinde etkili olduğunu belirtmektedir (6) Bu kuram açısından değerlendirildiğinde Bonnie'nin aşırı yeme ve sigara içme davranışı üzerinde rahatsız edici duygulardan kaçınma gibi bazı içsel güdüler etkili olmuştur. Bu içsel güdüler ortaya çıkaran yeterlik ("Çevremi kontrol edebilirim.") gibi ihtiyaçlar bulunmaktadır ki Bonnie'nin filmdeki emredici ve eleştirel tavrı bu ihtiyacına örnek oluşturmaktadır. Dış görünüşünden dolayı

çevresinde alay konusu olması ve bu nedenle dışarı çıkmaması da sürekli evde kalma davranışına neden olan dışsal güdülenmeyi göstermektedir.

İlk kez Bandura'nın Sosyal Öğrenme Kuramı'nın bir parçası olarak kullandığı öz yeterlik kavramı insanın ileride karşılaşacağı durumları idare edebilmek için gereken hamlelerin kaynaklarını düzenleyip hayata geçirebilme yolunda kendi kapasitesine olan inancı olarak tanımlanmış (6) ve yeme davranışı ve egzersiz gibi pek çok davranışı açıklamak için kullanılmıştır (6). Bonnie'nin "Dengeli beslenmeye başlayabilirim, spora başlayabilirim, iyileşebilirim..." şeklinde inançlarının olmaması onun öz yeterliğinin düşük olduğunu ve yeteneklerine güvenmediğini göstermektedir.

Bireyler olayların nedenlerine yönelik çeşitli algılara sahiptir ve genellikle olayların nedenlerine yönelik çıkarımlarda bulunurlar. Bu durum "atıf kuramı" olarak adlandırılmaktadır. Bu kurama göre insanların davranışları olaylara yönelik çıkarımlarına ve nedenlerine göre şekillenmektedir (6). Atıf kuramı açısından bakıldığında bireylerin davranışlarının nedenlerine dair yaptıkları atıflar hastalığın gidişatı hakkında fikir verebilmektedir. Bonnie'nin görüntüsünü kastederek kurduğu "Böyle olmayı asla ama asla istemedim." cümlesi obez hale gelişinde kendisinin bir rolü olmadığını, kendi kontrolü dışında bu hale geldiğini düşündüğünü, yani bir nevi dışsal atıfta bulunduğunu göstermektedir. Bonnie'nin Gilbert'ın kız arkadaşıyla yaptığı konuşmadan sonra, iç kontrol odağına yönelmesi sonucu hastalığıyla baş etmede ciddi bir adım attığı ve yıllar sonra ilk kez merdivenleri çıkıp kendi yatağında uyuduğu görülmektedir.

Obezite Tedavisine Yönelik Farklı Bir Perspektif: Bonnie Karakterinin Değişim Aşamaları Modeli Açısından Analizi

Prochaska ve Diclemente (6, 21) tarafından geliştirilen Değişim Aşamaları (Transteoretik)

modelde bireylerin davranış değişiminin niyet öncesi, niyet, hazırlık, eylem ve sürdürme olarak beş aşamadan oluştuğu, başarılı bir sonuç elde edebilmek için bireylerin içinde buldukları aşamalara özel uygulamalara gereksinim duydukları belirtilmiştir.

Modelin ilk aşaması olan niyet öncesi dönem açısından değerlendirildiğinde Bonnie'nin eşinin ölümüyle birlikte yemek yemeye başlayıp obez hale geldikten sonra uzun yıllar bu aşamada kaldığı, herhangi bir değişim teşebbüsünde bulunmadığı, sürekli yemekten mutluymuş gibi bir hali olduğu görülmektedir. Obezitenin tedavisinin uzun yıllardır geleneksel ve modern birçok yöntem ile mümkün (6) olmasına rağmen filmdeki Bonnie karakterinde sağlıklı bir yaşam için herhangi bir niyet belirtisi görülmemektedir. Bonnie'yi bu bağlamda Değişim Aşamaları Modeli'nde (21) "niyet öncesi dönem" içerisine dâhil etmek mümkündür. Ancak filmin ilerleyen kısımlarında Bonnie'nin yaşadığı olaylar sonucunda harekete geçmesi bir diğer dönem olan "niyet" döneminin özelliklerini taşımaya başladığına işaret etmektedir. Bonnie Arnie'nin hapse atıldığını öğrendiğinde yıllar sonra ilk kez evden çıkar ve oğlunu kurtarmak için karakola gider. Karakoldan çıktığında kendisini görmek için meydana toplanan kasabalıların alaycı bakışlarına maruz kalır ve muhtemelen ilk kez kilosundan rahatsızlık duymaya başlar. Yaşadığı bu olay Bonnie'yi içerisinde bulunduğu durumu değerlendirmeye ve bu durumu düzeltmeye yönelik adımlar atmaya yönlendirmektedir. Artık Bonnie'nin Değişim Aşamaları Modeli'nin bir diğer aşaması olan "hazırlık" aşamasına geçmeye başladığı görülmektedir. Bonnie kasabalıların alaycı bakışlarına maruz kalmasından sonra ilk kez akşam yemeğinde hiçbir şey yemeden oturur. Bu muhtemelen artık yemeyi azaltacağı ve kilo vermeye başlayacağı hissini uyandırmaktadır. Ancak birkaç sahne sonra Bonnie yine elinde cipsle televizyon izlerken görülür. Bu da Eylem ve Koruma aşamalarına gelemeden tekrar Niyet öncesi döneme döndüğünü düşündürmektedir. Filmin sonuna

doğru Arnie'nin 18. yaş gününü çocukların alay konusu olmaktan çekindiği için pencereden izler ve hemen ardından Gilbert'ın kız arkadaşıyla yaptığı konuşmanın da etkisiyle doğum günü gecesi merdivenleri çıkıp yatağında uyumaya karar verir. Böylece tekrar hazırlık aşamasına geçtiği görülmektedir. Ancak Bonnie tüm aşamaları tamamlayamadan ölür.

Bütün bunların yanı sıra obezite sonrası yaşanabilecek psikolojik faktörler olan özsaygı, benlik algısında düşüklük gibi psikolojik faktörler de Bonnie'nin değişime isteksizliğinin nedenlerinden biri olabilir. Ayrıca ailesi tarafından gerek tedavi sürecine atılma gerekse psikolojik iyi oluş açısından çok destek görmemesi de -filmde çocukların, annelerinin sağlıksız besinler yemesini önleme ya da egzersiz için motive etme gibi davranışlarda bulunmadığı gözlemlenmektedir- obezite sürecinin seyrinde önemli bir etkidir. Bunlara ilave olarak ailenin gelir düzeyinin yeterli olmamasının ve yaşadıkları yerin küçük bir kasaba olmasının da Bonnie'nin gerekli sağlık hizmetlerine ulaşmasında engelleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Bozdağ (22) "What's Eating Gilbert Grape?" filmi sistemik olarak aile terapileri açısından ele almış ve ailedeki sorunların nasıl birbirleriyle etkileşim içinde olduğunu ortaya koymuştur. Bu film analizinde ise bir ailenin yaşadığı problemlerin sağlık psikolojisi kavramıyla ele alınması hedeflenmiştir. Filmdeki bireylerin yaşadığı obezite, OSB, entelektüel yeti yitimi gibi psikolojik sağlık sorunlarının karakterler üzerinde etkisi anlatılmıştır. Filmdeki örneklerden yararlanılarak bu rahatsızlıkların etiyolojileri, gelişimi, insan hayatı üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Filmde yer alan kavramların sağlık psikolojisi kavram ve kuramları açısından ele alınmasının, örneklerle anlatılmasının bu kavramları daha anlaşılır hale getireceği düşünülmektedir. Bu çalışma sağlık psikolojisi kavramlarının açıklanmasında örneklerin yetersiz olduğu durumlarda okuyucuya detaylı bilgi sağlamada,

rahatsızlıkların seyri ve etiolojisinin daha iyi anlaşılmasında, aile içerisinde psikolojik rahatsızlıkların ne gibi etkileri olduğunun anlaşılmasında literatüre katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Bilgilendirilmiş Onam: Gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKÇA

1. Myers DG. Sosyal psikoloji. 10. Baskı. (Çeviri Eds S Akfırat). Ankara, Nobel Yayıncılık, (Orijinal çalışma basım tarihi 2010) 2019.
2. Kring AM, Johnson SL. Anormal Psikolojisi (Çeviri Eds M Şahin). Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık, 2017.
3. Öztürk MÖ, Uluşahin NA Ruh sağlığı ve bozuklukları. 15. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2018.
4. Balcıoğlu İ, Başer SZ. Obezitenin psikiyatrik yönü. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2008; 62.
5. Nevid JS, Rathus SA, Greene B. Değişen dünyada anormal psikolojisi (Çeviri Eds. A D Batıgün) 2020.
6. Ogden J. Sağlık Psikolojisi. 5.Baskı. (Çeviri Eds G Dirik). Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık, 2019.
7. Değirmenci T. Obez erişkinlerde benlik saygısı, yaşam kalitesi, yeme tutumu, depresyon ve anksiyete (Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi). Denizli, Pamukkale Üniversitesi, 2006.
8. Çakmur H, Güneş ÜB. Poliklinik başvurularında obezite ve depresyon ilişkisinin incelenmesi. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2018; 22(2): 58-65.
9. Blaine B. Does depression cause obesity? A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. Journal of Health Psychology 2008; 13(89): 1190-1197.
10. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi 2006; 13(4): 138-142.
11. Usta E, Acar K, Aygin D. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin obeziteye ilişkin tutumları [UMYOS Özel Sayısı]. Electronic Journal of Vocational Colleges, 2015; (4): 46-53.
12. Altun S. Üniversite öğrencilerinin obeziteye ilişkin önyargılarının belirlenmesi (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Ankara, Başkent Üniversitesi, 2015.
13. Altun S, Ercan A. Obezite önyargısı. Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik 2016; 2(1): 17-22.
14. Allport GW. The nature of prejudice, (4th ed.). Canada: Addison-Wesley Publishing 1966.
15. Taylor SE, Peplau LA, Sears DO. Sosyal psikoloji. 4. Baskı. (Çeviri Eds A Dönmez). Ankara, İmge Kitabevi Yayınları, 2015.
16. Merdol DS. Yetişkin bireylerde obezite önyargısı ile yaşam kalitesi ve beslenme durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Ankara, Başkent Üniversitesi, 2019.
17. Cihan, G. Obez bireylerde damgalanma hissi ile yeme davranışları ve depresyon arasındaki ilişkinin incelenmesi (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Ankara, Başkent Üniversitesi, 2019.
18. Helvacı A, Tipi FF, Belen E. Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar. Okmeydanı Tıp Dergisi 2014; 30(Ek sayı 1): 5-14.
19. Badıllıoğlu O, Toğrul ZÜ, Uçku ŞR. İzmir, Güzelbahçe’de koroner kalp hastalığı beş yıllık insidansı ve risk faktörleri ile ilişkisi. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi 2011; 9(3): 129-132.
20. Annesi JJ. Relationship of Emotional Eating and Mood Changes Through Self-Regulation Within Three Behavioral Treatments for Obesity. Psychological Reports 2018 doi:10.1177/0033294118795883
21. Prochaska JO, DiClemente CC. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. Psychotherapy: Theory, Research & Practice, 1982; 19(3): 276-288.
22. Bozdağ Y. Film Analizi Yöntemi İle Aile Terapileri: Gilbert’in Hayalleri. Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi 2018; 2(3): 87-95.

