

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 15

Sayı/No: 2

Nisan/April 2022

Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan
Prof. Dr. Zekiye Melek Küçükataçay

Editör

Dr. Eylem Teke

Alan Editörleri

Dr. Süleyman Erkan Alataş
Dr. Çağdaş Erdoğan
Dr. Ebru Nevin Çetin
Dr. Nida Kaçar
Dr. Gülfizar Varma
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir
Dr. Nuray Akkaya
Dr. Nilay Şen Türk
Dr. Gamze Gököz Doğu
Dr. Murat Özban
Dr. Yavuz Dodurga
Dr. Bayram Özhan
Dr. Harun Reşit Güngör
Dr. Tuğba Sarı
Dr. Samet Yılmaz
Dr. Gökhan Ozan Çetin
Dr. Yusuf Özlülerden
Dr. Esin Avcı
Dr. Mert Özen
Dr. Başak Ünver Koluman
Dr. Emrah Egemen
Dr. Hande Şenol
Dr. S.Utku Uzun

Yayın/ Danışma Kurulu

Dr. Eylem Teke, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Banu Çelikel Acar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Dr. Murat Bülent Rabuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
Dr. Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Dr. Güven Çetin, Bezmialem Vakfı Üniversitesi, İstanbul
Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Yayın Koordinatörü

Dr. Eylem Teke

Sekreter

Bil.İşl. Kutsal Onaç
Memur Burcu Ateş

İngilizce Redaktör

Öğr.Gör. Ayşe Yavuz

Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, TÜRK MEDLINE, ve CrossRef tarafından indekslenmektedir.

Dergi Adı: Pamukkale Tıp Dergisi
Web Adresi: <http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>
Dergi Statüsü: Hakemli Süreli Yayın
Yayınlanma Süresi: Yılda 4 Sayı
ISSN: 1309-9833 e-ISSN: 1308-0865

Adres: Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.
E-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
Tel: +902582961619
Fax: +902582961765

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Araştırma Makaleleri - Research Articles

- İntrakraniyal anevrizmalı olguların demografik, klinik ve radyolojik bulgularının incelenmesi: 107 olgu, tek merkez deneyimi**
Investigation of demographic, clinical and radiological findings of cases with intracranial aneurysm: 107 cases, single center experience 205-212
Sevil Arslan Toptaş, Hümeysra Kullukçu Albayrak, Mehmet Özgür Özateş, Atilla Kazancı, Ahmet Gürhan Gürçay, Oktay Gürcan, Gıyas Ayberk
- Application of machine learning algorithms for predicting internal carotid artery stenosis and comparing their value to duplex Doppler ultrasonography criteria**
İnternal karotid arter darlığını tahmin etmede makine öğrenme algoritmalarının kullanımı ve öngörüm başarısının dubleks Doppler ultrasonografi kriterleriyle karşılaştırılması 213-222
Pınar Çeltikçi, Önder Eraslan, Mehmet Ali Atıcı, Işık Conkbayır, Onur Ergun, Hasanali Durmaz, Emrah Çeltikçi
- Impact of the gestational week on red cell distribution width in newborns**
Yenidoğanlarda gestasyon haftasının eritrosit dağılım genişliği üzerine etkisi 223-227
Özgül Bulut, Aysimin Akçaya, Sertaç Arslanoğlu, Fahri Ovalı
- Antibiyotik kullanımı ve altta yatan hastalıklar çoklu ilaca dirençli toplum kökenli pnömoni riskini ve mortaliteyi artırıyor mu?**
Do antibiotic use and underlying diseases increase the risk and mortality of multidrug-resistant community-acquired pneumonia? 229-237
Duygu Mert, Hasan Öksüzöğlü, Gülşen İskender, Göknur Yapar Toros, Ayla Yenigün, Mustafa Ertek
- Koroner arter hastalığı olanlarda medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumun değerlendirilmesi**
Evaluation of adherence to medical treatment and lifestyle changes at coronary artery disease 239-250
İpek Büber, Cihan İlyas Sevgican
- Kümeleme analiz yöntemi kullanılarak Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri'nde poliklinik hizmeti veren bölümlerin hasta özelliklerine göre gruplanması**
Grouping the departments providing outpatient services in Pamukkale University Hospitals according to patient characteristics by using cluster analysis method 251-266
Murat Taşer, Özer Öztekin
- Akut koroner sendrom hastalarında serum kalsiyum düzeyinin hastane içi ve uzun dönem mortalite ile ilişkisi**
The association of serum calcium levels with in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome 267-275
Gökhan Sönmez, Dursun Dursunoğlu, Mehmet Koray Adalı
- Long-term 25-hydroxy vitamin D3 level of patients supplied with total thyroidectomy due to nodular goiter**
Nodüler guatr nedenli total tiroidektomili uygulanmış hastaların uzun dönem 25-hidroksi D3 vitamin seviyesi 277-284
Hacı Bolat, Mustafa Kaçmaz

Examination of the effectiveness of 12-week Nordic Walking exercise in prediabetic individuals	
<i>Prediyabetik bireylerde 12 haftalık Nordic Walking egzersizinin etkinliğinin incelenmesi</i>	285-301
Mustafa Özdamar, Özgen Kılıç Erkek, Süleyman Tümkaya, Hatice Çağla Özdamar, Ali Özdamar, Hilmiye Pakyürek, Melek Tunç Ata, Hande Şenol, Emine Kılıç Toprak, Z. Melek Bor Küçükatay	
The duration of symptoms' relief after treatment in symptomatic COVID-19 cases	
<i>Semptomatik COVID-19 vakalarında tedavi sonrası semptomların gerileme süresi</i>	303-308
Mustafa Timurkaan	
Meme kanseri olan Türk kadın hastalarda meme dansitesinin klinik ve patolojik bulgularla ilişkileri	
<i>The relationship between breast density and clinical and pathological findings in Turkish female patients with breast cancer</i>	309-317
Nihan Turhan, Dilek Yılmaz, Levent Yeşilyurt	
Sağlık alanında öğrenim gören üniversite birinci sınıf öğrencilerinde sosyal görünüş kaygısını etkileyen faktörlerin belirlenmesi: gözlemsel araştırma	
<i>Determining the factors affecting social appearance anxiety in the first-year university students who study in the field of health: observational research</i>	319-330
Ayla Açıkgöz, Alper Yılmaz, Beste Yıldırım, Ceren Yıldız, Leyla Yıldız, Umut Yıldırım	
Denizli ve çevresi maksillofasiyal kırıkların son 5 yıllık epidemiyolojik analizi	
<i>Last 5 years epidemiological analysis of maxillofacial fractures in Denizli and its surrounding</i>	331-336
Büşra Gedik Toprak, Enver Arpacı	
Feasibility of percutaneous nephrolithotomy after urology residency training in the 2nd stage state hospital	
<i>Uzmanlık eğitimi sonrası perkütan nefrolitotominin 2. basamak ilçe devlet hastanesinde uygulanabilirliği</i>	337-343
Mehmet Sevim, Okan Alkış, İbrahim Güven Kartal, Bekir Aras	
COVID-19 salgınının ileri yaştaki kişilerde psikolojik etkileri	
<i>The psychological impacts of COVID-19 outbreak among older adults</i>	345-354
Bengü Yücens, Ahmet Büber	
Koronavirüs 19 hastalığı ve kuru göz	
<i>COVID-19 and dry eye</i>	355-360
Semra Acer	
Nonsurgical treatment of intussusception in pediatric patient	
<i>Pediyatrik hastada invajinasyonun ameliyatsız tedavisi</i>	361-366
İncinur Genişol, Osman Uzunlu	
The effect of the COVID-19 pandemic on perimenopausal symptoms	
<i>COVID-19 pandemi sürecinin perimenopozal semptomlar üzerine etkisi</i>	367-374
Buğra Şahin, Gizem Cura Şahin, Banuhan Şahin	
Hemifacial spasm and psychiatric comorbidities	
<i>Hemifasial spazm ve psikiyatrik komorbiditeler</i>	375-378
Taner Değirmenci	

Olgu Sunumu - Case Report

Metformin intoksikasyonuna sekonder gelişen akut böbrek hasarı ve laktik asidoz
Acute renal failure and lactic acidosis seconder to metformin intoxication 379-382
Halil Aydar, Neslihan Tezcan, Rüya Mutluay

Jessner'in lenfositik infiltrasyonu
Jessner's lymphocytic infiltration 383--389
Erdem Çomut, Nursinem Alkan, Hülya Cenk, Neşe Çallı Demirkan

COVID-19 case with prolonged neutropenia
Uzamış nötropenili COVID-19 vakası 391-394
Nilüfer Yiğit, Başak Ünver Koluman, Erhan Uğurlu, Göksel Altınışik Ergur

Supraklaviküler brakial pleksus sinir bloğu sonrası gelişen ipsilateral frenik sinir hasarı
Ipsilateral frenic nerve damage after supraclavicular brachial plexus nerve block 395-398
Yahya Fatih Koçak, Murat Alparıslan, Gülçin Aydın

Derleme – Review

Effects of COVID-19 pandemic on pediatric endocrinology practice; childhood obesity, pubertal progression and diabetes
COVID-19 pandemisinin çocukluk çağı obezitesi, pubertal progresyon ve tip-1 diyabet üzerine etkisi 399-406
Elif Sağısak, Zehra Aycan

Prematürede anemi ve transfüzyon politikaları
Anemia and transfusion policies in premature infants 407-424
Özmert M.A. Özdemir

YAZARLARA AÇIKLAMALAR

Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.

Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayınlar. Dergi yılda dört sayı olmak üzere üç ayda bir (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir.

Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur.

Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

- 1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurularak, tüm yazarlara imzalatılarak),
- 2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

- Araştırma makalesi
- Derleme makalesi
- Olgu sunumu
- Editör'e mektup

2. Makalenin başlığı

2a. Yazınızın başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'

2b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 75 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir.

Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede

sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı vb.), yazarların makaleye olan katkıları Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Yazar isimleri

4a. Yazar isimleri ilk harfleri dışında küçük harflerle yazılmalıdır (örnek: Ayşe Kaya).

4b. Yazar isimleri ve adreslerini olduğu Başlık sayfası ayrı bir dosya halinde yüklenmelidir. Makale ile birlikte yazar ve kurum isimleri görünmemelidir.

5. Kurum isimleri

Çalıştığımız kurumun Tıp Fakültesi ya da hastane mi, Anabilim Dalı (AD) ya da klinik mi olduğu belirtilmelidir.

6. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

7. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and methods, Results, Conclusion).

8. Anahtar kelimeler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

9. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

9a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9c. Derleme makaleler için;

Giriş

Metin 4000 kelime, 50 kaynak, Tablo ve Resim sayısı en fazla 4 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9d. Editöre Mektup makaleler için;

Giriş

Metin 1000 kelime, 10 kaynak, Tablo ve Resim sayısı 1 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

10. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı. Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

10a. Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)

10b. Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.

10c. Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.

10d. Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalıdır.

10e. Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "...*Schistosoma haematobium*".

10f. İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.

10g. Başka durumlarda da ">", "<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.

10h. Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc"değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.

10i. Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa

kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.

10j. Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".

10k. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

11. Metin içerisinde kaynak kullanımı:

11a. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

11b. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

11c. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlenin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez ([]) içinde virgül ile ayrılarak ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].

11d. İki den fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".

11e. Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmasında bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".

11f. Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".

11g. Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..." veya "Aybek et al. [7] stated that...".

11h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

12. Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onayının alındığı Gereç ve yöntem bölümünde belirtilmelidir. Kaynaklar bölümünden sonra izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

Dergimizde yayınlanacak olan makalelerle ilgili etik uygulamalar TR Dizin TÜBİTAK ULAKBİM, Cahit Arf Bilgi Merkezi tarafından önerilen aşağıdaki kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmektedir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar:

. Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar,

- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif araştırmalar,

Ayrıca;

- Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi,
- Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi,
- Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi

Geçmiş yıllarda tamamlanmış çalışma ve tezden üretilen yayınlar için geriye dönük Etik Kurul izni:

2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanılmış, yüksek lisans/doktora çalışmalarından üretilmiş (makalede belirtilmelidir), bir önceki yıl dergiye yayın başvurusunda bulunmuş, kabul edilmiş ama henüz yayımlanmamış makaleler için geriye dönük etik kurul izni gerekmektedir. Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar için etik izin:

Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar da bölgelerinde bulunan Etik Kurul'lara başvurabilir ve oradan izin alabilirler.

Ayrıca;

Dergiler "Yayın Etiği", "Araştırma Etiği" ve "Yasal/Özel izin belgesi alınması" ile ilgili kurallara uyduğunu uluslararası standartlara atıf yaparak, hem web sayfasında hem de basılı dergide herbiri için ayrı başlık açarak belirtmelidir.

· Dergilerde yayın etiğine uygunluk konusu sadece yazarların sorumluluğuna bırakılmamalı, dergi yayın etiği konusunda izleneceği yolu açık olarak tanımlanmış olmalıdır.

· Dergimizde yayımlanacak araştırma makalelerinde etik kurul izni ve/veya yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği makalede belirtilmiş olmalıdır. Eğer bu izinlerin alınması gerekli ise, izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

· Çalışma insan ve hayvan deneklerinin kullanımını gerektiriyor ise çalışmanın uluslararası deklarasyon, kılavuz vb. uygun gerçekleştirildiği beyan edilmelidir.

13. Yayın Etiği Politikamız

Pamukkale Tıp Dergisi editör, editör yardımcısı ve alan editörleri, Davranış Kuralları ve Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors) ve Committee on Publication Ethics (COPE) 'nin yayınladığı Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) ilkelerine dayanarak etik görev ve sorumluluklarını yerine getirmektedirler.

14. Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne;

Türkçe makalelerde: Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.

İngilizce makalelerde: **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors. şeklinde yazılmalıdır.

15. Kaynaklar

1. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
2. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.
3. Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.
4. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,
5. Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

16. Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Kaynak bir kitap ise aşağıdakilerden birisi gibi yazılmalıdır. Eğer online bir kitap ise, basılı değil ise erişim adresi ve tarihi ayrıntılı olarak verilmelidir.

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

Basılı dergilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

1. Doi olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107.

2. Doi olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

Henüz Basılmamış makaleler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. *Pediatr Dermatol* 2018. <https://doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan J, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. *BMJ Case Rep* 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>
2. Rambon S, Brian J, Aneskievich J. TNIP1 in autoimmune diseases: regulation of toll-like receptor signaling. *Immunol Res* 2018;2018:3491269. <https://doi.org/10.1155/2018/3491269>
3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 expression leads to increased proliferation of human keratinocytes and severer psoriasis-like conditions in an imiquimod-induced mouse model of dermatitis. *Plos One* 2015;10:e0127957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üstden sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.

e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.

g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.

i. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti "-" kullanılmalıdır.

i. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: "166-171.". Lütfen "166-9". "166-69" yazmayınız.

j. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

17. Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku

Shoin, 1969;57-59.

2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

17a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.

17b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.

17c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.

17d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.

17e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgül işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

17f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti "-" kullanılmalıdır.

17g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: "914-916."

17h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

18. İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at:

<http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010 (yazarın makalesinin yazım dili Türkçe ise)

Accessed September 14, 2010 (yazarın makalesinin yazım dili İngilizce ise)

19. Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions.

Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

20. Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

Tablolar

- Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır.
- Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- Tablolar, Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

Resimler ve şekiller

- Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılmış olmalıdır.
- Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
- Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
- Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
- Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- Resim Yazısı:** makalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

NOT: Hakem tarafından istenen düzeltmelere 2(iki) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

İntihal Kontrolü

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, Editörler Kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.

İntrakraniyal anevrizmalı olguların demografik, klinik ve radyolojik bulgularının incelenmesi: 107 olgu, tek merkez deneyimi

Investigation of demographic, clinical and radiological findings of cases with intracranial aneurysm: 107 cases, single center experience

Sevil Arslan Toptaş, Hümevra Kullukçu Albayrak, Mehmet Özgür Özateş, Atilla Kazancı, Ahmet Gürhan Gürçay, Oktay Gürcan, Gıyas Ayberk

Gönderilme tarihi:08.07.2021

Kabul tarihi:02.09.2021

Öz

Amaç: Anevrizma tanısı konularak yatırılan, cerrahi ve endovasküler tedavi uygulanan intrakraniyal anevrizmalı olguların, demografik, klinik-radyolojik bulgularının ve bu bulgularla ölüm oranlarının ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Kraniyal bilgisayarlı tomografi ile teşhis konulduktan sonra anevrizmaların lokalizasyonu, bilgisayarlı tomografi anjiyografi veya dinamik serebral anjiyografi ile tesbit edilen 101 hastaya standart açık mikrocerrahi, 7 hastaya ise endovasküler cerrahi yolla embolizasyon yapıldı. Geçici klip 30 sn ile 4 dk arasında değişen sürelerde (ortalama 2 dk) kullanıldı. Kalıcı klip konulduktan sonra ponksiyon yapılarak anevrizma boyununun tam olarak oblitere edildiği doğrulandı. İntraoperatif kontrollü hipotansiyon ve profilaktik antibiyotik uygulandı.

Bulgular: Olguların 75'i (%70,09) kadın, 32'si (%29,9) erkekti. Kadın/erkek oranı 2,34 idi. Olguların yaş ortalaması 51,9 saptandı. En sık görülen ilk şikâyet 75 hastada (%70,09) baş ağrısı ve kusma idi. 107 olgunun 85 (%79,4)'inde kraniyal BT'de SAK pozitif iken 22 (%20,5)'inde negatif idi. En sık yerleşim yeri 49 olgu (%45,79) ile orta serebral arter idi. Klinik vazospazm gelişen 23 olgunun Fisher sınıflamaları değerlendirildiğinde; 2 hastada Evre 1, 7 hastada Evre 2, 8 hastada Evre 3, 6 hastada Evre 4 tespit edildi. Vazospazm gelişen hastaların 18 tanesi eksitus olurken, bu hastaların 7 tanesi ilk 24 saat içinde, 5'i 24-48 saat içinde, 6'sı 48 saat sonrasında opere edildi. 64 hasta operasyon sonrası sekelsiz olarak iyileşirken, 12 hastada hafif-orta düzeyde sekel (hemiparazi, mitoz), 3 hastada şant ihtiyacı gerektiren hidrosefali gelişti. Hunt-Hess sınıflamasına göre 16'sı Evre 4-5 olan total 31 olgu eksitus oldu.

Sonuç: İntraserebral anevrizma tedavisinde sonucu etkileyen faktörlerin başında, ilk geliş anındaki nörolojik muayene, anevrizmanın çoğul olması, Hunt-Hess Evre 4-5 kanamalar ve intraserebral hematoma varlığı gelmektedir. Tekrar kanama riski ve ameliyat sonrası vazospazm ile güvenli mücadeleye olanak sağlaması nedeni ile erken cerrahinin uygun tedavi zamanlaması olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid kanama, anevrizma, demografik özellikler, anevrizma tedavisi.

Arslan Toptaş S, Kullukçu Albayrak H, Özateş MÖ, Kazancı A, Gürçay AG, Gürcan O, Ayberk G. İntrakraniyal anevrizmalı olguların demografik, klinik ve radyolojik bulgularının incelenmesi: 107 olgu, tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2022;15:205-212.

Abstract

Aim: It was aimed to retrospectively examine the demographic, clinical-radiological findings of patients with intracranial aneurysm who were hospitalized with the diagnosis of aneurysm and underwent surgical and endovascular treatment, and the relationship between these findings and mortality rates.

Material and methods: After diagnosis with cranial computed tomography, the localization of aneurysms was determined by computed tomography angiography or dynamic cerebral angiography, 101 patients underwent standard open microsurgery, and 7 patients underwent embolization by endovascular surgery. Temporary clips were used for 30 seconds to 4 minutes (average 2 minutes). Complete obliteration of the aneurysm neck was confirmed by puncture after the permanent clip was placed. Intraoperative controlled hypotension and prophylactic antibiotics were administered.

Sevil Arslan Toptaş, Uzm. Dr., Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği Lefkoşe, KKTC, e-posta: drsevilarslan@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4986-5032)

Hümevra Kullukçu Albayrak, Uzm. Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: humeyrakullukcu@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0675-8288) (Sorumlu Yazar)

Mehmet Özgür Özateş, Uzm. Dr. Ankara Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: dr.mehmetozgorozates@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2051-7766)

Atilla Kazancı, Doç. Dr. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: akazanci@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8975-9694)

Ahmet Gürhan Gürçay, Doç. Dr. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: drgurcay@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8810-938X)

Oktay Gürcan, Doç. Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: oktay44@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-2726-0043)

Gıyas Ayberk, Prof. Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: gayberk@ybu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-9876-3513)

Results: 75 (70.09%) of the cases were female and 32 (29.9%) were male. The female/male ratio was 2.34. The mean age of the cases was 51.9 years. The most common first complaint was headache and vomiting in 75 patients (70.09%). While 85 (79.4%) of 107 patients were positive in cranial CT, SAH was negative in 22 (20.5%). The most common location was the middle cerebral artery with 49 cases (45.79%). When the Fisher classifications of 23 patients with clinical vasospasm were evaluated, two patients were Grade 1, 7 patients were Grade 2, 8 patients were grade 4, and 6 patients were grade 4v. While 18 of the patients who developed vasospasm died, 7 of these patients were operated on within the first 24 hours, 5 within 24-48 hours, and 6 after 48 hours. While 64 patients recovered without sequelae after the operation, mild to moderate sequelae (hemiparesis, mitosis) developed in 12 patients and hydrocephalus requiring shunt in 3 patients. According to the Hunt-Hess classification, a total of 31 patients died, 16 of whom were Stage 4-5.

Conclusion: The main factors affecting the outcome in the treatment of intracerebral aneurysm are neurological examination at the time of first presentation, multiple aneurysms, Hunt-Hess Stage 4-5 hemorrhages and the presence of intracerebral hematoma. We think that early surgery can be used for appropriate treatment because of the risk of re-bleeding and the safe fight against vasospasm after surgery.

Key words: Subarachnoid hemorrhage, aneurysm, demographic features, cerebral aneurysm treatment.

Arslan Toptaş S, Kullukcu Albayrak H, Ozates MO, Kazancı A, Gurcay AG, Gurcan O, Ayberk G. Investigation of demographic, clinical and radiological findings of cases with intracranial aneurysm: 107 cases, single center experience. Pam Med J 2022;15:205-212.

Giriş

Intrakraniyal anevrizma genel toplumun %5 ile 10'unu etkileyen mortalite ve morbiditesi yüksek bir sağlık problemidir. Son yüzyılın ikinci yarısından itibaren nöroradyoloji, nöroanestezi ve mikroşirürjideki hızlı gelişime paralel olarak anevrizma cerrahisinde de önemli aşamalar kaydedilmiştir. İkincil beyin hasarının daha iyi anlaşılması, erken cerrahi girişim, transkraniyal Doppler ultrasonografi, kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı, balon anjiyoplasti anevrizmal subaraknoidal kanama (SAK) tedavisinin prognozuna olumlu katkılar yapmıştır [1, 2]. Travmatik olmayan SAK'ların %80-90'ında sebep intrakraniyal anevrizma rüptürüdür. Asemptomatik anevrizmaların rüptür riski her yıl için %1-2 olarak bildirilmektedir [3, 4]. Anevrizmal SAK'ta mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli faktörler SAK'ın direk etkisi, vazospazm ve anevrizmanın tekrar kanamasıdır. Bu nedenle intrakraniyal anevrizmalara yaklaşımda tedavide temel amaç; tekrar kanamanın önlenmesidir. Anevrizmaların rüptüre olmadan önce saptanarak tedavi edilmesi ve rüptüre olmuş ise mümkün olan en kısa sürede tanı konularak; gelişebilecek vazospazmın tedavisi, yoğun intraventriküler kanama varlığı nedeniyle hidrosefali gelişme olasılığı olan hastalarda eksternal ventriküler yada lomber yol ile BOS drenajının sağlanması, tekrar kanama riskini azaltmak amacıyla kafa içi basınç artışını önlemeye yardımcı olan sedatif ve laksatif ajanların tedaviye eklenmesi ve hasta stabillendikten sonra olası en erken dönemde endovasküler yada cerrahi yolla anevrizmanın

dolaşım dışında bırakılmasını hedefleyen agresif tedavi uygulamak bu hastaların tedavisinde ana hedef olmalıdır [5]. Bu çalışmada kliniğimizde tedavi edilen anevrizma olguları semptomlar, klinik ve nöroradyolojik bulgular, tedavi ve sonuçları gözden geçirilerek, bulgular literatür eşliğinde tartışıldı.

Gereç ve yöntem

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'ne Ocak 2006-2011 yılları arasında anevrizma tanısı ile yatırılan ve cerrahi tedavi uygulanan toplam 107 intrakraniyal anevrizma olgusunun, demografik, klinik ve radyolojik bulguları ve bunların sağkalım ile olan ilişkileri retrospektif olarak incelendi. SAK ön tanısı bulguları ile yatırılan hastalarda kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ile teşhis konulduktan sonra BT anjiyografi veya katater anjiyografi yapılarak anevrizmaların lokalizasyonu tesbit edildi. Preoperatif nörolojik değerlendirme Hunt-Hess subaraknoid kanama sınıflamasına göre yapıldı. BT bulguları modifiye Fisher sınıflamasına göre değerlendirildi [6]. 101 hastaya standart kraniyotomi ile açık cerrahi uygulandı. Geçici klip 30 saniye ile 4 dakika arasında (ortalama 2 dakika) değişen sürelerde kullanıldı. Tüm vakalarda anevrizmalara kalıcı klip konulduktan sonra ponksiyon yapılarak anevrizma boynunun tam olarak oblitere edildiği doğrulandı. Tüm hastalara intraoperatif kontrollü hipotansiyon (ortalama kan basıncının 50-65 mmHg veya normal değerinin %50 altına düşürülmesi) ve profilaktik antibiyotik uygulandı [7]. Kanama

varlığı nedeniyle tüm hastalara antiepileptik ilaç ve hipertansiyonu olan 44 hastaya antihipertansif ilaç verildi. Anevrizma nedeni SAK'ın cinsiyet, yaş, Hunt-Hess ve modifiye Fisher gradeleri ve mevsimsel ilişkileri incelendi [6].

Bulgular

107 spontan SAK olgusunun 75'i (%70,09) kadın, 32'si (%29,9) erkekti. Kadın/erkek oranı 2,34 idi. Yaşları 17 ile 78 arasında değişen olguların yaş ortalaması 51,9 saptandı (Tablo 1). 44 hastada (%41,12) hipertansiyon (HT), 38 hastada (%35,5) Tip 2 diabetes mellitus (DM) mevcuttu. 24 hastada sigara kullanımı, 3 hastada kronik alkol kullanım hikayesi vardı. Başvuru sırasındaki başlıca yakınmalar baş

ağrısı, bulantı-kusma, bilinç bulanıklığı ve bilinç kaybıydı. En sık görülen ilk şikayet 75 hastada (%70,09) baş ağrısı ve kusma idi. Hastaların mevsimsel dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Nörolojik bulguları Hunt-Hess sınıflamasına göre incelenen olguların dağılımına bakıldığında en fazla olgu Evre 1, en az olgu Evre 3 olarak tespit edildi (Tablo 3). 107 olgunun 85 (%79,4)'inde kraniyal BT'de SAK pozitif iken 22 (%20,5)'inde negatif idi. Modifiye Fisher sınıflamasına göre olgular değerlendirildiğinde olguların en fazla Evre 2, en az Evre 1 grubunda olduğu tespit edildi (Tablo 4). Serimizde tespit edilen intrakraniyal anevrizmaların en sık yerleşim yeri 49 olgu (%45,79) ile orta serebral arter (OSA) idi (Tablo 5).

Tablo 1. Yaşlara göre SAK dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
<30 Yaş	3	2,80
30-40 Yaş	15	14,01
40-50 Yaş	26	24,29
50-60 Yaş	33	30,84
>60 Yaş	30	28,03

Tablo 2. Mevsimlere göre SAK dağılımı

Mevsim	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Kış (Aralık-Ocak-Şubat)	30	28,03
İlkbahar (Mart-Nisan-Mayıs)	26	24,29
Yaz (Haziran-Temmuz-Ağustos)	26	24,29
Sonbahar (Eylül-Ekim-kasım)	25	23,36

Tablo 3. Hunt-Hess sınıflamasına göre hasta dağılımı

Hunt-Hess Sınıflaması	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Evre 1	50	46,7
Evre 2	16	14,9
Evre 3	15	14,0
Evre 4	17	15,8
Evre 5	9	8,40

Tablo 4. Fisher sınıflamasına göre hasta dağılımı

Fisher Sınıflaması	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Evre 1	22	20,56
Evre 2	37	34,50
Evre 3	23	21,49
Evre 4	25	23,36

Tablo 5. SAK'a neden olan anevrizma lokalizasyonları

Anevrizma Yerleşim Yerleri	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
OSA	49	45,79
AKoA	38	35,51
PKoA	14	13,08
IKA	14	13,08
Çoklu anevrizma	13	12,14
Baziler tepe	3	2,80
ASA	2	1,86

OSA: Orta serebral arter, AKoA: Anterior komminikan arter, PKoA: Posterior komminikan arter, IKA: İnternel karotid arter, ASA: Anterior serebral arter

101 hastaya açık, 7 hastaya ise endovasküler cerrahi yolla embolizasyon yapıldı. Çoğul anevrizması olan 1 hastaya operasyon sonrası endovasküler embolizasyon yapıldı. Postoperatif 31 hasta eksitus olurken,

bu hastalar ameliyat öncesi Hunt-Hess sınıflamasına göre değerlendirildiğinde en fazla eksitus olan hastaların Evre 5 ve en az eksitus olan hastaların ise Evre 1 grubunda tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Ekistüs olan hastaların ilk muayene Hunt-Hess evreleri

Hunt-Hess Sınıflaması	Hasta Sayısı	Eksitus sayısı	Yüzde (%)
Evre 1	50	5	10,00
Evre 2	16	4	25,00
Evre 3	15	6	40,00
Evre 4	17	8	47,08
Evre 5	9	8	88,88

79 hasta (%73,83) hastaların klinik durumları göz önünde bulundurularak uygun olan en erken zamanda ilk 72 saat içinde (ilk 24 saatte 44 hasta, 24-48 saat içinde 27 hasta, 48-72 saat içinde 8 hasta) opere edilirken, 28 hasta 72 saat sonrasında opere edildi. Postoperatif 12 hastadan 10'nunda hemiparezi ve 2'sinde pitoz gelişirken, 64 hasta operasyon sonrası sekelsiz olarak iyileşti. Postoperatif hidrosefali görülen 3 hastanın 2'sine ventriküloperitoneal (V-P) şant takıldı. Bir hastada V-P şant takılmadan erken dönemde kaybedildi. 23 hastada klinik vazospazm gelişti ve nörolojik durumları kötüleşti. Vazospazm gelişen hastaların modifiye Fisher ve Hunt-Hess sınıflamaları değerlendirildiğinde; modifiye Fisher evrelemesi, 2 hastada Evre 1, 7 hasta Evre 2, 8 hasta Evre 3, 6 hasta Evre 4 tesbit edildi. Hunt-Hess evrelemesine göre ise 5 hasta Evre 1, 4 hasta Evre 2, 5 hasta Evre 3, 4 hasta Evre 4 ve 5 hasta Evre 5 idi. Vazospazm gelişen hastaların 18 tanesi eksitus olurken, bu hastaların 7 tanesi ilk 24 saat içinde, 5'i 24-48 saat içinde, 6'sı 48 saat sonrasında opere edildi. 4 hastada postoperatif nöbet gelişti.

Endovasküler cerrahi uygulanan 7 hastanın 5'i kadın, 2'si erkekti. 2 hastada çoğul anevrizma mevcuttu. Çoğul anevrizması olan hastalardan birinin posterior kominikan arter (PKoA) ve OSA anevrizmalarına, diğerinin ise sadece sol OSA anevrizmasına koil embolizasyon uygulandı (hastanın sağ OSA anevrizması cerrahi olarak kliplendi). Endovasküler olarak tedavi edilen diğer hastaların anevrizmaları; 1'inde PoCom arter, 2'sinde internal karotis arter (IKA) oftalmik segment anevrizması, 12'sinde sol OSA ve 1'inde ise baziller arter anevrizması mevcuttu. Endovasküler tedavi uygulanan Hunt-Hess Evre 4 olan bir hasta ve işlem sonrası 10. günde baziller artere koil embolizasyon uygulandı ve sonrasında arteriyel vazospazma bağlı artefaktlar sonrasında diğer bir hasta eksitus oldu.

Tartışma

Anevrizma cerrahisinde zamanlama kritik önem taşımaktadır. İlk kanamadan hemen sonraki 72 saat içinde anevrizmanın kliplenmesi erken cerrahi olarak adlandırılmaktadır [8]. Hem yeniden kanama ihtimalini ortadan kaldırmak,

hem de serebral vazospazma karşı rahatça volüm yüklemesi yoluyla mücadele edebilmek için, erken cerrahinin geç cerrahiden daha üstün olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir [9, 10]. Ayrıca potansiyel vazospazmojenik ajanların temizlenmesi başka bir avantaj oluşturmaktadır. Ancak erken cerrahisinde; beyine daha fazla retraksiyon gerektirmesi, pıhtının henüz lizise uğramasının yarattığı cerrahi zorluk, vazospazm insidansı mekanik travmaya bağlı olarak artması gibi bazı riskleri mevcuttur. Erken cerrahide mortalite yüksek olsa da genel mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmiştir [11]. Geç cerrahi ise 7. günden sonra yapılan cerrahidir ve 10.günden sonra uygulanması önerilmektedir. Vazospazm tedavisine başlamada ve tekrar kanama durumunda komplikasyonlarda artma riski vardır [12]. Kassel ve ark. [8], erken ve geç cerrahi arasında fark olmadığını söylemişlerdir ve 7-10. gün arasında yaptıkları ameliyatlarının anlamlı derecede kötü olduğunu göstermişlerdir. Kliniğimizde SAK'lı hastaların tedavisinde uygulanan strateji, hastanın mümkün olduğunca erken olarak cerrahi ya da endovasküler cerrahiye alınarak, anevrizma boynunun devre dışı bırakılmasıdır. Hunt-Hess Evre 1-2 olgularda erken cerrahi, Evre 3-4 olgularda hastanın düzelmesini takiben geç dönemde ameliyat yapılması; ancak Evre 3-4 olgularda hastanın kliniğini bozan intraserebral hematoma mevcut ise erken cerrahi uygulanması şeklindedir. Bizim serimizde 79 hasta kanamadan sonraki ilk 72 saat içinde operasyona alınmıştır. Ayrıca komplikasyonların (elektrolit imbalansı, pulmoner emboli, pnömoni) en aza indirilmesi, hastaların anksiyetelerinin önlenmesi ve hastanede kalma süresi ile hastane masraflarının da azalması bakımından intrakraniyal anevrizma vakalarında erken cerrahinin önemi büyüktür. Ruptüre olmuş anevrizmanın cerrahi tedavisinden sonra hastanede kalış süresi, kraniyotomiden ziyade SAK'ın etkilerine bağlıdır.

SAK'ın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerle oranla daha fazladır ve aynı zamanda kadınlarda, erkeklerle göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır [13]. SAK'ın postmenapozal kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni olarak, östrojen düzeyinin azalmasına sekonder arteriyel integrasyonun bozulması ve normal vasküler endotelial fonksiyonlarda azalmaya yol açması ile nitrik oksit ve kollajen sentezinde

değişiklikler sonucu olduğu ileri sürülmüştür [13]. Bizim serimizde de literatür ile uyumlu olarak SAK kadınlarda daha sık görülmüştür. Yine kadınlarda ruptüre İKA anevrizmalarının, erkeklerde ise anterior serebral arter (ASA) anevrizmalarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir [14]. Kadınlarda vasküler damar çapları erkeklerle göre daha küçüktür. Bu özellik kan akım hızının OSA ve İKA'de daha fazla damar duvar stresinin oluşmasına ve dolayısıyla anevrizma formasyonuna, kadınlarda İKA anevrizmalarının daha sık görülmesine yol açar [15]. Erkeklerde anevrizma ruptür yaşı kadınlara göre yaklaşık 6 yıl öncedir [13]. Bizim serimizde de anevrizma ruptür yaşı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 5-6 yıl önce saptanmıştır ve yaş ortalaması kadınlarda %53,3 iken erkeklerde %48,8'dir.

SAK'da kötü prognoz kriterlerinin başında yaş gelmektedir. International Cooperative Study of Timing of Aneurysm Surgery'e göre yaş ile prognoz arasında korelasyon bulunmaktadır [16]. Genç yaş grubundan farklı olarak ileri yaş grubunda, SAK kliniğini ağırlaştırıcı iki önemli husus bulunmaktadır. Bunlardan ilki, ileri yaş grubunda SAK'ın ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler, diğeri ise SAK'nın ileri yaş grubunda ortaya çıkardığı komplikasyonlardır. İleri yaşta ateroskleroz oldukça sıktır ve bunun prognozu kötü etkilediği bilinmektedir [17]. Aterosklerotik damar duvarından anevrizmatik dilatasyon gelişmesi daha kolay olacağı gibi aterosklerotik duvar yapısının otoregülasyona cevabı da bozulmuştur. Aterosklerotik kalp ve serebrovasküler hastalıklar için kullanılan antikoagulan tedaviler anevrizmal SAK sonrası prognozu kötü yönde etkilemektedir [18]. Belirlenen yaş gruplarına göre cerrahi tedavi endikasyonlarının ve tedavi sonuçlarının değerlendirildiği 299 hastalık bir çalışmada, mortalite oranı 60 yaş altında %29 iken, 60-70 yaş arasında %33, 70 yaş üzerinde %55 olarak bildirilmiştir [19]. Yaş arttıkça mortalite hızının artmasında total kolesterol seviyesinin yüksek olması sorumlu tutulmuş ve mortalite ile arasında özellikle ileri yaşlarda ve yüksek kan basınçlarında bağımsız pozitif bir ilişki saptanmıştır [20]. Bizim serimizde mortalite oranları yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 60 yaş üzerinde %51,6 iken, 50-60 yaş arası %19,3, 40 yaş altı %3,2'dir.

Literatürde çoğul anevrizma gelişme oranı %15-45 olup, dört damar serebral anjiyografi standart olarak kullanan çalışmalarda çoğul anevrizma sıklığının doğal olarak arttığı görülmüştür [21]. Çoğul anevrizma Yaşargil'in serisinde %24, başka bir çalışmada %6,5 olarak verilmiştir [22, 23]. Çoğul intrakraniyal anevrizma patogenezi açık değildir. Ancak konjenital veya ailesel yatkınlık ya da arter duvarında dejenerasyona yol açan faktörlere tekrarlayan şekilde maruz kalma sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir [21]. Çoğul anevrizmalarda risk faktörleri genel anevrizma formasyonundan farklı değildir. 60 yaş altı, sigara kullanımı, kadın cinsiyet çoğul anevrizmalarda risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ayrıca hipertansif hastaların normal hastalara göre çoğul anevrizmaya sahip olma olasılıkları daha fazla gibi gözükmektedir [24]. Çalışmamızda 107 olgudan 13'ünde (%12,4) çoğul anevrizma tespit edildi. Bunların 9'u kadındı; 5'inde risk faktörü olarak sigara kullanımı mevcut idi ve 7 hasta da hipertansifti. Literatürde çoğul intrakraniyal anevrizmaların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir [21].

Literatüre göre SAK en sık ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde görülür [25]. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte atmosferik basıncın 24 saat içinde 10 hPa'dan daha fazla değişmesinin SAK'ların fazla görülmesinde bağımsız bir prediktör olduğu bildirilmiştir [26]. Yine Japonya'da yapılan bir çalışmada, anevrizmal SAK'ların en sık kış mevsiminde, nadir olarak yaz mevsiminde görüldüğü bildirilmiştir [27]. Bizim çalışmamızda SAK'ın en sık görüldüğü mevsim kış idi. Bu konuda elimizde veri olmasa da olasılıkla kış mevsiminde günlük basınç değişimlerinin ülkemizde de fazla olması, kış mevsiminde SAK'ların daha fazla görülmesine neden olması olasıdır.

Serimizde SAK'a eşlik eden en önemli risk faktörü olarak hipertansiyon izlendi. Toplam 107 hastanın 44'ünde (%41,12) hipertansiyon vardı. Hipertansiyon göreceli bir risk faktörü olarak bilinmektedir [28]. Hastalarda anevrizmal SAK öncesinde mevcut hipertansiyonun, SAK sonrasında ve postoperatif dönemde epilepsi ve serebral infarkt gelişimiyle ilişkili olarak yüksek risk faktörleri olduğu gösterilmiştir [29, 30].

SAK'da en sık görülen şikayet ani başlayan baş ağrısıdır. Anevrizma domunda meydana gelen sızıntılar ve domun genişlemesi baş

ağrısına neden olmaktadır [31]. Baş ağrısı ile beraber kusma da sık olarak görülmektedir. Bizim serimizde de en sık görülen şikayet baş ağrısı olmuştur.

SAK sonrası ortaya çıkan hidrosefali ve intraserebral hematoma kafa içi basıncının artarak hastanın kliniğinin bozulmasına neden olan önemli komplikasyonlardır. Literatürde SAK sonrası şanta bağımlı hidrosefali oranı %5,5 ve %36 olarak bildirilmiştir- ve değil- [9]. İlk BT'sinde hidrosefali saptanmayan hastaların %3'ünde 1 hafta içerisinde hidrosefali gelişebilmektedir. Akut hidrosefaliye katkıda bulunduğu düşünülen faktörler arasında; ileri yaş, ilk BT bulguları (ventrikül içinde kan, diffüz subaraknoid kan ve kalın tabaka oluşturan kan pıhtısı varlığı), hipertansiyon ve yerleşim yeri (arka dolaşım anevrizmalarında görülme sıklığı daha fazla) sayılabilir [31]. Serimizde HT hikayesi olan, modifiye Fisher Evre 4 sol OSA ve modifiye Fisher Evre 2 AKoA anevrizması olan iki hastada postoperatif dönemde gelişen hidrosefali nedeni ventriküloperitoneal şant uygulaması ihtiyacı (%1,9) oldu.

SAK sonrası ilk 72 saatte ortaya çıkan mortalitenin en önemli nedeni günümüzde patofizyolojisi günden güne aydınlanmakta olan "Erken beyin hasarında" (EBH) [2]. Anevrizmal SAK sonrası gelişen bu patofizyolojik süreç beyin global iskemik hasarına neden olmaktadır. Bu hasarın meydana gelmesinde, beyin oksijenizasyonunun azalması, kan beyin bariyerinin yıkımı, beyin ödemi ve apoptotik, inflamatuvar, eksitotoksikite ve oksidatif stres yollarının tek bir noktada birleştiği nöronal hücre ölümü gibi iç içe geçmiş pek çok faktör rol oynamaktadır. Hücre ölümü sonrası kan beyin bariyerinin ve sonuç olarak beyin ödemi ile sonuçlanan bu sürecin vazospazmın temelinde rol aldığı bildirilmektedir [2, 32]. Başlangıçta hemorajinin direkt etkisi bir yana bırakıldığında, SAK'lı hastalarda oluşan morbidite ve mortaliteden en çok vazospazm ve yeniden kanama sorumludur [8, 9]. Erken dönemde gelişen iskemik vasküler olaylar %30 oranında rastlanırken, mortalite %7 oranındadır [8]. Serimizde 101 anevrizma ameliyatında 23 hastada (%22,7) vazospazm gelişmiştir ve bu hastalarda mortalite oranı %78,2 olarak saptanmıştır. Vazospazmın kötü etkileri, SAK sonrası oluşan hipovolemi ve aneminin katkısı nedeniyle hidrasyon ve kan transfüzyonu ile

hafifletilebilir [33]. Erken cerrahi tekrar kanama riskini ortadan kaldırarak hiperdinamik tedavinin uygulanmasına imkan tanıyarak ve kan pıhtılarının temizlenmesini sağlayarak sıklıkla kanama sonrası 3-7 gün arasında ortaya çıkan vazospazm gelişme olasılığını azaltabilir [34].

Sonuç olarak; kanamış intrakraniyal anevrizmalar önemli sakatlık ve ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. İntraserebral anevrizma tedavisinde sonucu etkileyen en önemli faktörler, anevrizmanın çoğul olması, Hunt-Hess Evre 4-5 kanamalar ve intraserebral hematom varlığıdır. Tekrar kanama riski ve ameliyat sonrası vazospazm ile güvenli mücadeleye olanak sağlaması nedeni ile erken cerrahinin uygun tedavi zamanlaması olduğunu düşünmekteyiz. Endovasküler tedavi yöntemlerindeki hızlı gelişmeler bu yöntem ile tedavi edilebilen anevrizmalarının yüzdesini gün geçtikçe artmaktadır. Tedavi yönteminin seçilmesinde sağlık merkezinin alt yapısı ve tedaviyi planlayan ekibin tecrübesi büyük rol oynamaktadır.

Çalışmanın limitasyonları: Bu çalışmanın en önemli sınırlamalarından birinin, çalışmanın seçildiği sınırlı zaman dilimi (2006-2011) ve değerlendirilen parametreler açısından açık cerrahi ve endovasküler yolla tedavi uygulanan gruplardaki hasta sayılarının eşit olmaması olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Canbaz B, Akar Z, Özçınar G. 251 opere intrakraniyal anevrizma olgusu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1992;3;161-164.
2. Topkoru B, Egemen E, Solaroglu I, Zhang JH. Early Brain Injury or Vasospasm? An overview of common mechanisms. *Curr Drug Targets* 2017;18:1424-1429. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160905112923>
3. Osborn AG. *Diagnostic Neuroradiology*. Mosby 1994:936.
4. Meyer FB, Morita A, Puumala MR, Nichols DA Medical and surgical management of intracranial aneurysms. *Mayo Clinic Proceedings* 1995;70:153-172. <https://doi.org/10.4065/70.2.153>
5. Solomon RA, Fink ME, Pile Spellman J. Surgical management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1994;80:440-446. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0440>
6. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* 2006;59:21-27. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B>
7. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 2. ed, Logos; 1997;428-434.
8. Kassell NF, Torner JC, Haley Jr EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: overall management results. *J Neurosurg* 1990;73:18-16. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.1.0018>
9. Weir B. *Aneurysms affecting the nervous system*. Baltimore Williams and Wilkins, 1994.
10. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 1989;70:55-60. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.70.1.0055>
11. Milhorat TH, Krautheim M. Results of early and delayed operations for ruptured intracranial aneurysm in two series of 100 consecutive patients. *Surg Neurol* 1986;26:123-128. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(86\)90364-2](https://doi.org/10.1016/0090-3019(86)90364-2)
12. Teber M. İntrakraniyal anevrizmalarda endovasküler tedavi. Erişim adresi: <http://tader.Org/tader43/33-42.pdf>. Erişim tarihi 19 Ocak 2011
13. Ghods AJ, Lopes D, Chen M. Gender differences in cerebral aneurysm location. *Front Neurol* 2012;3:78. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00078>
14. Park SK, Kim JM, Kim JH, Cheong JH, Bak KH, Kim CH. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in young adults: a gender comparison study. *J Clin Neurosci* 2008;15:389-392. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.04.007>
15. Alnaes MS, Isaksen J, Mardal KA, Rommer B, Morgan MK, Ingebrigtsen T. Computation of hemodynamics in the circle of Willis. *Stroke* 2007;38:2500-2505. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.482471>
16. Le Roux PD, Elliott JP, Downey L, et al. Improved outcome after rupture of anterior circulation aneurysms: a retrospective 10 year review of 224 good-grate patients. *J Neurosurg* 1995;83:39-49. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.3.0394>
17. Rinkel GJ, Prins NE, Algra A. Outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients on anticoagulant treatment. *Stroke* 1997;28:6-9. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.1.6>
18. Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K, Ogasawara H. Management of elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998;69:332-339. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.3.0332>
19. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)

20. Ostergaard JR, Hog E. Incidence of multiple intracranial aneurysms. Influence of arterial hipertansion and gender. *J Neurosurg* 1995;63:49-55. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.63.1.0049>
21. Gambhir S, O'Grady G, Koelmeyer T. Clinical lessons and risk factors from 403 fatal cases of subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2009;16:921-924. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.10.009>
22. Yaşargil MG. *Microneurosurgery*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1984, vol 1-vol 2. Vol-1: Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain, diagnostic studies, general operative techniques and pathological considerations of the intracranial aneurysms. Vol-2: Clinical considerations, surgery of the intracranial aneurysms and results. E-Book ISBN:9783131734914
23. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke* 2000;31:392-397. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.2.392>
24. Chayette D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM. Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *J Neurosurg* 1994;81:525-530. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.81.4.0525>
25. Setzer M, Beck J, Hermann E, et al. The influence of barometric pressure changes and standard meteorological variables on the occurrence and clinical features of subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2007;67:264-274. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.06.060>
26. Inagawa T. Seasonal variations in the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in hospital- and community-based studies. *J Neurosurg* 2002;96:497-507. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.3.0497>
27. Kopitnik TA, Samson DS. Management of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:947-959. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.9.947>
28. Diringner MN. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2009;37:432-440. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318195865a>
29. Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurg* 1990;27:578-581. <https://doi.org/10.1097/00006123-199010000-00012>
30. Macdonald RL, Weir B. *Cerebral vasospasm*. San Diego: Academic Press 2001:387-389.
31. Graff Radford NR, Torner J, Adams Jr HP, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the cooperative aneurysm study. *Arc Neurol* 1989;46:744-752. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520430038014>
32. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:1341-1353. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600283>
33. Pluta RM, Hansen Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res* 2009;31:151-158. <https://doi.org/10.1179/174313209X393564>
34. Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int* 2017;8:11 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.198738>

Etik kurul onayı: Çalışmamız 2006-2011 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışma olması ve etik kurul onayı zorunluluğu olmaması nedeniyle etik kurul onayı bulunmamaktadır.

Yazarların makaleye olan katkıları

Konsept: S.A.T., H.K.A., A.K., G.A.; Tasarım: H.K.A., O.G., A.G.G., G.A.; Veri toplama ve İşleme: H.K.A., M.Ö.Ö., A.K.; Analiz ve Yorum: H.K.A., S.A.T., O.G.; Literatür tarama: H.K.A., M.Ö.Ö., Yazım: H.K.A., S.A.T.

Application of machine learning algorithms for predicting internal carotid artery stenosis and comparing their value to duplex Doppler ultrasonography criteria

İnternal karotid arter darlığını tahmin etmede makine öğrenme algoritmalarının kullanımı ve öngörüm başarısının dubleks Doppler ultrasonografi kriterleriyle karşılaştırılması

Pınar Çeltikçi, Önder Eraslan, Mehmet Ali Atıcı, Işık Conkbayır, Onur Ergun, Hasanali Durmaz, Emrah Çeltikçi

Gönderilme tarihi:24.06.2021

Kabul tarihi:24.09.2021

Abstract

Purpose: There is a discrepancy between duplex Doppler ultrasonography (DUS) and digital subtraction angiography (DSA) for determining internal carotid artery (ICA) stenosis. We aim to train machine learning algorithms (MLAs) with DUS velocity values for predicting ICA stenosis and comparing their success to DUS criteria.

Materials and methods: DUS values (peak systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity of the common carotid artery (CCA) and ICA) and DSA studies of 159 ICA stenoses were reviewed retrospectively. Stenoses were classified as <50%, 50-69%, ≥70% by each modality. Linear regression models with descriptive and predictive analysis and MLAs; LightGBM, XgBoost, KNeighbors, Support Vector Machine (SVM), Decision Tree, Random Forest were trained with DUS values for predicting DSA stenosis.

Results: Predicted values of regression models have a linear relationship with DSA stenosis between 0-60%. LightGBM and SVM achieved the highest classification accuracy (69%), while all algorithms failed in the 50-69% interval. DUS criteria outperformed all MLAs in predicting DSA stenosis of ≥70% (sensitivity:0.91). Both MLAs and DUS criteria were unsuccessful in the 50-69% interval where DUS mostly overestimates and MLAs underestimate. MLAs using ICA PSV/CCA PSV ratio had higher accuracy for predicting DSA stenosis <50%.

Conclusion: DUS criteria could be considered as the sole diagnostic tool for ICA stenosis over 70%. Improved DUS criteria or wider training datasets for MLAs are warranted to detect 50-69% stenosis accurately.

Key words: Carotid artery, duplex Doppler ultrasonography, digital subtraction angiography, machine learning, stenosis.

Celtikci P, Eraslan O, Atici MA, Conkbayir I, Ergun O, Durmaz H, Celtikci E. Application of machine learning algorithms for predicting internal carotid artery stenosis and comparing their value to duplex Doppler ultrasonography criteria. Pam Med J 2022;15:213-222.

Öz

Amaç: İnternal karotid arter (İKA) darlığını belirlemede, dubleks Doppler ultrasonografi (DUS) ile dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) arasında tutarsızlık bildirilmiştir. DUS hız değerleri ile eğitilmiş makine öğrenme algoritmalarının (MÖA), İKA darlığını tahmin etme performansını araştırmayı amaçlıyoruz.

Gereç ve yöntem: İKA darlığı olan 159 karotid bifurkasyonunun, ortak karotid arter (OKA) ve İKA'dan elde olunmuş DUS hız değerleri (pik sistolik hız (PSH) ve diyastol sonu hızı) ve DSA tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Darlık derecesi her modaliteye göre <50%, 50-69, ≥70 olarak sınıflandırıldı. Tanımlayıcı ve kestirimci analizler içeren doğrusal regresyon modelleri ve çeşitli MÖA'lar (LightGBM, XgBoost, KNeighbors, Support Vector Machine (SVM), Decision Tree, Random Forest) DSA'da saptanan darlık derecesini tahmin etmek için DUS hız değerleri ile eğitildi.

Bulgular: Regresyon modellerinin tahmin ettiği darlık değerleri ve asıl DSA darlık değerleri, %0-60 arasında doğrusal bir ilişkiye sahipti. MÖA'lar arasında LightGBM ve SVM en yüksek sınıflandırma doğruluğunu (%69)

Pınar Çeltikçi, M.D. Department of Radiology, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Turkey, e-mail: drpınarceltikci@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1655-6957>) (Corresponding Author)

Önder Eraslan, M.D. Department of Radiology, Erbaa State Hospital, Tokat, Turkey, e-mail: ondereraslan@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-8904-1412>)

Mehmet Ali Atıcı, M.S. Department of Computer Engineering, Gazi University Faculty of Engineering, Ankara, Turkey, e-mail: machinelearningdynamics@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-0673-5724>)

Işık Conkbayır, M.D. Prof. Department of Radiology, University of Health Sciences, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, e-mail: iconkbayir@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0003-2768-4871>)

Onur Ergun, Assoc. Prof. Department of Radiology, University of Health Sciences, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, e-mail: onurergun@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-0495-0500>)

Hasanali Durmaz, M.D. Department of Radiology, University of Health Sciences, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, e-mail: dr.hasan.ali.durmaz@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-1140-6666>)

Emrah Çeltikçi, M.D. Department of Neurosurgery, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey, e-mail: drceletikci@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-5733-7542>)

elde ederken, tüm algoritmalar %50-69 darlık aralığında başarısız oldu. DUS kriterleri, ≥ 70 'lik DSA darlığını tahmin etmede tüm MÖA'lerden daha iyi performans gösterdi (duyarlılık:0,91). Hem MÖA'lar hem de DUS kriterleri %50-69 darlık aralığında başarısız olup, DUS darlığı olduğundan fazla, MÖA'lar darlığı olduğundan az olarak tahmin etti. İKA PSH/OKA PSH oranını kullanan MÖA'lar, < 50 DSA darlığını öngörmeye daha yüksek doğruluğa sahipti.

Sonuç: DUS kriterleri, %70'in üzerinde İKA darlığı için tek tanı aracı olarak kabul edilebilir. Geliştirilmiş DUS kriterleri veya MÖA'lar için daha geniş eğitim veri setleri sağlanması, %50-69 darlık aralığının daha yüksek doğrulukla tespit edilmesini sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Darlık, dijital subtraksiyon anjiyografi, dupleks Doppler ultrasonografi, karotid arter, makine öğrenmesi.

Çeltikçi P, Eraslan Ö, Atıcı MA, Conkbayır I, Ergun O, Durmaz H, Çeltikçi E. İnternal karotid arter darlığını tahmin etmede makine öğrenme algoritmalarının kullanımı ve öngörüm başarısının dupleks Doppler ultrasonografi kriterleriyle karşılaştırılması. Pam Tıp Derg 2022;15:213-222.

Introduction

Detection and accurate quantification of extracranial internal carotid artery (ICA) stenosis is of great importance in order to prevent morbidity and mortality by secondary cerebrovascular ischemic events [1, 2]. Main goal is to detect carotid artery atherosclerotic disease and determine the stenosis degree, so that patients are selected either for conservative treatment or surgery. Patients with stenosis rates exceeding 70% have shown to benefit from endarterectomy [3]. Digital subtraction angiography (DSA) is the gold standard method for estimating stenosis percentage. However, DSA is an invasive and expensive procedure which requires access to an angiography suite, trained personnel, as well as exposure to ionizing radiation and administration of iodinated contrast agent which might compromise renal function. Computed tomography angiography and magnetic resonance imaging angiography are less invasive options, which also entail contrast media administration and/or radiation exposure nevertheless.

Duplex Doppler ultrasonography (DUS) is a non-invasive, rapid, safe, and low-cost technique, therefore considered as the first line of choice for evaluating patients with suspected carotid atherosclerotic disease. The value of DUS for the detection and classification of the atherosclerotic disease of the carotid arteries is widely investigated. There are various DUS parameters and criteria proposed in the literature [4-6]. Overall high rates of performance parameters were reported for the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference criteria. However, the precise determination of ICA stenosis rate with DUS and the agreement between DUS and

DSA are still a matter of debate in the current literature [7-14].

Machine learning algorithms are increasingly utilized for detecting possible relationships and patterns in the medical field. To the best of our knowledge, machine learning classifier algorithms have never been utilized to predict DSA stenosis rates of extracranial ICA stenosis following training with velocity data in comparison to DUS criteria. Here, we aim to investigate the correlation between DUS and DSA for the classification of ICA stenosis, and to train multiple machine learning algorithms with DUS velocity values in order to reveal their success in predicting DSA stenosis and compare them to DUS criteria.

Materials and methods

Prior to the study, the Local Ethics Committee approval and informed written consent from all patients were obtained.

Patient selection

All patients that were referred to the Vascular Ultrasonography Unit of the fourth listed institution, for carotid artery DUS examination, between March 2013-November 2018 and diagnosed with ICA stenosis were considered for this retrospective study. Following the elimination of vessels without a DSA study followed by the DUS evaluation, 198 patients underwent further evaluation of DUS examination reports and DSA studies. The average time interval between DUS and DSA examinations were 26 days. Exclusion criteria were; previous history of carotid artery surgery, occlusion and near occlusion, suboptimal image quality. Following exclusion, 159 ICAs of 123 patients constituted the study cohort.

DUS evaluation

DUS studies were performed by two radiologists with 10+ and 20+ year experience, using an Aplio™ 500 ultrasound machine (TUS-A500) (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) with 6-12 MHz linear array transducers. All DUS studies were performed prior to angiography. Common carotid artery (CCA), bifurcation, ICA and external carotid arteries of both sides were evaluated. Gray-scale imaging in longitudinal and axial planes, color mode and spectral imaging were utilized in all cases. Gray-scale examination included evaluation of arterial walls and lumens and measurement of atherosclerotic plaques. Angle-adjusted spectral DUS images were obtained from CCA approximately 2 centimeters proximal to the bifurcation and at the ICA stenosis. Highest peak systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity (EDV) measured of both CCA and ICA were recorded. Stenosis percentage was calculated according to Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference criteria and classified as <50%, 50-69% and ≥70% [6].

DSA evaluation

DSA studies were performed by a 15+ year experienced interventional radiologist using an Artis zee floor interventional angiography system (Siemens, Germany). Omnipaque 350@ (Iohexol, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) was utilized as contrast agent in all examinations. Unilateral or bilateral carotid arterial system was examined through femoral artery puncture. At least two orthogonal views of ICA and CCA at bifurcation were acquired following selective catheterization. DSA studies were evaluated by the same interventional radiologist blinded to DUS results and clinical information. ICA stenosis percentage was calculated according to The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) criteria and then categorized as <50%, 50-69% and ≥70% [1].

Data analysis

Both linear regression model with descriptive and predictive analysis, and machine learning algorithms were employed for data analysis. Python Sci-kit Learn (<https://scikit-learn.org/stable/>), Numpy (<https://numpy.org/>), Pandas (<https://pandas.pydata.org/>), Matplotlib (<https://matplotlib.org/>) and Seaborn (<https://seaborn.pydata.org/>) libraries were utilized. For descriptive analysis, Pearson correlation matrix is calculated. Pearson correlation coefficient measures the linear relationship between random variables and takes values between -1 and +1 such that 0 means no relation whereas -1 and +1 means perfect association. The values between 0.5 and 0.8 indicates a moderate relationship between the variables whereas the values between -0.2 and +0.2 point out weak association [15]. In predictive analysis, simple linear regression was applied. Dependent variables were predicted by the predictor variable. Linear regression model was trained for predicting the DSA stenosis value (%) from ICA PSV and ICA EDV separately. Training was on basis of k-fold cross validation (k=5).

Second, machine learning algorithms were trained for classifying the DSA stenosis intervals from ICA PSV, ICA EDV, CCA PSV and CCA EDV values. For this, DSA stenosis values in the dataset were divided into 3 classes as; class 1: <50%, class 2: 50-69%, class 3: ≥70%. We also trained classifiers that takes only ICA PSV/CCA PSV ratio as the input. In experiments, 6 different machine learning algorithms (LightGBM, XgBoost, K Neighbors, Support Vector Machines (SVM), Decision Tree and Random Forest) were implemented for classification. Training was on basis of k-fold cross validation (k=19). Performance of the classifiers have been evaluated by accuracy, precision, recall and F1-measure metrics calculated according to confusion matrix are elaborated in Table 1.

Table 1. Confusion Matrix

	Predicted Negative	Predicted Positive
Actual Negative	True Negative (TN)	False Positive (FP)
Actual Positive	False Negative (FN)	True Positive (TP)

Accuracy, precision, sensitivity and F1-measure can be formally calculated as; Precision=TP/(TP+FP), Recall=Sensitivity=TP/(TP+FN), Accuracy=(TP+TN)/(TP+FN+TN+FP) and F1-measure=2/((1/precision)+(1/recall))

Results

A total of 159 carotid artery bifurcations constituted the study cohort. Stenosis percentage ranged from 0- 91% by DSA. PSV measurement ranged from 62-720 cm/s in ICA and 18-110 cm/s in CCA. EDV measurement ranged from 10-390 cm/s in ICA and 5-30 cm/s in CCA. The ratio of ICA/CCA PSV ranged from 1.2-20.

Pearson correlations matrix with pairwise Pearson correlation coefficient calculations of ICA PSV, ICA EDV, CCA PSV, CCA EDV and DSA stenosis percentage were presented in Figure 1. There is a moderate correlation between DSA stenosis percentage and both

ICA PSV and ICA EDV according to Pearson correlation coefficient calculations; which are 0.66 and 0.58 respectively. On the other hand, there is weak association between DSA stenosis percentage and CCA PSV, CCA EDV values.

The scattered plots of these values against DSA stenosis percentages supports the findings from the correlation matrix. There is a linear relationship between DSA stenosis percentage and ICA PSV and ICA EDV to some extent (Figure 2A and Figure 2B). However, randomly scattered values do not provide an evidence for linear relationship between DSA stenosis percentage and CCA PSV or CCA EDV (Figure 2C and Figure 2D).

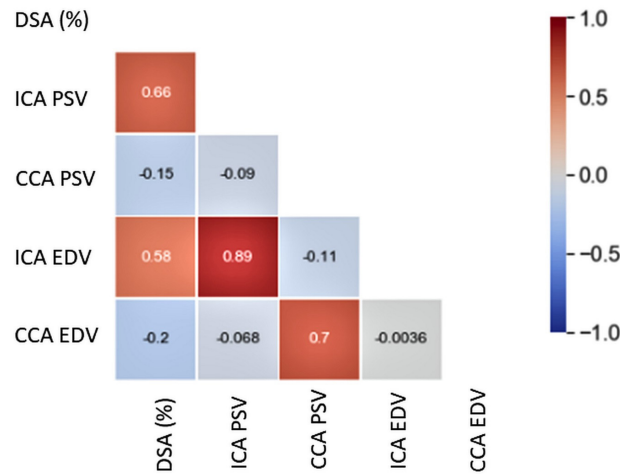


Figure 1. Pearson correlations matrix with pairwise Pearson correlation coefficient calculations of internal carotid artery peak systolic velocity (ICA PSV), internal carotid artery end-diastolic velocity (ICA EDV), common carotid artery peak systolic velocity (CCA PSV), common carotid artery end-diastolic velocity (CCA EDV) and digital subtraction angiography (DSA) stenosis percentage

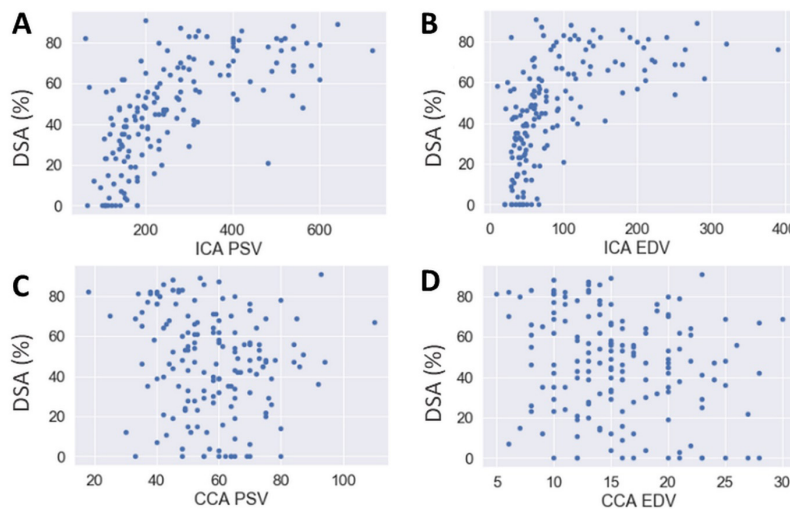


Figure 2. The scattered plots of internal carotid artery peak systolic velocity (ICA PSV), internal carotid artery end-diastolic velocity (ICA EDV), common carotid artery peak systolic velocity (CCA PSV), common carotid artery end-diastolic velocity (CCA EDV) values against digital subtraction angiography (DSA) stenosis percentages

Two linear regression models were trained for predicting DSA stenosis percentage from ICA PSV and ICA EDV. These two values were utilized due to the fact that there was a moderate correlation according to Pearson correlation coefficient calculations. The achieved R^2 scores (*coefficient of determination*), which equals to square of Pearson correlation coefficient for each trained model of ICA PSV and ICA EDV was 0.43 and 0.33, respectively. In accordance with descriptive analysis results, these results indicate that ICA PSV has more impact for predicting DSA stenosis percentage than ICA EDV. The scattered plots of predicted DSA stenosis percentage against actual percentage is demonstrated in Figure 3. The predicted values of trained regression models have a linear relationship with actual DSA stenosis percentages to some extent but there is some corruption above 60% and around 0% values.

Confusion matrices for each machine learning classifier trained with both ICA PSV and CCA PSV are given in Figure 4.

Performance metrics of the classifiers are given in Table 2. Results in Table 2 indicate that LightGBM and SVM algorithms achieved the highest classification accuracy which is 69%. LightGBM achieved the highest sensitivity for DSA stenosis 50-69% interval when compared to other algorithms. It is clear that all algorithms fail for classification of 50-69% interval. This result is demonstrated on the 2D scattered plots of data samples in reduced dimension by Linear Discriminant Analysis (LDA). Samples for 50-69% interval are scattered across the both of clusters of other classes (Figure 5).

Additionally, confusion matrices of classifier algorithms using ICA PSV/CCA PSV ratio as the input improves the classification accuracy up to 0.74 and sensitivity for DSA stenosis <50% cases up to 0.98 (Figure 6). However, general accuracy of DUS is too low when compared the machine learning classifiers (Table 3) which is 0.33; even worse than random guess. For subjects with DSA stenosis <50%, sensitivity (recall) is too low again and DUS overestimates

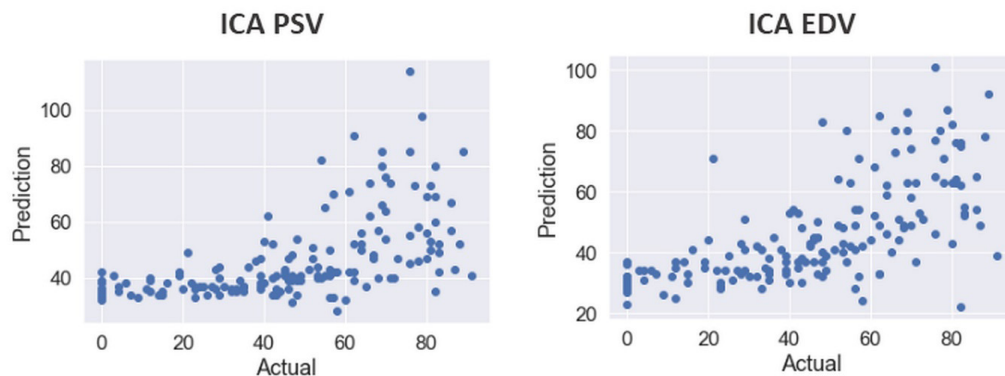


Figure 3. The scattered plots of predicted digital subtraction angiography (DSA) stenosis percentage against actual percentage; internal carotid artery peak systolic velocity (ICA PSV), internal carotid artery end-diastolic velocity (ICA EDV)

Table 2. Performance metrics of classifier machine learning algorithms trained with internal carotid artery peak systolic velocity and common carotid artery peak systolic velocity

Classifier	<50%			50-69%			>70%			General Accuracy (%)
	P (%)	R (%)	F1 (%)	P (%)	R (%)	F1 (%)	P (%)	R (%)	F1 (%)	
KNeighbors	76	87	81	23	15	18	44	44	44	60
Random Forest	76	91	83	36	21	26	63	65	64	68
SVM	72	94	82	43	15	23	67	65	66	69
Decision Tree	76	83	79	23	15	18	49	56	52	60
XGBoost	76	81	79	31	31	31	61	50	55	62
LightGBM	77	87	82	47	36	41	69	65	67	70

P: precision, R: recall, F1: F1 measure, SVM: support vector machine

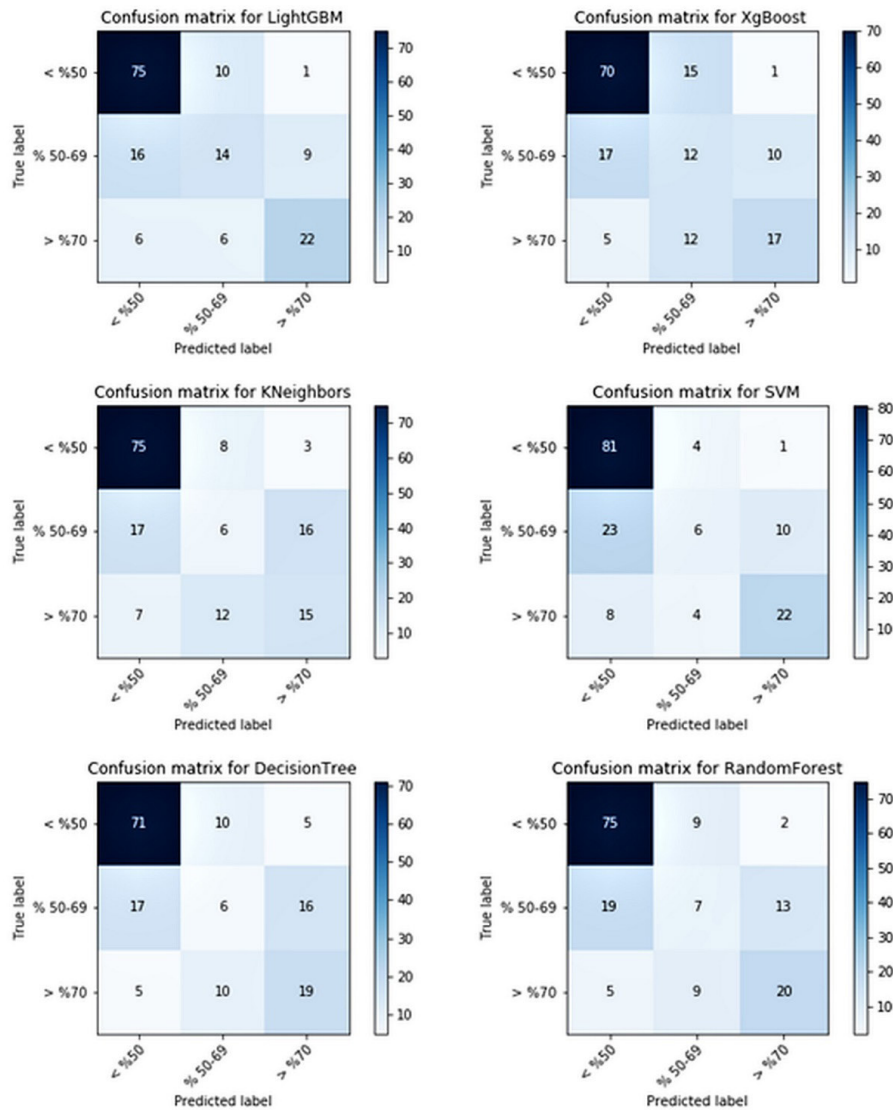


Figure 4. Confusion matrices for each machine learning classifier which are trained with internal carotid artery peak systolic velocity (ICA PSV) and common carotid artery peak systolic velocity (CCA PSV); LightGBM, XgBoost, KNeighbors, Support Vector Machine (SVM), Decision Tree, and Random Forest

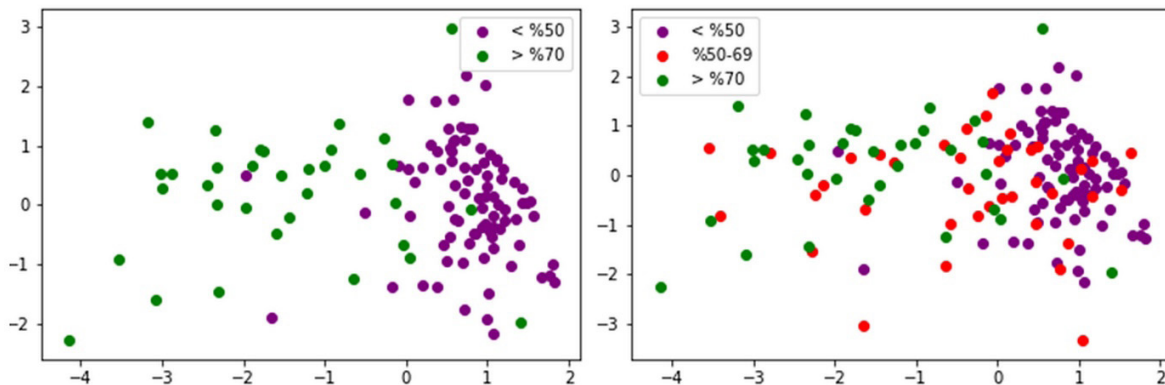


Figure 5. Linear Discriminant Analysis (LDA) scattered plots of data samples reveal that samples of <50% stenosis (purple dots) and samples of >70% stenosis (green dots) are almost distinguished from each other (left) forming mostly separate clusters. However, samples of 50-69% stenosis (red dots) are scattered across both clusters of other classes (right) which demonstrates the failure of machine learning classifiers in this stenosis range

Table 3. Performance metrics of classifier machine learning algorithms trained with internal carotid artery peak systolic velocity/common carotid artery peak systolic velocity ratio and duplex Doppler ultrasonography criteria

Classifier	<50%			50-69%			>70%			General
	P	R	F1	P	R	F1	P	R	F1	Accuracy
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
KNeighbors	75	88	81	42	26	32	67	63	65	68
Random Forest	78	87	82	47	39	43	61	54	58	69
SVM	72	98	83	40	11	17	62	57	60	68
Decision Tree	78	85	81	43	39	41	60	51	55	67
XGBoost	78	87	82	47	39	43	68	60	64	70
LightGBM	77	97	86	80	32	45	64	66	65	74
DUS	92	13	22	13	26	17	46	91	62	33

P: precision, R: recall, F1: F1 measure, DUS: Duplex Doppler Ultrasonography
SVM: support vector machine

almost 87% of the subjects. On the other hand, DUS is more successful than machine learning algorithms with respect to subjects with DSA stenosis $\geq 70\%$, whereas achieves 0.91 sensitivity. Both machine learning algorithms and DUS are unsuccessful for predicting DSA stenosis of 50-69%. One difference is that DUS mostly overestimates the incorrect predictions whereas machine learning algorithms underestimate. This may be related to both data set and the algorithm. For instance, confusion matrix of K Neighbors algorithm in Figure 6 indicates that numbers of overestimated and underestimated predictions are the same. When trained with a larger data set, machine learning algorithms may achieve higher sensitivity for DSA stenosis in the 50-69% interval.

Discussion

The results of this study indicate that DUS criteria and DSA show varying levels of discordance when calculating ICA stenosis, depending on the stenosis range, when a linear regression model and machine learning algorithms were applied. We believe the main reason behind this problem is the fact that, in each modality, a different indicator of stenosis is utilized. DUS criteria identifies stenosis via measurements regarding flow velocity, whereas catheter angiography measures the change in vessel calibration.

In our study, linear regression models showed ICA PSV value to be more predictive of the DSA stenosis rate with some corruption over 60%. Our results are compatible with

other studies from the literature which utilized regression models [16, 17]. However, with regression models, determining the success of DUS in predicting DSA stenosis, in each interval of <50%, 50-69% and $\geq 70\%$ as it classifies them, is not possible. After revealing the discordance between DUS criteria and DSA we trained machine learning algorithms with DUS data (both velocity values separately and ICA PSV/CCA PSV ratio), in order to see if they would perform any differently. Apart from a meta-analysis [18] which used a neural net algorithm to derive an equation relating ICA PSV/CCA PSV ratio to NASCET percent stenosis, our study is the only one in literature to apply multiple machine learning classifier algorithms on DUS velocity data for predicting DSA stenosis.

Machine learning algorithms are gaining wider recognition and application in the field of radiology. Currently, these methods are more commonly applied in image analysis and pattern recognition. Utilizing machine learning algorithms on numerical data such as flow velocity values is relatively uncommon. In our study, machine learning algorithms were more successful in predicting DSA stenosis rates below 50% than DUS criteria. This result is most likely due to the fact that, DUS criteria identifies stenosis by increased velocity which is not apparent in stenosis rates below 50%. Both DUS criteria and machine learning algorithms fail in the 50-69% range. In this range, success of DUS criteria is of debate and was shown to have discordance with statistical methods in various studies [11, 19, 20]. On the other hand,

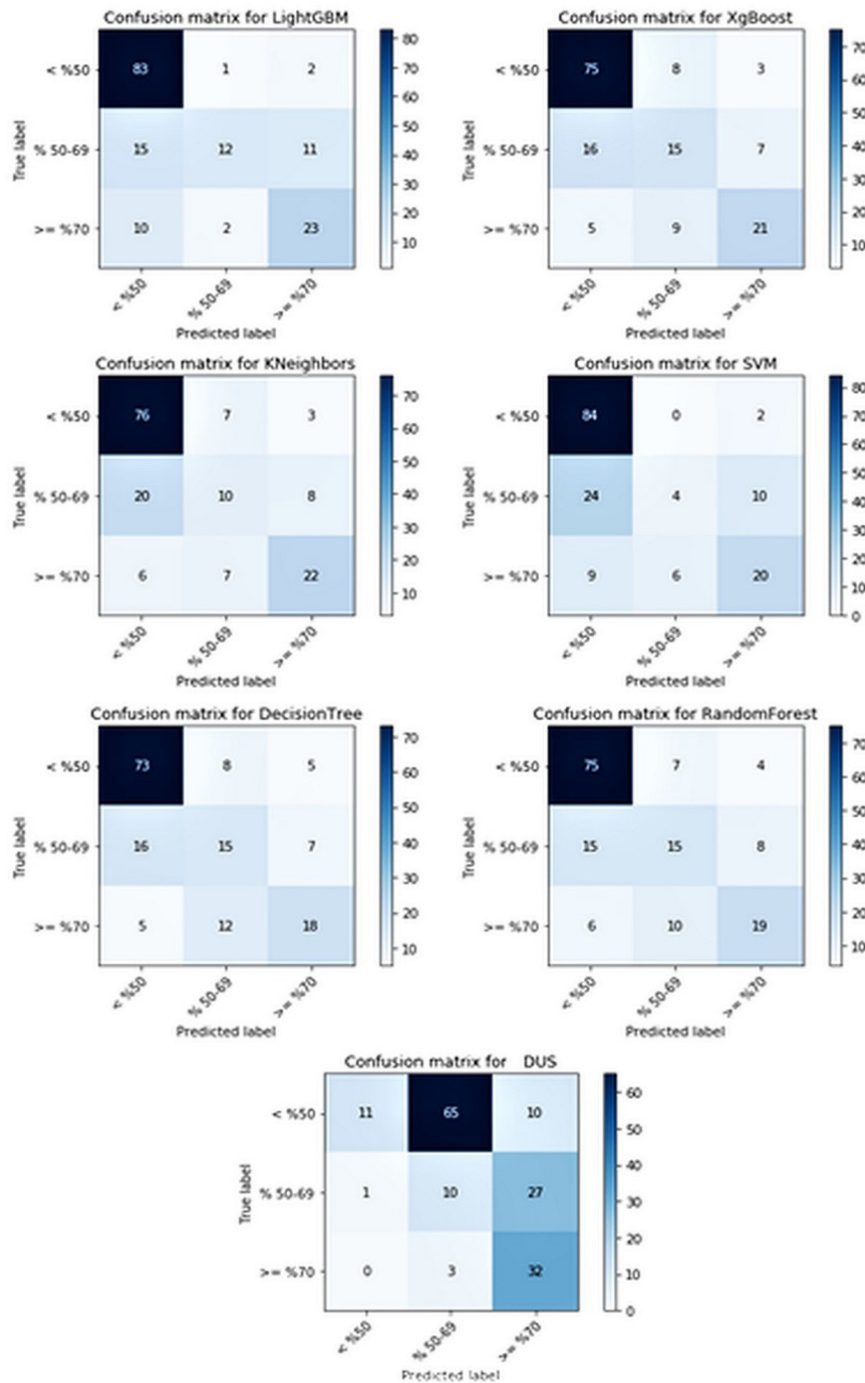


Figure 6. Confusion matrices of classifier algorithms; LightGBM, XgBoost, KNeighbors, Support Vector Machine (SVM), Decision Tree, and Random Forest, using internal carotid artery peak systolic velocity (ICA PSV)/common carotid artery peak systolic velocity (CCA PSV) ratio as the input

despite machine learning algorithms failed to successfully predict stenosis in our study, this could be simply due to lack of sufficient data. Future studies with wider datasets to train machine learning algorithms may produce more satisfactory results, that might even replace DUS criteria in this stenosis range. This could lead to integration of machine learning algorithms in ultrasound systems, which would provide unbiased clinical decisions.

DUS criteria predicted $\geq 70\%$ stenosis more successfully than all machine learning algorithms. Current guidelines recommend surgical or minimally invasive interventions such as carotid artery stenting, depending on the symptom status of patients with stenosis levels higher than $60\%-70\%$ [21, 22]. Therefore, we conclude that, as current DUS criteria are dependable for the detection of stenosis rates higher than $\geq 70\%$, with optimized and standardized equipment and

technique, this modality could be recommended as single preoperative diagnostic tool prior to intervention. Such diagnostic algorithm would prevent patients receiving unnecessary ionizing radiation and contrast media, as well as risks related to angiography procedure, shorten the diagnosis interval and hospitalization duration.

This study has several limitations. First, data utilized is retrospective. Second, study population is limited which might cause lower performance of classifier algorithms due to inadequate training. Our future perspective includes utilizing a multi-central big data analysis which would allow more accurate predictions.

In conclusion, DUS criteria can accurately detect ICA stenosis over 70%, when compared to machine learning algorithms, which might lead to utilization of this modality as sole diagnostic tool provided that equipment and technique is optimal. Concordance of DUS criteria with DSA is low for detecting stenosis rates under 70%, however, machine learning algorithms have substantially better performance in predicting DSA stenosis under 50%. Improved DUS criteria or wider training datasets for training machine learning algorithms in order to accurately detect 50-69% stenosis is warranted. Further studies with wider datasets would establish the value of the combined use of DUS criteria and machine learning algorithms in determining extracranial ICA stenosis, using velocity measurements, that might lead to alterations in diagnostic algorithm.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators; Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>
2. European Carotid Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
3. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
4. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med* 2010;31:251-257. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245336>
5. Hathout GM, Fink JR, El Saden SM, Grant EG. Sonographic NASCET index: a new doppler parameter for assessment of internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:68-75.
6. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340-346. <https://doi.org/10.1148/radiol.2292030516>
7. Eliasziw M, Rankin RN, Fox AJ, Haynes RB, Barnett HJ. Accuracy and prognostic consequences of ultrasonography in identifying severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 1995;26:1747-1752. <https://doi.org/10.1161/01.str.26.10.1747>
8. Ballard JL, Fleig K, De Lange M, Killeen JD. The diagnostic accuracy of duplex ultrasonography for evaluating carotid bifurcation. *Am J Surg* 1994;168:123-126. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(94\)80050-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(94)80050-2)
9. Howard G, Baker WH, Chambless LE, Howard VJ, Jones AM, Toole JF. An approach for the use of Doppler ultrasound as a screening tool for hemodynamically significant stenosis (despite heterogeneity of Doppler performance). A multicenter experience. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Investigators. *Stroke* 1996;27:1951-1957. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.11.1951>
10. Boyko M, Kalashyan H, Becher H, et al. Comparison of carotid Doppler ultrasound to other angiographic modalities in the measurement of carotid artery stenosis. *J Neuroimaging* 2018;28:683-687. <https://doi.org/10.1111/jon.12532>
11. Barlinn K, Rickmann H, Kitzler H, et al. Validation of multiparametric ultrasonography criteria with digital subtraction angiography in carotid artery disease: a prospective multicenter study. *Ultraschall Med* 2018;39:535-543. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119355>
12. Dean N, Lari H, Saqqur M, et al. Reliability of carotid doppler performed in a dedicated stroke prevention clinic. *Can J Neurol Sci* 2005;32:327-331. <https://doi.org/10.1017/s0317167100004212>
13. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJK, Wartolowska K, Beryy E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68650-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68650-9)
14. Gough MJ. Preprocedural imaging strategies in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2011;54:1215-1218. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.05.101>

15. Zou KH, Tuncali K, Silverman SG. Correlation and simple linear regression. *Radiology* 2003;227:617-622. <https://doi.org/10.1148/radiol.2273011499>
16. Carnicelli AP, Stone JJ, Doyle A, Chowdhry A, Gillespie DL, Chandra A. Predictive multivariate regression to increase the specificity of carotid duplex ultrasound for high-grade stenosis in asymptomatic patients. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1548-1555. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.02.010>
17. Hathout G, Nayak N, Abdulla A, Huang J. The revised sonographic NASCET Index: a new hemodynamic parameter for the assessment of internal carotid artery stenosis. *Ultraschall Med* 2015;36:362-368. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385070>
18. Polak A, Polak JF. Internal to common carotid artery peak systolic velocity ratios for predicting north american symptomatic carotid endarterectomy trial stenosis: derivation/validation study using a machine learning technique. *J Vasc Ultrasound* 2019;43:182-185. <https://doi.org/10.1177/1544316719874576>
19. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, et al. Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2011;53:53-59. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.07.045>
20. Beach KW, Leotta DF, Zierler RE. Carotid Doppler velocity measurements and anatomic stenosis: correlation is futile. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46:466-474. <https://doi.org/10.1177/1538574412452159>
21. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-584. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181fcb238>
22. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2011;124:489-532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820d8d78>

Ethics committee approval: Prior to the study, the Local Ethics Committee approval was obtained from University of Health Sciences Ankara Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital (date: 12 November 2018, issue number: 56/09). All procedures performed in the studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Authors' contributions

P.C., I.C. and O.E. conceived the idea. O.E. collected the data. M.A.A. performed the calculations, data analysis and created figures. P.C., M.A.A. and E.C. interpreted and discussed the results. E.C. and H.A.D. provided critical feedback. P.C. wrote the manuscript with input from all authors. All authors discussed the results, reviewed and commented on the manuscript.

Impact of the gestational week on red cell distribution width in newborns

Yenidoğanlarda gestasyon haftasının eritrosit dağılım genişliği üzerine etkisi

Özgül Bulut, Aysimin Akçakaya, Sertaç Arslanoğlu, Fahri Ovalı

Gönderilme tarihi:30.05.2021

Kabul tarihi:23.09.2021

Abstract

Purpose: Normal data for red cell distribution width (RDW) values in newborns are limited and inconsistent; these values have been interpreted according to adult values in most routine blood counts. The aim of this study is to evaluate the effects of the gestational week on red cell distribution width values in newborns.

Materials and methods: The demographic characteristics and complete blood cell count (CBC) values of the babies admitted to our Neonatal Intensive Care Unit between 2017-2019 were evaluated retrospectively. Newborns were categorized as full-term group (gestational weeks ≥ 37) or preterm group (gestational weeks < 37). The mean gestational age, birth weight, sex ratio, hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct) and mean corpuscular volume (MCV) values were recorded and RDW values were compared in both groups.

Results: The study population included 485 infants, comprising 250 full-term and 235 preterm babies. The mean gestational age of the full-term group was 38.5 ± 1.3 weeks, the mean birth weight was 3198 ± 478 g, with 7.2% small for gestational age (SGA) ($n=18$). The mean gestational age of the preterm group was 32.5 ± 3.4 weeks, the mean birth weight was 2015 ± 815 g, with 5.5% SGA ($n=13$). The mean RDW values (16.1 ± 1.5) in preterm babies were significantly higher than the RDW values (15.8 ± 1.3) of full-term babies ($p=0.011$). RDW values of SGA babies were higher in both groups, but there was no significant difference ($p>0.05$).

Conclusion: Red cell distribution width (RDW), an index of the differential diagnosis of neonatal hematologic diseases, has recently been found to be associated with inflammation. In our study, RDW values were statistically higher in preterm babies than in full-term babies. These findings may be useful in the differential diagnosis and prediction of neonatal diseases, together with other blood count parameters.

Key words: Gestational week, newborn, red cell distribution width.

Bulut O, Akçakaya A, Arslanoğlu S, Ovalı F. Impact of the gestational week on red cell distribution width in newborns. Pam Med J 2022;15:223-227.

Öz

Amaç: Yenidoğan bebeklerde Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değerleri ile ilgili normal veriler sınırlı ve tutarsızdır; bu değerler rutin kan sayımlarının çoğunda yetişkin değerlerine göre kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, yenidoğanlarda gestasyon haftasının RDW değeri üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde 2017-2019 yılları arasında yatan bebeklerin demografik özellikleri ve tam kan sayımı değerleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Bebekler gestasyon yaşına göre term (≥ 37 hafta) ve preterm (< 37 hafta) olarak gruplandırıldı. Her grupta gestasyon haftası, cinsiyet, doğum ağırlığı, hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri kayıt edildi ve RDW değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya gestasyonel yaşı ≥ 37 hafta ($n=250$) ve < 37 hafta ($n=235$) olmak üzere 485 bebek alındı. Olguların median gestasyonel yaşı 37 hafta, doğum ağırlığı 2837 gr idi. Preterm bebeklerde ortalama RDW değerleri ($16,1 \pm 1,5$) term bebeklere göre ($15,8 \pm 1,3$) anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,011$). Her iki grupta da SGA olan bebeklerin RDW değerleri yüksekti, fakat istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Eritrosit dağılım genişliği, hematolojik hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılan bir indeks olmasının yanında, son çalışmalarda inflamasyonu gösteren bir parametre olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Çalışmamızda preterm bebeklerin RDW değerleri term bebeklerin RDW değerlerine göre daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular yenidoğan hastalıklarının ayırıcı tanısında ve öngörüsünde diğer kan sayımı parametreleri ile birlikte yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Gestasyon haftası, yenidoğan, eritrosit dağılım genişliği.

Bulut Ö, Akçakaya A, Arslanoğlu S, Ovalı F. Yenidoğanlarda gestasyon haftasının eritrosit dağılım genişliği üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:223-227.

Özgül Bulut, M.D. Neonatologist, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul Medeniyet University Goztepe Prof Dr Suleyman Yalcin City Hospital, Kadıkoy/Istanbul, Turkey, e-mail: ozgulbulut@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0001-9939-7375>) (Corresponding Author)

Aysimin Akçakaya, M.D. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul Medeniyet University Goztepe Prof Dr Suleyman Yalcin City Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: aysiminakcakaya@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-2205-6721>)

Sertaç Arslanoğlu, Prof. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul Medeniyet University Goztepe Prof Dr Suleyman Yalcin City Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: sertacarslanoglu@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1636-9991>)

Fahri Ovalı, Prof. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul Medeniyet University Goztepe Prof Dr Suleyman Yalcin City Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: fahriovalı@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9717-313X>)

Introduction

Red cell distribution width (RDW) is a measure of erythrocyte size variation. Traditionally, RDW has been used for the differential diagnosis of anemia [1]. Recently, attention has been drawn toward the prognostic value of RDW in critically ill adults [2-4]. Further, elevated RDW is associated not only with outcome prediction in pediatric critical illness but also provides prognostic information comparable to the more complex Pediatric Index of Mortality (PIM)-2 score. Distinct RDW thresholds help in discriminating between low-risk and high-risk patients in the pediatric population [5]. A previous study has shown some clinical value of RDW measurements to predict disease severity in critically ill neonates [4]. However, reference intervals for hematologic laboratory parameters like RDW in neonates are different from those of the pediatric population. Further, RDW values have been reported to be different in neonates with fetal growth restriction (FGR) or prematurity, but there is insufficient evidence that these parameters directly alter the RDW values [6, 7]. Hence, this study aims to investigate the effects of the gestational week on RDW values in newborns.

Materials and methods

This retrospective study was performed in newborns admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) between 2017 and 2019. The study was approved by the hospital's ethics committee (2020/0091).

Any infant from birth to three days of age was included in the study. The following data were noted: gestational age, birth weight, sex, hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct) and mean corpuscular volume (MCV), RDW values. We excluded those neonates who had congenital diseases, malformations, genetic syndromes. Neonates born to mothers with moderate to severe anemia (Hb < 8 g/dL), maternal medications affecting the fetal hemopoietic system, significant antenatal bleeding, and positive family history in terms of hematologic diseases were also excluded. In addition, neonates with medical conditions such as hydrops fetalis, intrauterine transfusions, fetomaternal hemorrhage, sepsis, pulmonary hypertension, moderate/severe bronchopulmonary dysplasia and cyanotic congenital heart diseases were

excluded. Gestational age was calculated based on the first day of last menstrual period and the Ballard score. Infants with a birth weight less than the 10th percentile were classified as small for gestational age (SGA). Red cell parameters were measured on a fully automated blood cell counter (Mindray BC 6800 Haematology analyzer; China).

The study population was divided into 2 groups as per their gestational age. The full term group consisted of patients at 37 weeks and above of gestation, whereas the preterm group was below 37 weeks of gestational age. RDW values were compared in both groups.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA). Quantitative data were expressed as means \pm standard deviations, and categorical data were expressed as percentages. Pearson's chi-square test and the Student t-test were used to identify differences between the groups. The significance threshold was set to 0.05.

Results

A total of 485 neonates (273 male neonates and 212 female neonates) were included in the study. The mean gestational age, birth weight, Hb, Hct, MCV, and RDW of all newborns were 35.6 ± 3.98 weeks, 2623 ± 888 g, 17.4 ± 2.6 g/dl, $51.6 \pm 7.8\%$, 107 ± 8.95 fL, and 15.93 ± 1.42 respectively. The baseline characteristics of the neonates based on gestational age are shown in Table 1. Full-term group consisted of 250 neonates and the preterm group consisted of 235 neonates. No differences in the mean Hb (g/dL) and hematocrit (%) values were detected ($p > 0.05$). The mean corpuscular volume (fL) values showed significant differences between the groups ($p < 0.01$). The mean RDW values in the preterm group (16.1 ± 1.52) were significantly higher than in full-term group (15.8 ± 1.3) with a $p < 0.05$. A total of 31 neonates (6.4%) were SGA among the study population, with full-term group comprising a total of 18 SGA neonates, whereas the preterm group comprised a total of 13 SGA neonates. Table 2 depicts the comparison of RDW values among the AGA and SGA neonates in the study population as per the gestational age. The difference in RDW values was higher in the SGA group as compared

Table 1. Baseline data and outcome of neonates based on gestational age

	Full term infants	Preterm infants	<i>p</i>
	≥ 37 wk (n=250)	< 37 wk (n=235)	
Gestational age (weeks, mean±SD)	38.54±1.29	32.46±3.45	0.0001*
Birth weight (gram, mean±SD)	3198±478	2015±814	0.0001*
Male/female (n)	144/106	129/106	0.548
SGA (n)	18	13	0.453
Hemoglobin (g/dL) (mean±SD)	17.33±2.64	17.43±2.58	0.690
Hematocrit (%) (mean±SD)	51.39±7.87	51.78±7.72	0.586
MCV (fL) (mean±SD)	105.2±6.37	108.92±10.75	0.0001*
RDW (%) (mean±SD)	15.77±1.30	16.0±1.52	0.011*

MCV, mean corpuscular volume; RDW, red cell distribution width
SGA, small for gestational age; SD, standard deviation. **p*<0.05

Table 2. Mean RDW values as per SGA/AGA and gestational age

	AGA		SGA		<i>p</i>
	Neonates	Mean RDW±SD	Neonates	Mean RDW±SD	
≥ 37	232	15.77±1.3	18	15.79±1.28	0.938
<37	222	16.09±1.5	13	16.25±2.02	0.719
Total	454	15.93±1.4	31	15.98±1.62	0.826

AGA, appropriate for gestational age; RDW, red cell distribution width
SGA, small for gestational age; SD, standard deviation. **p*<0.05

with the AGA group but the difference was not statistically significant in both groups (*p*>0.05).

Discussion

Reference intervals of laboratory values during the neonatal period are different from those of adults and children and they change considerably with the prenatal condition, in particular, prematurity is a significant variable. Thus, specific ranges are important for neonatal monitoring and diagnosis, on the other hand, it is difficult to obtain samples from neonates because of ethical implications and for the paucity of available biological samples. Measures of RDW do not require extra samples and this parameter is routinely given with CBC since CBC itself is frequently required for clinical management.

In newborns, the normal values of RDW have been previously found higher than those of other children groups, but the normal values in preterm infants are lacking with few reports [8, 9]. In the present study, our results indicated that RDW values are different among gestational ages and gestational age affects the RDW values. The mean values of RDW were significantly higher in the preterm group than

in the full-term group. Studies are supporting these findings, Desai et al. [10] showed that the RDW values of the preterm infants were higher significantly than their term counterparts. Christensen et al. [7] confirmed that the gestational period affects RDW. RDW% mean (SD) values ranged from 17.86 (2.23) at 32-34 weeks of gestational age to 16.65 (1.81) at 37-42 weeks. Tonbul et al. [9] indicate that the normal range for RDW values at 32-34 weeks is higher than those at 35-36 gestational weeks and at 37-42 weeks of gestational age. RDW of all the neonates resulted however to be higher than RDW of children and adults comparing our results with literature [11]. From all these results, we think that unstable erythropoiesis and stress condition is reflected in the higher RDW values in preterm infants.

Desai et al. [10] reported that the RDW values of SGA neonates were found to be higher than their AGA neonates. The authors explained this by the fact that chronic fetal hypoxia caused by poor placental function leads to increased erythropoiesis in the SGA neonates. In our study, the RDW values of SGA neonates were higher than their AGA neonates in both groups, but the difference was not statistically significant. This

can be attributed to the small sample size in SGA infants.

In addition, RDW has been mainly used in the differential diagnosis of anemia but has been recently demonstrated to have a role in adult patients as a prognostic marker in different pathologies, mainly for cardiovascular diseases [11, 12]. In recent years, studies evaluating the relationship between RDW and morbidities and mortality in newborns have been performed [13-16]. A recent study has shown that patients with persistent pulmonary hypertension (PPHT) had a significant increase in RDW and that RDW could be an independent predictor of PPHT [14]. It has also been shown in a recent study that the elevated RDW value is associated with bronchopulmonary dysplasia in the preterm infants [15]. In our study, cases with sepsis, pulmonary hypertension, and moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia were not included in the study, so the relationship between RDW and these diseases was not evaluated. The results of our study may help for such studies on the diseases of newborns.

The present study has a few limitations. First, maternal iron status, which can affect the iron status of neonates, was not assessed. However, this factor is less likely to affect the study outcome, as the neonates born to moderately or severely anemic (Hb<8 g) mothers were excluded. This is in line with previous studies which showed that the iron status of pregnant women with mild anemia seemed to have no significant impact on the iron status of their neonates [17]. Another limitation was that the reticulocyte count was not calculated separately. Neonates are known to have physiological reticulocytosis, which could influence the RDW. However, in the present study, we studied all neonates in the early postnatal period, which is characterized by a high reticulocyte count.

In conclusion, during the newborn period, the normal range of RDW differs among newborns in terms of gestational age. Additionally, our results suggest that RDW values should be evaluated according to these specific results for diagnosis of newborn disease without respect to adult or child values. Because RDW in neonates is elevated as compared with that in adults and reflects significant variability in the size of the RBCs. If these are taken into consideration, our

study could be useful as a baseline of RDW values in newborns. Future prospective studies with more newborns are needed on this issue.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Qurtom HA, Al Saleh QA, Lubani MM, et al. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anaemia in children. *Eur J Pediatr* 1989;148:745-748. <https://doi.org/10.1007/BF00443100>
2. Ku NS, Kim HW, Oh HJ, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Shock* 2012;38:123-127. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31825e2a85>
3. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.067>
4. Meynaar IA, Knook AHM, Coolen S, et al. Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. *Neth J Med* 2013;71:488-493.
5. Ramby AL, Goodman DM, Wald EL, Weiss SL. Red blood cell distribution width as a pragmatic marker for outcome in pediatric critical illness. *PLoS One* 2015;10:e0129258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129258>
6. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, et al. The red cell distribution width (RDW): value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. *Hematology* 2014;19:365-369. <https://doi.org/10.1179/1607845413Y.0000000141>
7. Christensen RD, Yaish HM, Henry E, Bennett ST. Red blood cell distribution width: reference intervals for neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:883-888. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.938044>
8. Ozyürek E, Cetintaş S, Ceylan T, et al. Complete blood count parameters for healthy, small-for-gestational-age, full-term newborns. *Clin Lab Haematol* 2006;28:97-104. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00767.x>
9. Tonbul A, Tayman C, Catal F, Kara S, Tatli MM. Red cell distribution width (RDW) in the newborn: normative data. *J Clin Lab Anal* 2011;25:422-425. <https://doi.org/10.1002/jcla.20496>
10. Desai SA, Martin SL, Nanavati RN, et al. Red cell distribution width (RDW): normative data in Indian neonates. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41:119-121. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001164>
11. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med* 2011;50:635-641. <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.831>

12. Hong N, Oh J, Kang SM, et al. Red blood cell distribution width predicts early mortality in patients with acute dyspnea. *Clin Chim Acta* 2012;413:992-997. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.02.024>
13. Ellahony DM, El Mekkawy MS, Farag MM. A Study of red cell distribution width in neonatal sepsis. *Pediatr Emerg Care* 2020;36:378-383. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001319>
14. Sagheb S, Sepidarkish M, Mohseni SO, Movahedian A, Mosayebi Z. Red cell distribution width as a predictor of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol* 2017;34:1442-1446. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604246>
15. Dogan P. The role of red cell distribution width as a predictor of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Haydarpasa Numune Med J* 2020;60:41-45. <https://doi.org/10.14744/hnhj.2019.53824>
16. Martin SL, Desai S, Nanavati R, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1925-1930. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1421932>
17. Paiva AdeA, Rondó PHC, Pagliusi RA, Latorre MdoRDO, Cardoso MAA, Gondim SSR. Relationship between the iron status of pregnant women and their newborns. *Rev Saude Publica* 2007;41:321-327. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102007000300001>

Ethics committee approval: Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Ethics Committee (approval date: 05.02.2020 and number: 2020/0091).

Authorship contributions

Study Design: Ö.B.;

Data Collection: Ö.B., A.A.;

Analysis: Ö.B., A.A.;

Writing: Ö.B.;

Approval: S. A., F.O.

Antibiyotik kullanımı ve altta yatan hastalıklar çoklu ilaca dirençli toplum kökenli pnömoni riskini ve mortaliteyi artırıyor mu?

Do antibiotic use and underlying diseases increase the risk and mortality of multidrug-resistant community-acquired pneumonia?

Duygu Mert, Hasan Öksüzoğlu, Gülşen İskender, Göknur Yapar Toros, Ayla Yenigün, Mustafa Ertek

Gönderilme tarihi:08.07.2021

Kabul tarihi:20.10.2021

Öz

Amaç: Akciğer parankiminin enfeksiyonu olan pnömoniler, toplum kökenli pnömoni (TKP) ve hastane kökenli pnömoni olarak iki gruba ayrılmaktadır. TKP oldukça sık görülür ve mortal seyredebilir. Sağlık Hizmeti İlişkili Pnömoni (SHİP), son üç ay içinde antibiyotik kullanımı ya da hastaneye yatışı olan ve nazogastrik sonda ile beslenen hastalarda gelişen pnömoniler olarak tanımlanmıştır. Son yapılan çalışmalarda, SHİP yerine çok ilaca dirençli TKP terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada TKP ve çok ilaca dirençli TKP hastalarının yatışlarının ilk günü alınan laboratuvar sonuçları, etken bakteriyel patojenleri ve fatalite oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne 01/09/2018-20/03/2020 tarihleri arasında yatırılan TKP ve çok ilaca dirençli TKP hastaları alınmıştır.

Bulgular: TKP 129 hasta ve çok ilaca dirençli TKP 64 hasta incelenmiştir. Çok ilaca dirençli TKP grubunda %96,9 (62) hastada, TKP grubunda %79,8 (103) hastada altta yatan hastalık bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,003$). Çok ilaca dirençli TKP grubunda %79,7 (51) hasta, TKP grubunda ise %19,4 (25) hasta son üç ay içinde antibiyotik kullanmıştır. Çok ilaca dirençli TKP grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).

Sonuç: Altta yatan hastalık ve son üç ay içinde antibiyotik kullanımı çok ilaca dirençli TKP gelişme riskini artırmaktadır. Bu hasta grubunda mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çok ilaca dirençli TKP sorunuyla daha az karşılaşmak için pratik hekimlik uygulamalarında akılcı antibiyotik kullanım kurallarına özen gösterilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: TKP, çok ilaca dirençli TKP, mortalite.

Mert D, Öksüzoğlu H, İskender G, Yapar Toros G, Yenigün A, Ertek M. Antibiyotik kullanımı ve altta yatan yatan hastalıklar çoklu ilaca dirençli toplum kökenli pnömoni riskini ve mortaliteyi artırıyor mu? Pam Tıp Derg 2022;15:229-237.

Abstract

Purpose: Pneumonias, which are infections of the lung parenchyma, are divided into two groups as community acquired pneumonia (CAP) and hospital acquired pneumonia. CAP is very common and CAP can be mortal. Healthcare-Associated Pneumonia (HAP) is defined as pneumonia that develops in patients who have used antibiotic or hospitalization in the past three months and who are fed by a nasogastric tube. In recent studies, the term multidrug-resistant CAP has been used instead of HAP. In this study, it was aimed to compare the laboratory results, causative bacterial pathogens and fatality rates of CAP and multidrug-resistant CAP patients on the first day of hospitalization.

Material and method: Patients with CAP and multi-drug-resistant CAP who were admitted to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic between 09/01/2018-03/20/2020 were recruited.

Results: 129 patients with CAP and 64 patients with multidrug-resistant CAP were studied. Underlying disease was found in 96.9% (62) patients in the multidrug-resistant CAP group and in 79.8% (103) patients in the CAP group. A significant difference was found between the two groups ($p=0.003$). 79.7% (51) patients in the

Duygu Mert, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: drduygumert@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6810-2199>) (Sorumlu Yazar)

Hasan Öksüzoğlu, Arş. Gör. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: hasanoksuzoglu29@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9627-8765>)

Gülşen İskender, Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: golshan1669@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-7619-1366>)

Göknur Yapar Toros, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: goknuryapar06@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-8256-0666>)

Ayla Yenigün, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye, e-posta: aylaveda@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-7519-313X>)

Mustafa Ertek, Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: ertekmustafa@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9397-8432>)

multidrug-resistant CAP group and 19.4% (25) patients in the CAP group used antibiotics in the last three months. It was found to be significantly higher in the multidrug-resistant CAP group ($p=0.000$).

Conclusion: The underlying disease and the use of antibiotics in the last three months increase the risk of developing multidrug-resistant CAP. Mortality rate was found to be higher in this patient group. In order to encounter less multidrug-resistant CAP problem, it is necessary to pay attention to the rules of rational use of antibiotics in medical practice.

Key words: CAP, multidrug-resistant CAP, mortality.

Mert D, Oksuzoglu H, Iskender G, Yapar Toros G, Yenigün A, Ertek M. Do antibiotic use and underlying diseases increase the risk and mortality of multidrug-resistant community-acquired pneumonia? Pam Med J 2022;15:229-237.

Giriş

Akciğer parankiminin enfeksiyonu olan pnömoniler, toplum kökenli pnömoni (TKP) ve hastane kökenli pnömoni olarak iki gruba ayrılmaktadır [1].

Toplumdan edinilen pnömoniler TKP olarak adlandırılır [2]. Sık görülen ve fatal seyredabilen bir hastalıktır [2]. Yaşlı ve ek hastalıkları olan kişilerde önemli oranda morbidite ve ölüme neden olur [3].

Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır [4]. TKP'de en sık etken patojen *Streptococcus pneumoniae*'dir [5].

Sağlık Hizmeti İlişkili Pnömoni (SHİP), son üç ay içinde antibiyotik kullanımı ya da hastaneye yatışı olan ve nazogastrik sonda ile beslenen hastalarda gelişen pnömoni olarak tanımlanmıştır [6]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda saptanan risk faktörlerinin bir kısmı sağlık hizmeti ile ilişkili olmadığı için SHİP yerine çok ilaca dirençli TKP terimi kullanılmaya başlanmıştır [7]. Çok ilaca dirençli TKP etkenleri arasında *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi dirençli bakteriler yer almaktadır [8].

Bu çalışmada TKP ve çok ilaca dirençli TKP hastalarının yatışlarının ilk günü alınan laboratuvar sonuçları, etken bakteriyel patojenleri ve mortalite oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Kesitsel bu çalışmada veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

01/09/2018-20/03/2020 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne yatırılan hasta dosyalarında belirtilen TKP ve çok ilaca dirençli TKP tanısı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Önceden hazırlanmış bir forma hastaların demografik verileri ve diğer bilgileri kayıt edilmiştir. Formda hastanın adı-soyadı, cinsiyeti, hastanın yaşı, TKP/çok ilaca dirençli TKP, altta yatan hastalık (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, hematolojik malignite, solid organ tümörü, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı), beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, LDH, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatinin, kan üre azotu, C-reaktif protein, prokalsitonin, CURB-65 değeri, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, akciğer grafisindeki görüntü, balgam kültüründe üreme, üreyen etkenin adı, üreyen etkenin duyarlılığı, kan kültüründe üreme, üreyen etkenin adı, üreyen etkenin duyarlılığı, başlanan tedavinin adı ve mortalite ile ilgili bilgiler kayıt edilmiştir.

On sekiz yaş ve üzerinde, pnömonisi olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

On sekiz yaşın altında olan hastalar, gebe hastalar ve pnömonisi olmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılım için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. İki bağımsız grup arası sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler süreklilik düzeltmeli Ki-Kare Testi ile karşılaştırılmıştır.

Pnömoni gruplarını etkileyen faktörlerin belirlenmesinde Binary (ikili) Lojistik Regresyon: Backward LR modeli kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya, TKP grubunda 129 hasta ve çok ilaca dirençli TKP grubunda 64 hasta olmak üzere toplam 193 kişi alınmıştır. TKP grubunda %41,9 (54) kadın, %58,1 (75) erkek ve çok ilaca dirençli TKP grubunda %39,1 (25) kadın,

%60,9 (39) erkek hasta yer almıştır. Altta yatan hastalık %85,5 (165) hastada saptanmıştır. TKP grubunda en sık altta yatan hastalık %34,9 (45) hipertansiyon, çok ilaca dirençli TKP grubunda %64,1 (41) solid organ tümörü olmuştur. TKP grubunda %19,4 (25) hasta, çok ilaca dirençli TKP grubunda %79,7 (51) hasta son üç ay içinde antibiyotik kullanmıştır. TKP grubunda %78,4 (101) hastanın, çok ilaca dirençli TKP grubunda %64,1 (41) hastanın akciğer grafisinde tek taraflı lobar konsolidasyon saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalara ait bilgilerin dağılımı

Değişken	Toplum kökenli pnömoni (n=129) n (%)	Çok ilaca dirençli TKP (n=64) n (%)	Toplam (N=193) n (%)
Cinsiyet			
Kadın	54 (41,9)	25 (39,1)	79 (40,9)
Erkek	75 (58,1)	39 (60,9)	114 (59,1)
Altta yatan hastalık varlığı	103 (79,8)	62 (96,9)	165 (85,5)
Altta yatan hastalık*			
Diabetes mellitus	39 (30,2)	30 (46,9)	69 (35,8)
Solid organ tümörü	25 (19,4)	41 (64,1)	66 (34,2)
Hipertansiyon	45 (34,9)	18 (28,1)	63 (32,6)
Kalp hastalığı	24 (18,6)	9 (14,1)	33 (17,1)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	22 (17,1)	10 (15,6)	32 (16,6)
Hematolojik malignite	5 (3,9)	20 (31,3)	25 (13,0)
Serebrovasküler hastalık	17 (13,2)	2 (3,1)	19 (9,8)
Kronik böbrek hastalığı	4 (3,1)	1 (1,6)	5 (2,6)
Komorbid hastalık sayısı			
1	47 (45,6)	27 (43,5)	74 (44,8)
2	34 (33,0)	20 (32,3)	54 (32,7)
3	16 (15,6)	10 (16,1)	26 (15,8)
4	6 (5,8)	5 (8,1)	11 (6,7)
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	25 (19,4)	51 (79,7)	76 (39,4)
Akciğer grafisindeki görüntü			
Bilateral lobar konsolidasyon	27 (20,8)	33 (35,9)	50 (25,9)
Tek taraflı lobar konsolidasyon	101 (78,4)	41 (64,1)	142 (73,6)
Bilateral interstisyel tutulum	1 (0,8)	-	1 (0,5)

*Bir hastada birden fazla altta yatan hastalık belirtilmiştir
Yüzdeler her satır için toplam örnek sayısına göre hesaplanmıştır
TKP: Toplum kökenli pnömoni

TKP grubunda %3,1 (4) hastanın, çok ilaca dirençli TKP grubunda %7,8 (5) hastanın balgam kültüründe üreme olmuştur. TKP grubunda %14 (18) hastanın ve çok ilaca dirençli TKP grubunda %14,1 (9) hastanın kan kültürlerinde üreme olmuştur (Tablo 2).

Çok ilaca dirençli TKP grubunda en fazla üreme balgam kültürlerinde olurken TKP grubunda ise kan kültürlerinde olmuştur (Tablo 3).

Tablo 2. Hastaların kültür sonuçları ve tedavileri

Değişken (N=193)	Toplum kökenli pnömoni (n=129)	Çok ilaca dirençli TKP (n=64)	Toplam (N=193)
	n (%)	n (%)	n (%)
Balgam kültüründe üreme	4 (3,1)	5 (7,8)	9 (4,7)
Kan kültüründe üreme	18 (14,0)	9 (14,1)	27 (14,0)
Başlanan tedavi			
Seftriakson+klaritromisin	48 (37,2)	9 (13,9)	57 (29,5)
Seftriakson	45 (34,8)	1 (1,6)	46 (23,8)
Piperasilin-tazobaktam	8 (6,1)	34 (52,9)	42 (21,8)
Moksifloksasin	13 (10,1)	-	13 (6,7)
Levofloksasin	5 (3,8)	3 (4,7)	8 (4,1)
Piperasilin-tazobaktam+ klaritromisin	2 (1,6)	3 (4,7)	5 (2,6)
Sefepim+moksifloksasin	1 (0,8)	4 (6,3)	5 (2,6)
Sefoperazon-sulbaktam	-	4 (6,3)	4 (2,1)
Seftazidim+klaritromisin	2 (1,6)	1 (1,6)	3 (1,6)
Piperasilin-tazobaktam+levofloksasin	2 (1,6)	1 (1,6)	3 (1,6)
Piperasilin-tazobaktam+linezolid	1 (0,8)	2 (3,2)	3 (1,6)
Ampisilin-sulbaktam	1 (0,8)	1 (1,6)	2 (1,0)
Linezolid	-	1 (1,6)	1 (0,5)
Sefepim+linezolid	1 (0,8)	-	1 (0,5)
Son durum			
Mortalite	8 (6,2)	4 (6,2)	12 (6,2)
Sağ	121 (93,8)	60 (93,8)	181 (93,8)

TKP: Toplum kökenli pnömoni

TKP grubunda %37,2 (48) hastada seftriakson+klaritromisin antibiyotik kombinasyonu, çok ilaca dirençli TKP grubunda %52,9 (34) hastada piperasilin-tazobaktam antibiyotiği en fazla kullanılmıştır (Tablo 2).

TKP grubunda hastaların yaş ortalaması 70,0 (19,0-102,0) yıl, çok ilaca dirençli TKP grubunda hastaların yaş ortalaması 64,0 (22,0-91,0) yıldır. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,013$) (Tablo 4). Çok ilaca dirençli TKP grubunda %96,9 (62) hastada, TKP grubunda %79,8 (103) hastada altta yatan hastalık görülmüştür. İki grup altta yatan hastalıklar açısından karşılaştırıldığında çok ilaca dirençli TKP grubunda anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p=0,003$) (Tablo 4).

Çok ilaca dirençli TKP grubunda %79,7 (51) hastanın, TKP grubunda %19,4 (25) hastanın son üç ay içinde antibiyotik kullandığı tespit edilmiştir. İki grup son üç ay içinde antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldığında çok ilaca dirençli TKP grubunda anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ($p=0,000$) (Tablo 4).

Pnömoni grupları baz alınarak yapılan lojistik regresyon analizinde; altta yatan hastalık varlığı çok ilaca dirençli TKP riskini artıran önemli bir faktördür ($p=0,016$). Altta yatan hastalık çok ilaca dirençli TKP riskini 8,1 kat artırmıştır (OR=8,1; %95 GA:1,5-44,4). Son üç ay içinde antibiyotik kullanımı çok ilaca dirençli TKP pnömoni riskini artırmaktadır (OR=15,4; %95 GA:6,9-34,2). Son üç ay içinde antibiyotik kullanımı çok ilaca dirençli TKP riskini 15,4 kat artırmıştır (OR=15,4; %95 GA:6,9-34,2) (Tablo 5).

Tablo 3. Pnömoni türüne göre üreyen etkenlerin dağılımı

	Toplum kökenli pnömoni (n=129)	Çok ilaca dirençli TKP (n=64)	Toplam (N=193)
Üreyen etkenler	n (%)	n (%)	n (%)
Balgam kültüründe üreyen etkenin adı			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (25,0)	2 (40,0)	3 (33,3)
<i>Escherichia coli</i>	1 (25,0)	2 (40,0)	3 (33,3)
MSSA	1 (25,0)	-	1 (11,1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (25,0)	-	1 (11,1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1 (20,0)	1 (11,1)
Etkenin duyarlılığı			
Duyarlı	4 (100,0)	4 (80,0)	8 (88,9)
ESBL pozitifliği	-	1 (20,0)	1 (11,1)
Kan kültüründe üreyen etkenin adı			
<i>Staphylococcus hominis</i>	6 (33,3)	2 (22,2)	8 (29,7)
MSKNS	3 (16,5)	2 (22,2)	5 (18,5)
<i>S. pneumoniae</i>	2 (11,0)	-	2 (7,4)
MRSA	1 (5,6)	1 (11,1)	2 (7,4)
<i>E. coli</i>	-	2 (22,2)	2 (7,4)
<i>Streptococcus</i> spp.	1 (5,6)	-	1 (3,7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	1(11,1)	1(3,7)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (5,6)	-	1 (3,7)
<i>Salmonella</i> spp.	1 (5,6)	-	1 (3,7)
<i>Corynebacterium</i> spp.	1 (5,6)	-	1 (3,7)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (5,6)	-	1 (3,7)
MSSA	1 (5,6)	-	1 (3,7)
MRKNS	-	1 (11,1)	1 (3,7)
Etkenin duyarlılığı			
Duyarlı	14 (77,7)	4 (44,4)	18 (66,7)
MDR	3 (16,7)	2 (22,2)	5 (18,5)
VSE	1 (5,6)	1 (11,1)	2 (7,4)
ESBL pozitifliği	-	2 (22,2)	2 (7,4)

TKP: Toplum kökenli pnömoni

MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*

ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*

MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok

MDR: Çok ilaca dirençli, VSE: Vankomisine duyarlı enterokok

Tablo 4. Pnömoni gruplarına göre laboratuvar parametrelerinin ilişkilerinin incelenmesi

Değişken (N=193)	Toplum kökenli pnömoni (n=129)	Çok ilaca dirençli TKP (n=64)	İstatistiksel analiz olasılık
Cinsiyet			
Kadın	54 (%41,9)	25 (%39,1)	$p=0,710$
Erkek	75 (%85,1)	39 (%60,9)	
Yaş (yıl)	70,0 (19,0-102,0)	64,0 (22,0-91,0)	$p=0,013$
Altta yatan hastalık varlığı	103 (%79,8)	62 (%96,9)	$p=0,003$
Komorbid hastalık sayısı	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-4,0)	$p=0,688$
Beyaz kan hücre sayısı (/mm³)	11000,0 (1830,0-41930,0)	10860,0 (700,0-41700,0)	$p=0,804$
Nötrofil sayısı (/mm³)	8750,0 (550,0-40810,0)	8490,0 (390,0-32700,0)	$p=0,526$
Lenfosit sayısı (/mm³)	1150,0 (190,0-4390,0)	950,0 (80,0-9340,0)	$p=0,364$
Trombosit sayısı (/mm³)	222 bin (70 bin-823 bin)	246 bin (54 bin-736 bin)	$p=0,262$
LDH (U/L)	240,0 (110,0-1286,0)	242,0 (121,0-1822,0)	$p=0,203$
ALT (U/L)	18,0 (4,0-183,0)	19,5 (7,0-175,0)	$p=0,286$
AST (U/L)	24,0 (8,0-267,0)	22,5 (10,0-203,0)	$p=0,227$
Kreatinin (mg/dL)	0,9 (0,2-3,0)	0,8 (0,3-13,0)	$p=0,075$
BUN (mg/dL)	21,0 (7,0-79,0)	19,5 (0,5-75,0)	$p=0,019$
CRP (mg/L)	132,0 (2,0-481,0)	155,5 (3,6-521,0)	$p=0,209$
Prokalsitonin (µg/L)	0,2 (0,0-60,0)	0,2 (0,0-75,0)	$p=0,703$
CURB-65	1,0 (0,0-4,0)	1,0 (0,0-3,0)	$p=0,586$
Son üç ayda antibiyotik Kullanımı	25 (%19,4)	51 (%79,7)	$p=0,000$
Balgam kültüründe üreme	4 (%3,1)	5 (%7,8)	$p=0,144$
Kan kültüründe üreme	18 (%14,0)	9 (%14,1)	$p=0,984$
Mortalite	8 (%6,2)	4 (%6,3)	$p=0,990$

LDH: Laktat dehidrogenaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein
 $p<0,05$ anlamlı

Tablo 5. Pnömoni grupları baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	Standart hata	p	OR	%95 güven aralığı (OR)	
					Alt	Üst
Sabit	-1,338	0,975	0,170	0,262		
Alt hastalık^A	2,095	0,866	0,016	8,127	1,488	44,385
Son üç ayda antibiyotik kullanımı^B	2,734	0,407	0,000	15,402	6,933	34,215

^A ve ^B: Referans kategori; Yok CCR= %81,9 $\chi^2_{(8)} = 2,841$; $p=0,944$
 $p<0,05$ anlamlı

Tartışma

Erişkin hastalarda TKP sıklığı yılda 1000 kişiye karşılık yaklaşık 16 olgu olduğu düşünülmektedir [9]. Ağır olup hastaneye yatırılması gereken TKP olgularında ölüm insidansı artmaktadır [10].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, birçok hastanın SHİP'ye neden olan çok ilaca dirençli bakteriler için risk grubunda yer almadığı ve bu nedenle kimlerin bu enfeksiyonlara yakalanacağına iyi bir göstergesi olmadığı görülmüştür [11]. Bu nedenle SHİP yerine çok ilaca dirençli TKP terimi kullanılmaya başlanmıştır [7].

Yaş arttıkça TKP görülme insidansı artmaktadır [9]. Bu çalışmada da TKP grubunda yaş ortalaması 70 yıl ve çok ilaca dirençli TKP grubunda yaş ortalaması 64 yıldır.

Çok ilaca dirençli TKP için risk faktörleri; uzun süre bakımevinde kalmak, ev içinde parenteral tedavinin yapılması, yatak yarasının bakım ve tedavisinin evde yapılması, son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezinde tedavi olmak, son 90 gün içinde hastanede iki gün ve daha fazla süre yatmak ve ev içindeki aile bireylerinde dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların bulunmasıdır [8]. Bu risk faktörleri göz önüne alındığında çok ilaca dirençli TKP grubunda hastaların eşlik eden hastalıklarının daha fazla olması gerekmektedir. Bu çalışmada da çok ilaca dirençli TKP grubundaki hastalarda altta yatan hastalık daha fazla bulunmuştur. TKP grubunda %79,8 (103) hasta da, çok ilaca dirençli TKP grubunda %96,9 (62) hastada altta yatan hastalık saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında çok ilaca dirençli TKP grubundaki hastalarda anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ($p=0,003$).

TKP grubunda %19,4 (25) hasta, çok ilaca dirençli TKP grubunda %79,7 (51) hasta son üç ay içinde antibiyotik kullanmıştır. Çok ilaca dirençli TKP grubunda son üç ay içinde antibiyotik kullanımı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Yapılan bir çalışmada, 17.435 TKP vakası etken patojenler açısından incelenmiş, sadece %7,6 vakada bir etken patojen saptanmıştır [12]. TKP tanısı konan 2259 hasta değerlendirilmiş ve %62 vakada etken patojen tespit edilememiştir [13]. En sık bakteriyel patojen %5 oranı ile

Streptococcus pneumoniae olmuştur [13]. Yapılan başka bir çalışmada TKP vakalarında *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık etkenlerdir [14].

Çok ilaca dirençli TKP tanısı konan 988 hastanın incelendiği bir çalışmada en sık bakteriyel patojenler %26,5 metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), %25,3 *P. aeruginosa* ve %21,1 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olmuştur [15]. Yapılan başka bir çalışmada çok ilaca dirençli TKP tanısı konan 431 vakanın %30,6'sında MRSA, %25,5'inde *P. aeruginosa* saptanmıştır [16]. Başka bir çalışmada da çok ilaca dirençli TKP olgularında %30,8 *P. aeruginosa*, %20,5 *Acinetobacter baumannii* ve %12,8 MRSA en sık etkenlerdir [17]. Bu çalışmada TKP grubunda %3,1 (4) hastanın balgam kültüründe üreme olmuştur. *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, MSSA ve *S. pneumoniae* izole edilmiştir. Çok ilaca dirençli TKP grubunda %7,8 (5) hastanın balgam kültüründe üreme olup iki hastadan *P. aeruginosa*, iki hastadan *E. coli* ve bir hastadan *A. baumannii* izole edilmiştir. TKP grubunda %14 (18) hastanın, çok ilaca dirençli TKP grubunda %14,1 (9) hastanın kan kültürlerinde üreme olmuştur. TKP grubunda kan kültürlerinden en sık izole edilen *Staphylococcus hominis* olup bunu sırasıyla metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS), *S. pneumoniae* ve *Streptococcus* spp. izlemiştir. Çok ilaca dirençli TKP grubunda hastaların kan kültürlerinde en sık *S. hominis*, MSKNS ve *E. coli* üremiştir.

Çok ilaca dirençli TKP grubunda hem balgam hem de kan kültürlerinde üreyen patojenler daha dirençli bulunmuştur (Tablo 3).

Yapılan bir çalışmada, bakterilere bağlı gelişen pnömonilerde CRP değerinin 40 mg/L'nin üzerinde olması %70 duyarlılığa ve %90 özgüllüğe sahiptir [18]. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan 364 hastanın incelendiği bir çalışmada CRP değerinin %73 duyarlılık ve %65 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir [19]. Başka bir çalışmada, pnömokokal pnömonisi olan hastaların ortalama CRP değeri 178 mg/L bulunmuştur [20]. Bakteriyel pnömoni tanısının konmasında CRP değerinin prokalsitoninden daha az duyarlı olduğu tespit edilmiştir [21]. Bu çalışmada da, TKP grubunda hastaların hastaneye yatışının ilk günü ortalama beyaz kan hücre sayısı:11000/mm³, prokalsitonin:0,2 µg/L ve CRP:132 mg/L'dir. Çok ilaca dirençli TKP grubunda hastaların ortalama beyaz kan

hücre sayısı:10860/mm³, prokalsitonin:0,2 µg/L ve CRP:155,5 mg/L'dir. Her iki grup arasında hastaneye yatışın ilk günü alınan laboratuvar sonuçları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4).

TKP grubunda %6,2 (8) hasta ve çok ilaca dirençli TKP grubunda %6,3 (4) hasta ex olmuştur. Mortalite açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çok ilaca dirençli TKP grubunda hastaların mortalite oranı diğer gruptan hafif yüksek saptanmıştır. Bu durum çok ilaca dirençli TKP grubunda hastaların altta yatan hastalıklarının ağır olmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak, altta yatan hastalıklar ve son üç ay içinde antibiyotik kullanımı çok ilaca dirençli TKP gelişme riskini artırmaktadır. Bu risk faktörleri nedeniyle hastalardan daha dirençli patojenler izole edilmiştir. Çok ilaca dirençli TKP grubunda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur. Hastaneye yatırılan hastalarda TKP ve çok ilaca dirençli TKP ayırımını yapabilmek için ayrıntılı anamnez alınmalı ve uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Çok ilaca dirençli TKP sorunuyla daha az karşılaşmak için pratik hekimlik uygulamalarında akılcı antibiyotik kullanım kurallarına özen gösterilmesi gerekmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Hastanenin otomasyon sistemindeki değişiklik nedeniyle Eylül 2018 öncesi hastaların verilerine ulaşılamamıştır. Bu nedenle çalışmaya alınan hasta ve balgamda üreyen etken patojen sayısı düşük bulunmuştur. Yatan hastalardan bronkoalveolar lavaj veya derin trakeal aspirat örneği alınamamıştır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-1754. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>

3. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15021-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15021-0)
4. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016;62:817-823. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1214>
5. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619-1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885>
6. American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>
7. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu 2018:1-16. Erişim adresi:file:///C:/Users/user/Downloads/223201815353-TTJHGPUzlaşımRaporu21MART2018%20pdf. Erişim tarihi 21 Mart, 2018
8. Restrepo MI, Anzueto A. The role of gram-negative bacteria in healthcare-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:61-66. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119810>
9. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J* 2005;12:139-142. <https://doi.org/10.1155/2005/672501>
10. Medicare.gov—Hospital Compare. Available at: <https://www.medicare.gov/hospital-compare/search.html>. Accessed April 19, 2016
11. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58:330-339. <https://doi.org/10.1093/cid/cit734>
12. Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011;52:296-304. <https://doi.org/10.1093/cid/cir045>
13. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia are quiring hospitalization among u.s. adults. *N Engl J Med* 2015;373:415-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>
14. Carratalà J, Mykietiuk A, FernándezSabé N, et al. Health care-associated pneumonia are quiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1393-1399. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1393>
15. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854-3862. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3854>

16. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Healthcare-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3568-3573. <https://doi.org/10.1128/AAC.00851-07>
17. Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Başoğlu ÖK, et al. The comparison of patients with hospitalized health-care-associated pneumonia to community-acquired pneumonia. *Tuberculosis and Thorax Journal* 2011;59:348-354. <https://doi.org/10.5578/tt.2359>
18. Flanders SA, Stein J, Shochat G, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116:529-535. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.023>
19. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, et al. A etiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:547-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2099637/pdf/bjpg57-547.pdf>. Accessed July, 2007
20. Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125:1335-1342. <https://doi.org/10.1378/chest.125.4.1335>
21. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469-472. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0047-8>

Etik kurul onayı: Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/11/2020 tarih, 2020-11/891 karar numarası ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. D.M. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini H.Ö., G.İ., G.Y.T. ve A.Y. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü D.M. tarafından yazılmış, M.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Koroner arter hastalığı olanlarda medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumun değerlendirilmesi

Evaluation of adherence to medical treatment and lifestyle changes at coronary artery disease

İpek Büber, Cihan İlyas Sevgican

Gönderilme tarihi:04.01.2022

Kabul tarihi:11.01.2022

Öz

Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH) için sekonder korumada medikal tedavi (MT) yaşam tarzı değişikliklerine (YTD) uyum hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Bu çalışmada KAH hastalarında MT ve YTD'ye uyumu etkileyen parametrelerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: En az bir yıl önce farklı sebeplerle koroner anjiyografi yapılarak KAH tanısı almış ardışık 396 hastaya uyumu değerlendirmek üzere standardize edilmiş anket uygulanmıştır.

Bulgular: Hastaların %20,9'u (n=83) YTD'ye uyumsuz, %42,4'ü (n=168) orta derecede uyumlu, %36,6'sı (n=145) uyumlu saptanmıştır. %81,1'i ise (n=321) MT'ye tam uyumlu saptanmıştır. Erkek cinsiyet (RA:1,966, $p=0,023$), daha genç yaş (yaş, RA:0,958, $p=0,002$), KABG yapılması YTD'ye uyumu artırırken (RA:2,635, $p=0,015$), ST elevasyonsuz miyokart enfarktüsü/unstabil angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılmış olması (RA:0,344, $p=0,001$) ve ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü/ölümcül aritmi nedeniyle koroner anjiyografi yapılmış olması (RA:0,472 $p=0,014$) YTD'ye tam uyumluluk üzerine negatif etkilidir. Hipertansiyon varlığı (RA:5,779 $p<0,001$), ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü/ölümcül aritmi (RA:3,736, $p=0,029$) varlığı MT'ye uyumu artırırken, perkütan koroner girişim uygulanması (RA:0,132, $p=0,002$) MT'ye uyumu azaltmaktadır.

Sonuç: Ülkemizde KAH hastalarında MT'ye uyum YTD'ye uyumdan daha yüksektir. Genç yaş erkek hastalar YTD'ye daha fazla uyum sağlarken bu etki MT'de saptanmamıştır. Gelir düzeyinin orta ve yüksek olması YTD'ne uyumu pozitif yönde etkilerken MT üzerine net etki saptanmamıştır. Girişim yapılma nedeni MT ve YTD'ye uyumu etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Yaşam tarzı değişikliklerine uyum, medikal tedaviye uyum, koroner arter hastalığı.

Büber İ, Sevgican Cİ. Koroner arter hastalığı olanlarda medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumun değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:239-250.

Abstract

Purpose: Adherence to medical treatment (MT) and lifestyle changes (LC) in secondary prevention for coronary artery disease (CAD) reduces disease-related mortality and morbidity. In this study, we aimed to investigate the parameters affecting compliance with MT and LC in patients with CAD.

Material and method: A standardized questionnaire was applied to 396 consecutive patients who were diagnosed with CAD by performing coronary angiography for different reasons at least one year ago, to evaluate adherence.

Results: 20.9% of the patients (n=83) were found to be non-adherent to LC, 42.4% (n=168) were intermediate-adherent, and 36.6% (n=145) were adherent. 81.1% (n=321) of the patients were found to be fully adherent to MT. Male gender (CI:1.966, $p=0.023$), younger age (age, RA:0.958, $p=0.002$), performing coronary artery bypass grafting (CI:2.635, $p=0.015$) increased adherence to LC, conversely non-ST elevation myocardial infarction/unstable angina pectoris (CI:0.344, $p=0.001$) and ST-elevation myocardial infarction/fatal arrhythmia (CI:0.472 $p=0.014$) decreased adherence. Presence of hypertension (CI:5.779, $p<0.001$), ST-elevation myocardial infarction/fatal arrhythmia (CI:3.736, $p=0.029$) increased adherence to MT but percutaneous coronary intervention (CI:0.132, $p=0.002$) decreased adherence to MT.

Conclusion: Adherence to MT is higher than LC in patients with CAD in our study population. Younger male patients were more adherent to LC but this effect was not observed adherence to LC. The medium and high-income level positively affected the adherence to LC but not MT. The reason for the intervention affects adherence to both MT and LC.

Key words: Adherence to medically treatment, adherence to lifestyle changes, coronary artery disease.

Buber I, Sevgican CI. Evaluation of adherence to medical treatment and lifestyle changes at coronary artery disease. Pam Med J 2022;15:239-250.

İpek Büber, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: isemerci@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-2457-313X) (Sorumlu Yazar)

Cihan İlyas Sevgican, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: c7sevgican@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8750-7335)

Giriş

Uyum, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre bir bireyin ilaç kullanmak, beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerine (YTD) bağlılık derecesi olarak tanımlanır ve kronik hastalık yönetiminde hayati bir rol oynar (Dünya Sağlık Örgütü, 2003). DSÖ tarafından geliştirilen çerçeveye göre, tedavi uyumunu etkileyen beş faktör mevcuttur; 1) sosyal ve ekonomik faktörler, 2) sağlık sistemi ve sistemle ilgili faktörler, 3) durumla ilgili faktörler, 4) tedaviyle ilgili faktörler, 5) hasta ile ilgili faktörler.

Koroner arter hastalığı (KAH) dünya çapında yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir bu nedenle ikincil korumada YTD ve medikal tedavi (MT) önerilerine uyum önemlidir [1]. Araştırmalar, zayıf uyumun hastalığa özgü hastaneye yatışlarını, komplikasyonları, tüm nedenlere bağlı ölümleri ve sağlık harcamalarını arttırdığını göstermiştir [2, 3] ve KAH hastalarında uyum tanı sonrası zamanla azalan bir ivme göstermektedir. Bir çalışma, akut koroner sendromlu (AKS) hastaların neredeyse üçte birinin taburcu olduktan sonraki 3 ay içinde MT'ye uyumu sonlandırdığını göstermiştir [4]. Başka bir çalışmada KAH hastalarında MT'ye uyumsuzluğun mortaliteyi %50-80 kardiyak nedeni hastaneye yatışları %10-40 arttırdığı gösterilmiştir [5].

Ülkemizde KAH tanılı hastalarda MT ve YTD uyumun değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Bu çalışmada farklı klinik tablolar ile KAH tanısı almış hastaların MT ve YTD'ye uyumunu ve bu konuda etkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütülmüştür.

Hastalardan anket soruları sorulmadan önce aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hasta seçimi ve anketin uygulanması

Bu çalışma Ocak 2020 ile Haziran 2020 Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji polikliniğinde yapılan kesitsel bir çalışmadır. Değerlendirmeden en az bir yıl önce koroner anjiyografi (KAG) yapılmış, en az bir koroner arterde %50'den fazla darlık olan ve bu nedenle MT alan ve/veya perkütan koroner girişim ya da

koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan tüm hastalara anket uygulandı. Toplamda 396 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri hastanın bilişsel olarak kendi öz bakımını üstlenememesi, son dönem karaciğer ve ileri dönem böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dakika/1,73 m²), malignensi öyküsü veya aktif malignite nedeniyle tedavi alıyor olması, iletişim zorluğu nedeniyle soruların cevaplanamaması olarak belirlendi. Ek hastalık bölümünde kronik böbrek yetmezliği terimi glomeruler filtrasyon hızı 30 ile 60 (30 mL/dakika/1,73 m²) arasında olan hastalar için kullanıldı.

Kriterlere uyan tüm hastalara standardizasyon sağlanması için MT ve YTD'ye uyumu sorgulayan anket uygulandı (Anket 1).

Klinik verilerin toplanması

Hasta bilgileri hastane elektronik sisteminden ve hastadan alınan anamnezle toplandı. Anket anındaki boy ve kilo bilgileri kaydedildi. Beden kitle indeksi kilo (kg) / boy (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Hipertansiyon (HT) varlığı, >140 mmHg sistolik ve/veya diyastolik basınç >90 mmHg basınç veya bireyin antihipertansif ilaç kullanması olarak tanımlandı. Diyabet (DM) varlığı (açlık glikoz seviyesi >126 mg/dL veya hastanın anti-diyabetik ilaç alması olarak tanımlandı. Güncel hiperlipidemi klavuzlarına göre [6] hedef LDL değerinin üzerinde olan ve günlük antihiperlipidemik ilaç kullanmak zorunda olan hastalar hiperlipidemi (HL) olarak kaydedildi. DM mevcut veya olmaksızın statin kullanmak zorunda olan hastalar hiperlipidemi olarak tanımlandı. Günlük inhaler bronkodilatator ve/veya kortikosteroid kullanım ihtiyacı olan, göğüs hastalıkları kliniği tarafından kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) tanısı ile takip edilen hastalarda KOA varlığı kaydedildi. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) terimi glomeruler filtrasyon hızı 30 ile 60 (30 mL/dakika/1,73 m²) arasında olan hastalar için kullanıldı. Hipotiroidi veya hipertiroidi nedeniyle endokrinoloji kliniğinden takipli olan ve aktif ilaç kullanan hastalar ek hastalık bölümünde tiroid bozukluğu olarak kaydedildi. Ek olarak yukarıda belirtilmeyen hastalıklardan tanı almış ve günlük ilaç kullanım olan hastalar ek hastalık bölümünde diğer olarak kaydedildi. Aktif sigara içen hastalar veya sigara bırakma kararı üzerinden 6 ayı doldurmamış hastalar sigara içicisi olarak kaydedildi.

ANKET

Hasta Adı Soyadı:

Dosya Numarası:

Boy / Kilo: Cm/ Kg

1. Yaş:

2. Cinsiyet:

3. Medeni Durum:

0.Bekar 1.Evlî 2.Dul

4. Eğitim Durumu:

1.İlkokul 2.Ortaokul
3.Lise 4.Üniversite
5.Yüksek Lisans

5. Sosyal Güvenceniz Nedir?

1.SSK 2.Bağkur
3.Emekli Sandığı 4.Yurtdışı
5.Diğer 6. Yok

6. Gelir Düzeyi

1. 0-2.000
2. 2.000-4.000
3. 4.000 Ve Üzeri

7. HT: 0 Yok 1 Var

8. DM: 0 Yok 1 Var
1a.İnsülin Bağımlı DM 1b.Oad

9. HL: 0 Yok 1 Var

10. Kky: 0 Yok 1 Var

11. Ek Hastalık:

0.Yok 1.Koah 2.Kby 3.Guatr 4.Diğer

12. Koroner Müdahale Yapıldı mı?

0.Yok 1.Ptca veya Stent 2.Cabg

13. Koroner Girişim Nedeni?

1.STEMİ
2.NSTEMİ
3.USAP
4.Stabil Angina / Efor ve Mps Pozitifliği
5.Ölümcül Aritmi

14. Koroner Girişim Öncesi Sigara Kullanım Durumu:

0.Yok 1.Var 2.Ex Smoker
(EX: İşlemden En Az 1 Yıl Önce Bırakmış)

15. Girişim Sonrası Sigarayı Bıraktı mı?

0 Hayır 1 Evet

16. Kalp Rahatsızlığı Gelişeceğini Bilseydiniz Sigarayı Daha Önceden Bırakır mıydınız?

0 Hayır 1 Evet 2 Bilmiyorum

17. Sigaraya Tekrar Başladı mı?

0 Hayır 1 Evet

18. Koroner Girişim Sonrası Medikal Tedaviye Düzenli Devam Etti mi?

(cevabınız hayır ise 19-20. soruları cevaplayınız)

0 Hayır 1 Evet

19. Girişimden Ne Kadar Süre Sonra Medikal Tedaviyi Bıraktı? ay Yıl

20. Bırakma Nedeni Nedir?

(birden fazla işaretleyebilirsiniz)

1. Medikal Tedavi Hakkında Yeterli Bilgi Verilmemesi
2. Çok Fazla İlaç Kullanması
3. Kendini İyi Hissetmesi Ve İlaça Gerek Olmadığını Düşünmesi
4. Sağlık Hizmetlerine Yetersiz Ulaşım
5. Çevre Desteğinin Olmaması
6. Sosyal Medya Ve Tv Den Gereksiz Olduğunu İşitmesi
7. Gün İçinde Çalışıyor Olmasından Dolayı Yanında Taşımaması
8. Diğer

21. Koroner Girişim Sonrası Diyet Ve Fiziksel Aktivite Konusunda Hekim Tarafından Önerilerde Bulunuldu Mu?

0 Hayır 1 Evet

22. Önerilen Diyetinizi Uyguladınız Mı?

0 Hayır 1 Evet

1a. Diyetisyen eşliğinde uyguladım

1b. Dyt desteği almadım

23. Diyetinizde;

	Yaptım	Kısmen yaptım	Yapmadım
Tuz kısıtlaması			
Hayvansal yağ tüketimini azaltma			
Sebze tüketimini artırma			

24. Egzersiz Yapıyor Musunuz?

Koroner Girişim	Düzenli Yapıyorum	Ara ara Yapıyorum	Hiç
ÖNCESİ			
SONRASI			

25. Koroner Girişim Sonrası Egzersiz Yapmaya Başladı Mı?

0 Hayır 1 Evet

26. STENT İşleminde Sonra Size Kan Sulandırıcı İlaçları Kullanacağınız Süre İle İlgili Bilgi Verildi Mi?

0 Hayır 1 Evet (Süre:)

*Tüm sorularda gerekirse birden fazla işaretleyebilirsiniz

Medikal tedaviye uyum sınıflarının belirlenmesi

18. soruya (Koroner Girişim Sonrası MT'ye Düzenli Devam Etti Mi?) Evet yanıtını verenler MT uyum konusunda uyumlu, hayır yanıtını verenler ise MT'ye uyum konusunda uyumsuz grubuna dahil edildi. Girişimden sonra sadece belirli bir süre MT'ye devam eden hastalar 19. (Girişimden Ne Kadar Süre Sonra MT'yi Bıraktı? sorusuna 1 yıldan kısa süre ile cevap veren hastalar) ise MT'ye uyum konusunda orta derecede uyumlu grubuna dahil edildi.

Yaşam tarzı değişikliklerine uyum sınıflarının belirlenmesi

23. (Tuz kısıtlaması, Hayvansal yağ tüketimini azaltma, sebze tüketimini artırma konularında; Yaptım, Kısmen yaptım ve Yapmadım) soruları ile 25. (Koroner Girişim Sonrası Egzersiz Yapmaya Başladı Mı?) sorusuna verilen cevaplar doğrultusunda YTD'ye uyum grupları belirlendi. 23. soruda hayatında gerekli tüm değişiklikleri yapan hastalar ile 25. soruda egzersize başlayan hastalar YTD'ye uyum konusunda uyumlu gruba, 23. soruda gerekli hiçbir değişikliği yapmayan hastalar ile 25. soruda egzersize başlamayan hastalar YTD'ye uyumsuz gruba, bu iki kriteri de tam karşılamayan kalan diğer hastalar orta derecede uyumlu gruba dahil edildi.

İstatistiksel analiz

Hastalara ait verilerde sürekli değişkenler ağırlıklı ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise n, (%) olarak özetlendi. Verilerin normallik dağılımları Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri kullanılarak kontrol edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması için ki-kare testi, sürekli değişkenlerin ikiden fazla gruplar arasında karşılaştırılması için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. İki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılması gereken durumda bağımsız değişkenler için T testi ve Mann-Whitney-U testleri kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak belirlendi.

Yapılan lojistik regresyon analizlerinde gruplar içerisindeki denek sayısının düşük olması nedeniyle gelir düzeyi değişkenleri, düşük gelir düzeyi bir grup olarak belirlenirken orta ve yüksek gelir düzeyi gruplarının toplamı diğer grup olarak belirlenmiş ve lojistik regresyon analizine bu şekilde dahil edilmiştir. Yine benzer şekilde koroner girişim nedeni değişkenleri içerisinde stabil angina pectoris ve miyokard perfuzyon sintigrafisinde iskemi saptandığı için koroner anjiyografi yapılan gruplar birleştirilmiş ve referans grup oluşturulmuştur. Aynı başlıkta ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (NSTEMİ) ve unstabil angina pectoris (USAP) gruplarına dahil olan hastalar birleştirilerek

bir grup, ST elevasyonu miyokard enfarktüsü (STEMİ) ve ölümcül aritmi ile başvuran gruplar birleştirilerek diğer bir grup oluşturulmuştur. Lojistik regresyon analizlerine koroner girişim nedeni değişkeni bu üç grup ile dahil edilmiştir.

Lojistik regresyon analizlerinde, mevcut gruplarda denek sayısının göreceli azlığı nedeniyle yaşam tarzı değişikliklerine uyumsuz ve YTD'ye orta derecede uyumlu grup birleştirilerek YTD'ye tam uyumlu olmayan grup adı verildi. YTD'ye uyumlu grup ise YTD'ye tam uyumlu grup olarak analize alındı. Lojistik regresyon analizi YTD'ye tam uyumlu olmayan grup referans alınarak YTD'ye tam uyumluluk üzerine etkili faktörleri araştırmak amaçlı yapıldı. MT'ye uyumluluk grupları için de aynı yöntem uygulanarak lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizleri, MT'ye uyumu ve YTD'ye uyumu etkileyebilecek klinik ve sosyal faktörler göz önüne alınarak yapıldı.

Bulgular

Toplam 396 hasta [276 (%69,7) erkek, 120 (%30,3) kadın] çalışmaya alınmıştır. Tablo 1'de hastaların demografik ve klinik özellikleri genel olarak gösterilmektedir. Koroner girişim öncesi sigara kullanımı toplam çalışma popülasyonu içerisinde 147 (%37,1) hastada mevcuttu. Bu hastaların 87'si (147 hasta içerisindeki oran %59,2) girişim sonrası sigarayı bıraktıklarını ifade ettiler. Bununla birlikte, 16. *"Kalp Rahatsızlığı Gelişeceğini Bilseydiniz Sigarayı Daha Önce Bırakır Mıydınız"* sorusuna hastaların 138'i (soruya cevap verenler (n=189) içerisindeki oran %73,0) evet cevabı verdi. Sadece 12 katılımcı sigara içmeye tekrar başladıklarını belirttiler. 111 (%28,03) hasta günde 4 tablet ilaç almaktadır ve koroner girişimden sonra MT bırakma nedeni olarak en sık sebep çok fazla ilaç kullanımı n=48 (%59,3) olarak belirtildi (Soru 20. *Medikal Tedaviyi Bırakma Nedeni Nedir?*)

Hekimler tarafından 273 hastaya (%68,9) koroner anjiyografi sonrasında diyet ve fiziksel aktivite önerisinde bulunduğu saptandı (Soru 21. *Koroner Girişim Sonrası diyet ve fiziksel aktivite konusunda hekim tarafından önerilerde bulunuldu mu?*). 26. *STENT İşleminde Sonra Size Kan Sulandırıcı İlaçları Kullanacağınız Süre İle İlgili Bilgi Verildi Mi?* sorusuna 153 katılımcıdan sadece 81'i (%52,9) "Evet" cevabını verdi.

Tablo 2'de hasta popülasyonunun yaşam tarzı değişikliklerine ve medikal tedaviye uyum konusundaki verileri hasta gruplarına ayrılarak özetlenmiştir. Hastaların %20,9'u (n=83) YTD'ye uyumsuz, %42,4'ü (n=168) orta derecede uyumlu, %36,6'sı (n=145) uyumlu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sosyal güvence, hiperlipidemi (HL), ek hastalık bulunması ile YTD'ye uyum grupları arasında istatistiksel olarak ilişki varken, MT'ye uyum grupları arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır ($p=0,029$, $p=0,948$), ($p=0,001$, $p=0,054$), ($p<0,001$, $p=0,202$), ($p<0,001$, $p=0,55$), ($p=0,04$, $p=0,061$), ($p<0,001$, $p=0,056$). Sırasıyla; YTD'ye uyum, MT'ye uyum; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sosyal güvence, HL, ek hastalık varlığı]. Hastaların %81,1'i (n=321) MT'ye tam uyumlu saptanmıştır. DM varlığı, gelir düzeyi, koroner müdahale kararı alınması ve girişim yapılma nedeni grupları ile hem YTD'ye uyum hem de MT'ye uyum arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır [sırasıyla; YTD'ye uyum, MT'ye uyum ($p=0,012$, $p=0,004$) ($p<0,001$, $p=0,001$), ($p=0,001$, $p=0,002$), ($p=0,004$, $p<0,001$)]. Benzer şekilde medeni durum ile MT'ye uyumluluk arasında istatistiksel ilişki mevcuttur ($p=0,048$).

Yaşam tarzı değişikliklerine tam uyumluluğun değerlendirilmesi

YTD'ye tam uyumluluk üzerine etkili olabilecek faktörler ile ilgili univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi Tablo 3'de gösterilmiştir. Erkek cinsiyet (RA:2,535, $p<0,001$) daha genç olmak (yaş, RA: 0,976, $p=0,032$), orta ve yüksek gelir düzeyi (RA:2,121, $p<0,001$), eğitim durumunun lise (RA:2,876, $p<0,001$), üniversite (RA: 3,013, $p=0,001$) yüksek lisans olması (RA:5,273, $p=0,021$), hastanın insülin tedavi rejimi alması (RA:2,800, $p=0,003$), HL (RA:1,667, $p=0,017$), KABG yapılmış olması (RA:2,400, $p=0,009$), kronik böbrek yetmezliği olması (RA:9,483, $p<0,001$) YTD'ye tam uyumluluk üzerinde etkilidir. NSTEMI/USAP tanısı ile girişim yapılanlar ile stabil angina ve miyokard perfüzyon sintigrafisi pozitifliği nedeniyle KAG yapılanlar ile kıyaslandığında YTD'ye uyumu azaltmaktadır (RA:0,425, $p=0,002$). Multivariate lojistik regresyon analizine göre erkek cinsiyet (RA:1,966, $p=0,023$), daha genç yaş (yaş, RA:0,958, $p=0,002$), KABG yapılması (herhangi bir tedavi uygulanmamış olması kategorisine göre) uyumu artırırken (RA:2,635, $p=0,015$),

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Hastalar (n=396)		Hastalar (n=396)
Cinsiyet, erkek	276 (%69,7)	Kilo, kg	78,37±12,75
HT	231 (%58,33)	Yaş, yıl	63,77±9,17
DM	177 (%44,7)	Ek hastalık	
HL	216 (%54,55)	KOAH	39 (%9,85)
KKY	72 (%18,18)	KBY	18 (%4,55)
Sigara kullanımı	147 (%37,1)	Tiroid bozukluğu	18 (%4,55)
Medeni durum		Diğer	69 (%17,42)
Bekar	9 (%2,27)	Alınan müdahale kararı	
Evli	333 (%84,09)	PKG	234 (%59,09)
Dul	54 (%13,64)	KABG	87 (%21,97)
Eğitim durumu		Yok	75 (%18,93)
İlkokul	240 (%60,61)	Girişim yapılma nedeni	
Ortaokul	33 (%8,33)	USAP	51 (%13,6)
Lise	69 (%17,42)	NSTEMI	72 (%19,2)
Üniversite	45 (%11,36)	STEMI	117 (%31,2)
Yüksek lisans	9 (%2,27)	Stabil angina- MPS pozitifliği	123 (%32,8)
Sosyal güvence		Ölümcül aritmi	12 (%3,2)
SSK	216 (%54,55)	İlaç tedavisi	
Bağkur	66 (%16,67)	ASA	273 (%68,94)
Emekli sandığı	102 (%25,76)	Klopidogrel	96 (%24,24)
Yurtdisi	0 (%0)	p2y12 inhibitörü	24 (%6,06)
Diğer	9 (%2,27)	Beta bloker	303 (%76,52)
Gelir düzeyi		ACE inhibitörü/ARB	207 (%52,27)
0-2000 ₺	210 (%53,44)	MRA	33 (%8,33)
2000-4000 ₺	171 (%43,51)	Digoksin	9 (%2,27)
4000 ₺ ve üzeri	12 (%3,05)	Antianginal diğer	60 (%15,15)
İlaç kullanım sayıları		Nitrat	54 (%13,64)
Günlük 0 tablet	30 (%7,58)	Statin	225 (%56,82)
Günlük 1 tablet	24 (%6,06)	KKB	75 (%18,94)
Günlük 2 tablet	39 (%9,85)	Diuretik	36 (%9,09)
Günlük 3 tablet	99 (%25)	Coumadin	18 (%4,55)
Günlük 4 tablet	111 (%28,03)	YOAK	21 (%5,3)
Günlük 5 ve üzeri tablet	30 (%7,58)	Ezetimib	6 (%1,52)

HT: hipertansiyon, DM: diabetes mellitus, HL: hiperlipidemi, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, PKG; perkütan koroner girişim, KABG; koroner arter bypass greftleme, USAP; unstabil angina pektoris NSTEMI; non ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, STEMI; ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü MPS; miyokard perfüzyon sintigrafisi, ASA; asetilsalisilik asit, ACE: angiotensin converting enzim, ARB: angiotensin reseptör blokeri MRA: minireloreseptör antagonisti, KKB: kalsiyum kanal blokeri, YOAK; yeni nesil oral antikoagülan

Tablo 2. Hastaların yaşam tarzı değişikliklerine uyum ve medikal tedaviye uyum açısından değerlendirilme

Değişkenler	Yaşam tarzı değişikliklerine uyum			p değeri	Medikal tedaviye ve kontrole uyum			p değeri
	Uyumsuz (n=84)	İntermediate (n=168)	Uyumlu (n=144)		Uyumsuz (n=33)	İntermediate (n=12)	Uyumlu (n=321)	
Boy, cm	158,73±34,25	165,50±3,80	164,90±8,04	<0,001*	158,73±34,25	165,50±3,80	164,90±8,04	0,811
Ağırlık, kg	79,82±11,14	70,00±11,89	78,20±13,27	0,331	79,82±11,14	70,00±11,89	78,20±13,27	0,141
BMI, kg/m ²	42,59±44,46	25,42±3,38	28,17±5,61	0,019*	42,59±44,46	25,42±3,38	28,17±5,61	0,026*
BSA, m ²	1,87±0,32	1,79±0,17	1,85±0,32	0,044*	1,87±0,32	1,79±0,17	1,85±0,32	0,31
Yaş, yıl	62,55±13,63	64,25±11,73	64,22±8,50	0,029*	62,55±13,63	64,25±11,73	64,22±8,50	0,948
Cinsiyet								
Erkek	54 (%19,57)	105 (%38,04)	117 (%42,39)	0,001*	21 (%8,24)	12 (%4,71)	222 (%87,06)	0,054
Kadın	29 (%24,17)	63 (%52,50)	28 (%23,34)		12 (%10,81)	0 (%0,00)	99 (%89,19)	
Medeni durum								
Bekar	2 (%22,22)	4 (%44,44)	3 (%33,33)	0,627	2 (%33,33)	0 (%0,00)	4 (%66,67)	0,048*
Dul	15 (%27,78)	21 (%38,89)	18 (%33,33)		6 (%12,50)	3 (%6,25)	39 (%81,25)	
Evli	66 (%19,82)	144 (%43,24)	123 (%36,94)		24 (%7,77)	9 (%2,91)	276 (%89,32)	
Eğitim durumu								
İlkokul	57 (%23,75)	117 (%48,75)	66 (%27,50)	<0,001*	24 (%10,67)	9 (%4,00)	192 (%85,33)	0,202
Lise	9 (%13,04)	24 (%34,78)	36 (%52,17)		2 (%3,51)	2 (%3,51)	53 (%92,98)	
Ortaokul	15 (%45,45)	6 (%18,18)	12 (%36,36)		0 (%0,00)	0 (%0,00)	29 (%100,00)	
Üniversite	2 (%4,44)	19 (%42,22)	24 (%53,33)		5 (%12,20)	0 (%0,00)	36 (%87,80)	
Yüksek lisans	0 (%0,00)	2 (%33,33)	4 (%66,67)		0 (%0,00)	0 (%0,00)	9 (%100,00)	
Sosyal güvence								
Bagkur	24 (%36,36)	30 (%45,45)	12 (%18,18)	<0,001*	5 (%8,33)	4 (%6,67)	51 (%85,00)	0,55
Emekli sandığı	18 (%17,65)	33 (%32,35)	51 (%50,00)		6 (%6,67)	0 (%0,00)	84 (%93,33)	
Ssk	39 (%18,06)	99 (%45,83)	78 (%36,11)		21 (%10,14)	9 (%4,35)	177 (%85,51)	
Diğer	2 (%25,00)	4 (%50,00)	2 (%25,00)		0 (%0,00)	0 (%0,00)	6 (%100,00)	
Yok	0 (%0,00)	3 (%100,00)	0 (%0,00)		0 (%0,00)	0 (%0,00)	4 (%100,00)	
Gelir düzeyi								
0-2000 ₺	54 (%25,71)	96 (%45,71)	60 (%28,57)	<0,001*	12 (%6,06)	12 (%6,06)	174 (%87,88)	0,001*
2000-4000 ₺	27 (%15,79)	72 (%42,11)	72 (%42,11)		18 (%11,54)	0 (%0,00)	138 (%88,46)	
4000 ₺ ve üzeri	0 (%0,00)	0 (%0,00)	12 (%100,00)		3 (%33,33)	0 (%0,00)	6 (%66,67)	
HT, var	48 (%20,78)	96 (%41,56)	87 (%37,66)	0,817	9 (%4,23)	3 (%1,41)	201 (%94,37)	<0,001*
HL, var	45 (%20,83)	81 (%37,50)	90 (%41,67)	0,04*	15 (%7,58)	3 (%1,52)	180 (%90,91)	0,061
KY, var	12 (%16,67)	33 (%45,83)	27 (%37,50)	0,569	3 (%4,76)	0 (%0,00)	60 (%95,24)	0,105
DM, var	27 (%15,25)	87 (%49,15)	63 (%35,59)	0,012*	18 (%11,11)	0 (%0,00)	144 (%88,89)	0,004*
Diyabet tedavi rejimi								
İnsulin	3 (%5,56)	24 (%44,44)	27 (%50,00)	0,002	0 (%0,00)	0 (%0,00)	47 (%100,00)	0,004
Oad	24 (%21,05)	60 (%52,63)	30 (%26,32)		12 (%11,43)	0 (%0,00)	93 (%88,57)	
Ek hastalık								
Tiroid bzk.	0 (%0,00)	9 (%50,00)	9 (%50,00)	<0,001	3 (%16,67)	0 (%0,00)	15 (%83,33)	0,056
Kby	0 (%0,00)	3 (%16,67)	15 (%83,33)		3 (%16,67)	0 (%0,00)	15 (%83,33)	
Koah	6 (%15,38)	24 (%61,54)	9 (%23,08)		0 (%0,00)	2 (%9,09)	30 (%90,91)	
Diğer	18 (%26,09)	27 (%39,13)	24 (%34,78)		9 (%15,00)	0 (%0,00)	51 (%85,00)	
Yok	60 (%23,81)	105 (%41,67)	87 (%34,52)		18 (%7,59)	9 (%3,80)	210 (%88,61)	

Alınan müdahale kararı							
KABG	24 (%27,59)	21 (%24,14)	42 (%48,28)		3 (%3,57)	0 (%0,00)	81 (%96,43)
Stent	39 (%16,67)	114 (%48,72)	81 (%34,62)	0,001*	27 (%12,50)	12 (%5,56)	177 (%81,94)
Yok	21 (%28,00)	34 (%45,33)	20 (%26,67)		3 (%4,55)	0 (%0,00)	63 (%95,45)
Girişim yapılma nedeni							
Usap	9 (%17,65)	27 (%52,94)	15 (%29,41)		9 (%17,65)	0 (%0,00)	42 (%82,35)
Nstemi	12 (%16,67)	42 (%58,33)	18 (%25,00)		15 (%22,73)	6 (%9,09)	45 (%68,18)
Stemi	27 (%23,08)	48 (%41,03)	42 (%35,90)	0,004*	6 (%5,71)	0 (%0,00)	99 (%94,29)
Stabil Angina -Mps Pozitifliği	24 (%19,51)	42 (%34,15)	57 (%46,34)		3 (%2,63)	6 (%5,26)	105 (%92,11)
Ölüm -Aritmi	0 (%0,00)	3 (%25,00)	9 (%75,00)		0 (%0,00)	0 (%0,00)	12 (%100,00)

BMI: Vücut kitle indeksi, BSA: Vücut yüzey alanı, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, KY: Kalp yetmezliği, DM: Diyabetes mellitus, OAD: Oral antidiyabetik, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KABG: Koroner arter by-pass cerrahisi. *: $p < 0,05$

Tablo 3. Yaşam tarzı değişikliklerine uyum üzerine etkili olabilecek faktörler ile ilgili univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi

Univariate Logistik Regresyon Analizi					Multivariate Logistik Regresyon Analizi			
Risk faktörleri	RA	%95 GA RA		p değeri	RA	%95 GA RA		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
Cinsiyet, erkek	2,535	1,552	4,139	0,000*	1,966	1,096	3,528	0,023*
Yaş	0,976	0,954	0,998	0,032*	0,958	0,934	0,984	0,002*
Medeni durum, (Ref. Kategori Bekar)								
Evli	1,171	0,288	4,768	0,825				
Dul	1,000	0,224	4,468	1,000				
Eğitim durumu, (Ref. Kategori İlkokul)								
Ortaokul	1,506	0,702	3,233	0,293	1,318	0,574	3,028	0,515
Lise	2,876	1,658	4,989	0,000*	1,779	0,943	3,357	0,075
Üniversite	3,013	1,572	5,775	0,001*	2,049	0,921	4,559	0,079
Yüksek lisans	5,273	1,281	21,696	0,021*	2,725	0,584	12,711	0,202
Orta ve yüksek gelir düzeyi	2,121	1,397	3,219	0,000*	1,321	0,778	2,244	0,303
HT	1,145	0,754	1,737	0,525				
DM	0,942	0,623	1,422	0,774				
İnsulin tedavisi rejimi	2,800	1,423	5,510	0,003*				
HL	1,667	1,097	2,532	0,017*				
Kalp yetmezliği	1,062	0,626	1,800	0,825				
Koroner müdahale (Ref. Kategori tedavi uygulanmamış olması)								
PKG	1,361	0,769	2,411	0,290	1,271	0,636	2,542	0,497
KABG	2,400	1,245	4,627	0,009*	2,635	1,204	5,769	0,015*
Koroner girişim nedeni (Ref. SAP + MPS pozitifliği)								
NSTEMI +USAP	0,425	0,249	0,724	0,002*	0,344	0,186	0,635	0,001*
STEMI + Ölümcül Aritmi	0,757	0,459	1,248	0,276	0,472	0,259	0,860	0,014*
Ek hastalık (Ref. Kategori hastalık yok)								
KOAH	0,569	0,259	1,252	0,161				
KBY	9,483	2,672	33,649	0,000*				
Tiroid Bzk.	1,897	0,726	4,952	0,191				
DİĞER	1,011	0,578	1,770	0,968				

HT; Hipertansiyon, DM; Diyabetes mellitus, HL; Hiperlipidemi, KABG; Koroner arter by-pass cerrahisi, NSTEMI; ST segment elevasyonu miyokard enfarktüsü, STEMI; ST segment elevasyonu miyokard enfarktüsü, USAP; Kararsız angina pectoris, MPS; Miyokard perfüzyon sintigrafisi, KOAH; Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBY; Kronik böbrek yetmezliği
PKG: Perkutan koroner girişim, DİĞER; belirtilmeyen diğer ek hastalıkların toplamı grubunu belirtir RA: risk artışı, GA: güven aralığı
bzk: bozukluğu *: $p < 0,05$

Not: Orta ve yüksek gelir grubu birleştirilmiş, regresyon analizi düşük gelir grubu referans alınarak yapılmıştır

stabil angina ve miyokard perfüzyon sintigrafisi pozitifliği nedeniyle KAG yapılanlara kıyasla, NSTEMI/USAP nedeniyle KAG yapılmış olması (RA:0,344, $p=0,001$) ve STEMI/ölümcül aritmi nedeniyle KAG yapılmış olması (RA:0,472 $p=0,014$) YTD'ye tam uyumluluk üzerine negatif etkili saptanmıştır.

Medikal tedaviye tam uyumluluğun değerlendirilmesi

Tablo 4, MT'ye tam uyumluluk üzerine etkili olabilecek faktörler ile ilgili univariate ve multivariate lojistik regresyon analizini

göstermektedir. HT (RA:4,606, $p<0,001$) ve HL (RA:1,915, $p=0,045$) olması MT'ye uyumu artırırken, perkütan koroner girişim uygulanması (RA:0,216 $p=0,013$), NSTEMI/USAP nedeniyle KAG yapılması (RA:0,249, $p=0,001$) MT'ye uyumu azaltmaktadır. Multivariate lojistik regresyon analizine göre HT olması (RA:5,779 $p<0,001$), STEMI/ölümcül aritmi (RA:3,736, $p=0,029$) varlığı MT'ye uyumu artırırken, perkütan koroner girişim uygulanması (RA:0,132, $p=0,002$) MT'ye uyumu azaltmaktadır.

Tablo 4. Medikal tedaviye uyum üzerine etkili olabilecek faktörler ile ilgili univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi

Risk faktörleri	Univariate Logistik Regresyon Analizi				Multivariate Logistik Regresyon Analizi			
	RA	%95 GA RA		<i>p</i> değeri	RA	%95 GA RA		<i>p</i> değeri
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
Cinsiyet, erkek	0,815	0,404	1,645	0,569				
Yaş	1,014	0,981	1,049	0,401				
Medeni durum, (Ref. Kategori Bekar)								
Evli	4,182	0,999	17,512	0,050				
Dul	2,167	0,453	10,352	0,333				
Orta ve yüksek gelir düzeyi	0,946	0,506	1,769	0,862				
HT	4,606	2,291	9,260	0,000*	5,779	2,597	12,860	0,000*
DM	1,220	0,646	2,304	0,539				
HL	1,915	1,014	3,616	0,045*	0,842	0,393	1,801	0,657
Kalp yetmezliği	3,218	0,965	10,733	0,057				
Koronar müdahale (Ref. Kategori tedavi uygulanmamış olması)								
PKG	0,216	0,065	0,724	0,013*	0,132	0,036	0,487	0,002*
KABG	1,286	0,251	6,587	0,763	0,892	0,165	4,820	0,894
Koronar girişim nedeni (Ref. SAP + MPS pozitifliği)								
NSTEMI + USAP	0,216	0,065	0,724	0,013*	0,452	0,188	1,089	0,077
STEMI + Ölümcül Aritmi	1,286	0,251	6,587	0,763	3,736	1,141	12,233	0,029*
Ek hastalık (Ref. Kategori hastalık yok)								
KOAHA	1,286	0,367	4,499	0,694				
KBY	0,643	0,175	2,365	0,506				
Tiroid Bzk.	0,643	0,175	2,365	0,506				
DİĞER	0,729	0,323	1,644	0,446				

HT; Hipertansiyon, DM; Diyabetes mellitus, HL; Hiperlipidemi, KABG; Koroner arter by-pass cerrahisi, NSTEMI; ST segment elevasyonsuz miyokard enfarktüsü, STEMI; ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü, USAP; Kararsız angina pectoris, MPS; Miyokard perfüzyon sintigrafisi, KOAH; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY; Kronik böbrek yetmezliği, PKG; Perkutan koroner girişim DİĞER; belirtilmeyen diğer ek hastalıkların toplamı grubunu belirtir, RA: risk artışı, GA: güven aralığı
bzk: bozukluğu, *: $p<0,05$

Not: Orta ve yüksek gelir grubu birleştirilmiş, regresyon analizi düşük gelir grubu referans alınarak yapılmıştır

Tartışma

Çalışmamızda, KAH hastalarında MT'ye uyum YTD'ye uyumdan daha fazla bulunmuştur. Genç yaş gelir düzeyi daha yüksek olan erkekler YTD'ye daha uyumludur. Stent implantasyonu MT'ye uyumu azalttığı saptanırken, KABG yapılması YTD'ye uyumu arttırdığı gözlenmektedir.

Sosyal, psikolojik, çevresel, ekonomik, sağlık sistemi ve bireysel faktörler MT ve YTD'ye uyumu etkilemektedir. Sağlık çalışanları tarafından hastalık bilgisinin yeterli aktarılması, risk faktörlerinin anlatılması ve MT'ye devamlılığı konusunda kritik role sahiptir. Ülkemizde KAH hastalarında MT ve YTD'ye uyum konusunda yapılan çalışmalar kısıtlı kalmaktadır.

Çalışmamız popülasyonunda MT uyum gösteren hasta sayısı %81,1 olarak saptanırken YTD tam uyum sağlayan hasta oranı %36,4'tür. Diğer çalışmalarda bu oran çoğunlukla daha düşük saptansa da [7-9]. Çinde yapılan 3 aylık takip çalışmasında MT ve YTD uyum oranı çalışmamızla benzer saptanmıştır. Bu çalışmada da kalp sağlığı için sağlıklı yaşam tarzı oranı %15 saptanmış olup başka bir çalışmayla da benzerdir [10, 11]. Çalışmamız 3. basamak hastaneye başvuran hastalar üzerinde yapıldığı için MT'ye uyum oranı daha yüksek bulunmasına rağmen bizim popülasyonumuz için YTD'ye uyum oranının MT'ye kıyasla düşük olduğu söylenebilir.

Çalışmalarda sekonder korumada cinsiyetin etkisi üzerine çelişkili sonuçlar mevcuttur. Jackevicius ve ark. [8] miyokard enfarktüsü sonrası Kanadalı yaşlı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, daha genç ve düşük gelirli hastaların MT'ye uyumunun daha az olduğunu saptarken, Lee ve ark. [12] artan yaş ve kadın cinsiyetin MT'ye uyumu azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda genç yaşerkek hastalar YTD'ye daha fazla uyumlu iken bu etki MT konusunda saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların %56,8'i ilkökul mezunu olup bu hastaların %85,3'ü MT'ye uyum gösterirken sadece %27,5'u YTD'ye dikkat etmektedir. Üniversite mezunu olan hastaların %87,80'i MT'ye tam uyum gösterirken, aynı eğitim grubunda hastaların sadece %53'ü YTD'ye uyum sağlamıştır. Gelir düzeyinin orta ve yüksek olması, daha iyi eğitim durumu YTD'ye tam uyumu pozitif yönde etkilerken MT üzerine

net etki saptanmamıştır. Çeşitli çalışmalarda medeni durum, eğitim durumu, geliri düzeyi gibi demografik değişenlerin sekonder korumaya uyumda etkili olabileceği gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki DM hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada evli bireyler eşlerinden sosyal destek ve davranış kontrolü almakta, bu durumun da sekonder korumada uyumu arttırdığı gösterilmiştir [13]. Daha yüksek eğitim düzeyine sahip hastaların sağlıklı değişiklikler yapma ve bunlara daha iyi uyma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [14]. Çalışmalar ayrıca MT'ye uyumu etkileyecek hasta tutumlarını, streslerini ve hastalık anlayışlarını da incelemişlerdir. Molloy ve ark. [15] partner stresinin ve sosyal çevrenin tedaviye uyumu etkilediğini ve yüksek partner stresininmiyokard enfarktüsü sonrası 12. ayda kötü uyumla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hastaya özgü faktörlerin yanı sıra ayakta tedavi, bakım koordinasyonu ve taburcu ilaç danışmanlığı gibi sağlık sistemine özgü faktörlerin MT'ye uyum ile ilişkili bulunmuştur. Ülkemizde MT'ye daha kolay ulaşılmakta olup demografik ve sosyal değişkenler YTD'yi daha fazla etkilemektedir gibi görünmektedir.

Sigara içme öyküsü olan hasta grubunda hastalık sonrası sigara bırakma oranı %59 olarak saptanmıştır. Az sayıda hasta KAH tanısı aldıktan sonra sigaraya tekrar başlamıştır. Sigara birçok hastalık için iyi bilinen bir risk faktörü olup hastalarda bu konudaki bilgi ve duyarlılık düzeyinin daha yüksek olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Ek olarak hastaların %73'ü kalp rahatsızlığı geliyeceğini bilseydi sigarayı önceden bırakacaklarını beyan etmişlerdir. Bu konu sigaranın kalp üzerindeki olumsuz etkileri konusunda daha fazla topluma bilgilendirme yapılması gerektiğini gösterebilir.

HT varlığı MT'ye uyumu artırırken ve bu etki YTD'ye uyumda mevcut değildir. Ayrıca HT'si olan hastaların %94,3'ü MT'ye uyum gösterirken bu hastaların yaklaşık üçte biri YTD'ye uyum sağlamışlardır. Diyet ve egzersizin HT kontrolünde önemli etkileri mevcuttur. Hastaların bu etkiler hakkında yeterli bilgi verilmiyor olması ya da MT ile yeterli kontrol sağlanabileceği düşüncesi bu etkiyi yaratıyor olabilir.

Girişim yapılma nedeni hem MT'ye hem de YTD'ye uyumu etkilemektedir. NSTEMI/USAP nedeniyle girişim yapılanlar her ikisine de daha az uyumludur ancak ölümcül aritmi/STEMI

MT'ye uyumda pozitif etkiliyken YTD'ye uyumu negatif olarak etkilemektedir. Çalışmamızda AKS sonrası MT'ye uyum oranı %53,44 olarak bulunmuş olup STEMI geçiren hastalarda bu oran %94,2'dir. Bir meta-analizde akut koroner sendrom sonrası 1 yıl içinde MT'ye uyum %54-86 arasında iken [7] başka bir meta-analiz, 24 ay sonra medyan değerini %66 olduğunu göstermiştir [16]. Yaklaşık olarak çalışmamızla benzerdir. Bir çalışmada hastaneye yatmanın hayati bir durum olduğu bu da hastalıkların ciddi sonuçları konusunda daha bilinçli kıldığı, belki de tedaviye uyumu artırabileceği düşünülmüş olup bu etkinin hastanede yatış sırasında hemşirelerinden ve doktorlarından aldıkları eğitim, uyumu artırmak için bilgi ve motivasyonla ilgili olduğu söylenmiştir [17]. Çalışmamızda bu durum daha stabil klinik tablo ile seyredabilen NSTEMI/USAP hastalarının yatış esnasında hastalıkları hakkındaki daha az aydınlatılıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda ayrıca stent implantasyonunun MT'ye uyumu azalttığı gösterilmiştir. Koroner girişimden sonra MT'yi bırakma nedeni olarak en sık sebep çok fazla ilaç kullanımı (%59,3) olarak belirtilmiştir. İkili antiplatelet tedavi süresi hakkında sadece %52,9 hastaya bilgi verilmiştir. Ülkemizde KAH hastalarında tedaviye uyumun polifarmasi ve multimorbidite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada ilaç kullanım süresinin, günlük ilaç sayısının, hastaneye yatış sayısının, yaşın ve eşlik eden hastalıkların KAH tanılı hastalarda tedavi uyumunu etkilediği görülmüştür. Kullanılan günlük ilaç sayısı azaldıkça tedavi uyumunun azaldığı gözlenmiştir; bu durumun KAH ile ilgili farkındalığın yetersiz olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür [18]. KAH hastalarına statin tedavisine uyum konusunda yapılan bir çalışmada yoğun statin tedavisinin öneminin hastalar ve hekimler tarafından tam anlaşılmadığını gösterilmiştir [19]. Polifarmasinin KAH'lı hastalardaki tedavi uyumu üzerine etkileri hakkında daha geniş çok merkezli çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

KABG yapılması YTD'ye uyumda MT'den daha etkili görünmektedir. KABG yapılan hastalar cerrahi sonrası fizyoterapi dahil olmak üzere daha fazla klinisyen görüşü alabilmektedir. Bu durum YTD'ye uyumu arttırabilir.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi, 3. basamak hastaneye gelen belli bir

bölgedeki hastalar üzerinde yapılıyor olması MT'ye uyumda daha iyimser bir sonuca neden olmuş olabilir. İkincisi tek merkez ve tek bir bölgede yapılmış olması ülkemizin diğer bölgeleri için geçerliliği tartışılabilir. Üçüncüsü hastaların sözel beyanları üzerine yapılmış olup doğruluk konusunda şüphe olabilir. Ayrıca bu konuda ülkemize uyarlanmış tam ölçeklendirilmiş bir anket olmaması nedeniyle kendi hazırladığımız anket formu kullanılmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda, KAH hastalarında MT'ye uyum YTD'ye uyumdan daha fazla bulunmuştur. Genç yaş erkek hastalar YTD'ye daha fazla uyum sağlarken bu etki MT'de saptanmamıştır. Gelir düzeyinin orta ve yüksek olması YTD'ne uyumu pozitif yönde etkilerken MT üzerine etki saptanmamıştır. Girişim yapılma nedeni MT ve YTD'ye uyumu etkilemektedir. NSTEMI/USAP nedeniyle girişim yapılanlar her ikisine de daha az uyumludur ancak ölümcül aritmi/STEMI MT'ye uyumda pozitif etkiliyken YTD'ye uyumu negatif olarak etkilemektedir. Stent implantasyonu MT'ye uyumu azaltmaktadır. KABG yapılması YTD'ye uyumda MT'den daha etkili görünmektedir. Elde edilen bulgular ülkemizdeki KAH tanısı almış hastaların sekonder koruma konusunda geliştirilmesi gereken konulara ışık tutmakla birlikte, MT ve YTD uyumu etkileyecek sosyal, ekonomik ve psikolojik yönlerden değerlendirecek çok merkezli daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Hanna IR, Wenger NK. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients. *Am Fam Physician* 2005;71:2289-2296.
2. Han E, Suh DC, Lee SM, Jang S. The impact of medication adherence on health outcomes for chronic metabolic diseases: a retrospective cohort study. *Res Social Adm Pharm* 2014;10:87-98. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2014.02.001>
3. Cutler RL, Fernandez Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:e016982. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016982>
4. Melloni C, Alexander KP, Ou FS, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009;104:175-181. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.013>

5. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:772-779. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.12.011>
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;74:1234-1318. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.002>
7. Chen HY, Saczynski JS, Lapane KL, Kiefe CI, Goldberg RJ. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: a systematic review. *Heart Lung* 2015;44:299-308. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.02.004>
8. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1028-1036. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706820>
9. Lee YM, Kim RB, Lee HJ, et al. Relationships among medication adherence, lifestyle modification, and health-related quality of life in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16:100. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0921-z>
10. Franklin JM, Krumme AA, Shrank WH, Matlin OS, Brennan TA, Choudhry NK. Predicting adherence trajectory using initial patterns of medication filling. *Am J Manag Care* 2015;21:537-544.
11. Lu M, Hravnak M, Ma J, et al. Prediction of changes in adherence to secondary prevention among patients with coronary artery disease. *Nurs Res* 2020;69:199-207. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000433>
12. Lee HY, Cooke CE, Robertson TA. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm* 2008;14:271-280. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2008.14.3.271>
13. August KJ, Sorkin DH. Marital status and gender differences in managing a chronic illness: the function of health-related social control. *Soc Sci Med* 2010;71:1831-1838. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.08.022>
14. Margolis R. Educational differences in healthy behavior changes and adherence among middle-aged Americans. *J Health Soc Behav* 2013;54:353-368. <https://doi.org/10.1177/0022146513489312>
15. Molloy GJ, Perkins Porras L, Strike PC, Steptoe A. Social networks and partner stress as predictors of adherence to medication, rehabilitation attendance, and quality of life following acute coronary syndrome. *Health Psychol* 2008;27:52-58. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.27.1.52>
16. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882-887. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.013>
17. Hardy SE, Concato J, Gill TM. Stressful life events among community-living older persons. *J Gen Intern Med* 2002;17:832-838. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.20105.x>
18. Bulut S, Kafadar D, Yakupoğlu E, Okuyan E. Evaluation of the association of medication adherence with polypharmacy and multimorbidity in patients with coronary artery disease. *Ankara Med J* 2020;777-789. <https://doi.org/10.5505/amj.2020.67044>
19. Özdemir T, Şahin İ, Avcı İİ, et al. Assessment of factors related to statin non-adherence in patients with established coronary artery disease: a single-center observational study. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:723-730. <https://doi.org/10.5543/tkda.2017.89947>

Etik kurul onayı: Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.11.2019 tarih ve 20 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

İ.B. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış ve makalenin tartışma bölümünü yazmıştır. C.İ.S. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini sağlamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Kümeleme analiz yöntemi kullanılarak Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri'nde poliklinik hizmeti veren bölümlerin hasta özelliklerine göre gruplanması

Grouping the departments providing outpatient services in Pamukkale University Hospitals according to patient characteristics by using cluster analysis method

Murat Taşer, Özer Öztekin

Gönderilme tarihi:01.11.2021

Kabul tarihi:25.01.2022

Öz

Amaç: Son yıllarda sağlık sektöründe üçüncü basamak hastanelerden tanı ve tedaviye yönelik beklenen multidisipliner yaklaşım hizmetleri giderek artmaktadır. Bu durum hastanelerde birden fazla birime müracaat gerektirmekte, bu da hastaların sonuca ulaşmada aşırı zaman kaybetmelerine ve tanı/tedavilerde gecikmelere neden olmaktadır. Bu sürecin kısaltılmasının ilk ve kolay yöntemlerinden birisi benzerlik gösteren ve iş birliği gerektiren bölümlerin birbirlerine yakın konumlandırılmasıdır.

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Hastanelerinde hasta gruplarına, tanılarına ve işlem türlerine göre farklılık ve benzerlik gösteren hastane bölümlerinin ortaya konulması, belirlenen ihtiyaçlarına göre de çözüm önerilerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışma kümeleme analizi yöntemiyle 2019 yılında hastaneye gelmiş olan toplam 717.771 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir. Yirmi dokuz bölüme ait 9 farklı değişken (hasta sayısı, ortalama yaş, kanser hastaları oranı, mavi kart hasta oranı, kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları tanı grubuna dâhil hasta oranı, dolaşım sistemi hastalıkları tanı grubuna dâhil hasta oranı, genitoüriner sistem hastalıkları tanı grubuna dâhil hasta oranı, laboratuvar incelemesine giden hasta oranı ve radyolojik görüntülemeye giden hasta oranı) bilgisi kullanılarak toplam 9 adet küme bilgisi elde edilmiştir.

Bulgular: Değişkenlere göre dokuz küme (Küme 1 Endokrinoloji, İç Hastalıkları, Romatoloji, Hematoloji; Küme 2 Kalp Damar Cerrahisi, Kardiyoloji; Küme 3 Üroloji, Nefroloji; Küme 4 Beyin Cerrahi, Fizik Tedavi, Ortopedi; Küme 5 Çocuk Cerrahi, Çocuk Hastalıkları, Genel Cerrahi, Kadın Doğum; Küme 6 Girişimsel Radyoloji, Tıbbi Genetik, Göz Hastalıkları, Kulak Burun Boğaz, Plastik Cerrahi; Küme 7 Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahi; Küme 8 Enfeksiyon Hastalıkları, Gastroenteroloji, Aile Hekimliği, Dermatoloji, Nöroloji; Küme 9 Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji) elde edilmiş olup, Küme 3 haricinde diğer 8 kümenin mevcut hastane düzenine tamamen veya kısmen uyumlu olduğu görülmüştür.

Sonuçlara göre hasta sayısı yüksek olan dört kümeden sadece biri mevcut durumda hastane girişine yakın lokasyonda bulunmaktadır. Diğer üç kümede ise hasta sayısının dengelenmesi amacıyla, küme elemanlarından bazılarının bir alt veya üst katta yer aldığı gözlenmektedir. Bu durum elde edilen analiz sonuçlarının mimari yapıya uygun hale getirilmesi şeklinde yorumlanabilir. Mevcut uygulamada, kanser tanılı ve çocuk hastaların yoğun bulunduğu kümelere karşılık gelen yerleşimlerde eksiklikler tespit edilmiştir.

Sonuç: Mevcut fiziksel yerleşimin analiz sonuçlarıyla tam olarak olmasa da büyük ölçüde uyum gösterdiği belirlenmiştir. Elde edilen bulguların belirtilen sınırlılıklar göz önünde bulundurularak diğer bölge veya üniversite hastanelerinde karar-destek verisi olarak kullanılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Veri madenciliği, hasta profili, kümeleme analizi, sağlık yönetimi, poliklinik yerleşimi.

Taşer M, Öztekin Ö. Kümeleme analiz yöntemi kullanılarak Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri'nde poliklinik hizmeti veren bölümlerin hasta özelliklerine göre gruplanması. Pam Tıp Derg 2022;15:251-266.

Abstract

Purpose: In recent years, the multidisciplinary approach services expected from tertiary hospitals in the health sector for diagnosis and treatment have been increasing. This situation requires applying to more than one unit in hospitals, which causes patients to lose excessive time in reaching the result and delays in diagnosis / treatment. One of the first and easy ways to shorten this process is to position similar and collaborative departments close to each other. In this study, it is aimed to reveal the hospital departments that show differences and similarities in Pamukkale University Hospitals according to patient groups, diagnoses and types of procedures, and to define solution proposals according to their identified needs.

Materials and methods: The study was carried out on a total of 717,771 patients who came to the hospital in 2019 with the cluster analysis method. A total of 9 cluster information was obtained by using 9 different variables (number of patients, average age, ratio of cancer patients, ratio of blue card patients, ratio of patients included

Murat Taşer, Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri, Başmüdürlük, Denizli, Türkiye, e-posta: mtaser@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-6871-4171) (Sorumlu Yazar)

Özer Öztekin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ooztekin@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-1686-5418)

in the diagnosis group of musculoskeletal and connective tissue diseases, ratio of patients included in the diagnosis group of circulatory system diseases, ratio of patients included in the diagnosis group of genitourinary system diseases, patients who went to laboratory examination rate and rate of patients going to radiological imaging) belonging to 29 departments.

Results: Nine clusters according to variables (Cluster 1 Endocrinology, Internal Medicine, Rheumatology, Hematology; Cluster 2 Cardiovascular Surgery, Cardiology; Cluster 3 Urology, Nephrology; Cluster 4 Neurosurgery, Physical Medicine and Rehabilitation, Orthopedics; Cluster 5 Pediatric Surgery, Pediatrics, General Surgery, Obstetrics and Gynecology, Cluster 6 Interventional Radiology, Medical Genetics, Ophthalmology, Otolaryngology, Plastic Surgery; Cluster 7 Chest Diseases, Thoracic Surgery; Cluster 8 Infectious Diseases, Gastroenterology, Family Medicine, Dermatology, Neurology; Cluster 9 Radiation Oncology, Medical Oncology) were obtained, and it was observed that 8 other clusters, except for Cluster 3, were fully or partially compatible with the existing hospital layout.

According to the results, only one of the four clusters with high patient numbers is currently located near the entrance. In the other three clusters, it is observed that some of the cluster elements are placed on the lower or upper floor in order to balance the number of patients, and this can be interpreted as making the analysis results suitable for the architectural structure. In the current practice, deficiencies have been identified in the settlements of clusters where cancer patients and pediatric patients are concentrated.

Conclusion: It has been determined that the existing physical settlement is in good agreement with the analysis results, although not completely. Considering the limitations stated, there is no obstacle to using the findings as decision support data in other regional or university hospitals.

Key words: Data mining, patient profile, cluster analysis, healthcare management, outpatient clinic location.

Taser M, Oztekin O. Grouping the departments providing outpatient services in Pamukkale University Hospitals according to patient characteristics by using cluster analysis method. Pam Med J 2022;15:251-266.

Giriş

Hastanelerde kimi zaman gün içerisinde poliklinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme birimlerine binlerce hasta muayene olmak için gelmektedir. Bazen bir ilçe merkezi kadar nüfus barındıran hastanelerin yönetim etkinliği açısından fiziksel organizasyonlarının düzgün bir şekilde yapılması gerekmektedir. Hastane içinde gereksiz yere çok uzun mesafeler dolaşan hastalar güvenlik, hijyen, gürültü ve karmaşa gibi ek problemlere yol açmaktadır. Bu ek problemler de fazladan temizlik, güvenlik, danışma ve sekreter elemanı ihtiyacı doğurmaktadır [1].

Pek çok bölüm ve çok katlı ünitelerden oluşan hastanelerin, hasta akışına uygun organize edilmesi ve benzer hasta profillerine uygun yerleşim planlarına sahip olması gerekmektedir. Yoğun hasta sayısı, eksik ya da hatalı hasta yönlendirmesi, hastane içindeki ve koridorlardaki trafik akışını olumsuz etkilemektedir. Buna ek olarak kötü yerleşim tercihleri hastaların hastane içindeki bekleme sürelerini uzatmakta, koridorlarda istenmeyen bir yoğunluğa yol açmaktadır [2].

Bu yoğunluktan dolayı artan gürültü seviyesi, düzensizlik ve karmaşa, hastalarda zaten hastalık nedeniyle mevcutta var olan stres, korku, endişe seviyesini yükseltmekte, bunun

sonucu olarak ta memnuniyetsizlik, şikâyet ve çatışma eğilimleri artmaktadır. Aynı durumun hastane çalışanlarına da aksetmesi sıklıkla, bezginlik, yorgunluk, stres, tükenmişlik ve işten ayrılma isteği gibi verimsizlik nedenlerine yol açmaktadır [1].

Çözüm aynı ya da yakın işlevli olan ünitelerin birlikte konumlandırılmasından geçmektedir. Birlikte konumlandırma, birbirine benzer hasta profiline sahip polikliniklerin en yakın şekilde yerleştirilmesidir. Ek olarak laboratuvar, radyoloji gibi birimlere en çok hasta yönlendiren bölümlerin, bu birimlere yakın konumlandırılması, hastalar ve çalışanlar için maksimum faydayı sağlayacak şekilde yerleşim planının ayarlanması gerekir. Bu plan ise ancak hastane otomasyon sisteminden hasta akışıyla ilgili elde edilecek doğru bilgiler ışığında ayarlanabilir [3].

Hem rahatsızlığı ile ilgili bölümlere hem de radyoloji, laboratuvar gibi işlem birimlerine hastane içinde çok dolaşmadan kolaylıkla ulaşarak işlerini hızlıca bitiren hastaların memnuniyeti tabii ki yüksek olacaktır. Bu durum hastaların hastaneye bağlılığını da artıracaktır. Bu yönde alınacak önlemler, tüm teşhis ve tedavi ünitelerinin yanı sıra bunlara destek olan teknik ve idari birimlerinin işletilmesi için gerekli personel kaynağının da (doktor, yardımcı sağlık ve destek personeli) etkin bir

şekilde kullanılabilmesini sağlayacaktır. İleri teknolojik yüksek maliyetli tıbbi cihazların ortak kullanımlarını da kolaylaştırır.

Etimesgut Askeri Hastanesi temel alınarak yapılan bir çalışmada, LayOPT programı kullanılarak 17 farklı polikliniğin birbirlerine olan hasta sevki sayıları incelenmiş ve hastane yerleşimi içerisinde genel bir optimizasyon sağlanmaya çalışılmıştır. Çalışma sonucunda %58 lik bir maliyet azalması sağlanabileceği ifade edilmiştir [2]. Çalışma poliklinik yerleşimleri için örnek kabul edilebilir olsa da, kapsam olarak sadece polikliniklerin birbirlerine sevk sayılarını içermektedir.

Kokoç [4] tarafından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis bölümünde yapılan çalışmada, Acil servisin departmanları arasındaki hasta akışları dikkate alınarak, yürüyüş mesafelerinin ve bekleme sürelerinin azaltılması amacıyla yerleşim düzeni incelenmiştir. Birliktelik analizi algoritmaları aracılığıyla hasta akışı incelenerek birbirine yakın olması gereken, girişe yakın olması gereken ve merkezi konumda bulunması gereken departmanlar belirlenmiştir. Oluşturulan alternatif yerleşim düzeninde, diğer bölümlerle en fazla ilişkiye sahip olduğu düşünülen Radyoloji bölümü, tüm bölümlerin ortasında olacak şekilde konumlandırılmıştır. Böylece hastaların buraya ulaşım süresi ve mesafesi kısaltılmak istenmiştir.

Çetik ve Oğulata [3] tarafından yapılan çalışmada ise hastanenin hizmet birimleri arasındaki iş akışı ergonomik açıdan incelenmiştir. Çalışmada hastanelerin mimari proje hatalarından ve yöneticiler tarafından objektif olmayan kriterlere göre yerleşim yapılmasından dolayı verimsiz hale geldiği ifade edilmiştir. Yaşlı ve ağır hastaların polikliniklere ulaşmasının zor olmasının da hastaların poliklinik hasta trafiği için şikâyetçi olduğu konuların başında gelmekte olduğu yine bu çalışmada belirtilmektedir.

Bu çalışmada, literatürden örnekleri verilenlerden farklı olarak poliklinikte hizmet verilen hasta gruplarına, tanılara ve işlem türlerine göre farklılık ve benzerlik gösteren hastane bölümlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu sayede benzer hasta profiline sahip bölümlerin hastane içi yerleşiminde uygun blok ve katlara yerleştirilmesi sağlanabilir. Bu

durum hasta ulaşımının kolay ve rahat bir şekilde sağlanabilmesi için ihtiyaç duyulan bilgiyi sağlayacaktır. Ek olarak özel önem gösterilmesi gereken hasta profillerinin (kanser hastaları gibi) sıklıkla gittiği bölümlerden oluşan kümeler, buraya özel olarak tahsis edilecek sekreteryaya, hemşire ve diğer personellerle desteklenebilir.

Çalışmada ayrıca aşağıda belirtilen alt amaçlara ulaşılmaya çalışılmıştır.

1. Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri poliklinik hizmeti veren bölümlerin mevcut fiziksel yerleşiminin, yapılan analiz sonuçlarına uygun olup olmadığının ortaya konması.

2. Yapılabilecek muhtemel bir bölüm yerleşim değişikliğinin, uygun poliklinik kümelerine ve hasta gruplarına göre oluşturulmasına yardım edilmesi.

3. Ayrıca bölgedeki hasta profillerinin benzer olacağı varsayımıyla çalışmada elde edilen bulgularla, bölgede yapılacak hastanelerin poliklinik yerleşimleri sırasında üst yöneticilere karar destek bilgisi sağlanması.

4. Araştırma sonuçlarına göre asansör, tekerlekli sandalye, sedye vb. gibi mobilize olmayan hastalar için önem arz eden alet ve cihazların bekleme bölgelerinin belirlenebilmesi.

Gereç ve yöntem

Araştırmada, Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri 33 Anabilim/Bilim Dalı ayaktan hastalarının, demografik ve tetkik istem bilgilerine göre gruplandırılması amacıyla kümeleme analizi metodu kullanılmıştır. Kullanılan veriler Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) veri tabanından elde edilmiştir. Pandemiden dolayı 2020 yılına ait veriler bölüm bazında değişkenlik gösterebilmektedir. Bundan dolayı veri tabanından değişkenlerin çıkarılmasında 2019 yılı tercih edilmiştir. Veriler bu dönemdeki mevcut durumu göstermektedir. Yani çalışma bir kesit çalışması niteliğindedir. Hastaların ilk muayene sonrasında oluşan kontrol muayeneleri mükerrer olduğu için dikkate alınmamıştır. Elde edilen veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 paket programı yardımıyla analiz edilmiştir.

Sağlık sektöründeki işlemlerde üretilen büyük miktarlarda veriler, geleneksel yöntemlerle analiz edilemeyecek kadar zor ve karmaşıktır.

Veri madenciliği bu veri yığınlarının daha kolay anlaşılabilmesi için metodoloji ve teknoloji sağlar. Sağlık yönetimini kolaylaştırmak, hastanelere başvuruları yönetmek ve azaltmak, hastalıkları daha iyi tanılamak, yüksek riskli ve kronik hastaları izlemek veri madenciliğinin sağlık alanında uygulama alanlarındandır [5]. Çalışmada da poliklinik hizmeti veren bölümlerin gruplara ayrılması için veri madenciliği yöntemlerinden kümeleme analizi kullanılmıştır.

Kümeleme analizi yönteminde grup sayısı bilinmeyen birimler, benzerliklerine göre sınıflandırılır. Örneğin anket yöntemiyle büyük ölçekte veri toplayan araştırmacılar, elde ettikleri verilerin gruplandırılmasını ve anlamlandırılmasını sağlayabilirler. Aynı zamanda yakınlıkları ağaç biçiminde görüntüleyerek, küçük kümeler halinde birbirine uyumlu anlamlı gruplar oluşturabilirler. Bu yöntemin amacı, birimlerin belirlenen değişkenler yönünden birbirine en çok benzeyenlerinin aynı küme içerisinde yer almasını sağlayacak şekilde sınıflandırılmasıdır. Böylece benzer sınıflara giren birimler birlikte incelenerek belli prototipler tanımlanabilir [6]. Önemli bir veri madenciliği aracı olarak diğer yöntemlerden farkı, daha önce tanımlanmamış sınıflandırmalara dayanmasıdır. Bir popülasyondan alınan n tane birimin p tane değişkene ait gözlemlerinden, homojen olanlarını bir araya getirerek heterojen gruplar oluşturur [7, 8]. Oluşan sınıflandırma/gruplandırma araştırmacı için özet bilgiler sunar. Bu yöntemle, gözlemlenen nesnelere ölçülecek değişkenler üzerindeki değerleri hesaplanarak oluşan gruplara odaklanılır. Kümeleme analizinde gruplandırma yapmak için nesnelere uzaklık, korelasyon ya da benzerlik ölçümleri kullanılmaktadır. Önceden belirlenen seçme kriterlerine göre hastalar, ürünler, müşteriler gibi nesne ya da kişilerden birbirine çok benzeyen gruplar aynı küme içinde toplanır. Analiz bitiminde oluşan kümeler arasında benzerlik yani homojenlik çok düşükken farklılık yani heterojenlik çok yüksektir [9].

Kümeleme analizinde iki farklı teknik kullanılır. Hiyerarşik kümeleme tekniği, birimleri birbirlerine olan uzaklık (benzeşmezlik) ve yakınlıklarına (benzerliklerine) göre farklı aşamalarda birleştirilerek kümeler oluşturur. Birimlerin hangi düzeyde küme elemanı olduğunu da belirler. Hiyerarşik kümelemede tek bağlantı, tam bağlantı, ortalama bağlantı,

Ward's (varyans) ve merkezi bağlantı yöntemleri uygulanır. Örnek olarak literatürde sıklıkla kullanılan varyans tekniğinde, küme ortasına düşen gözlemin aynı küme içindeki diğer gözlemlerden ortalama uzaklığı esas alınır ve toplam sapma karelerinden yararlanır [8, 10, 11]. İkinci teknik olan Hiyerarşik olmayan kümeleme, genel olarak daha büyük veri setlerine uygulanır ve araştırmacının anlamlı olabilecek küme sayısı hakkında bir ön bilgisi varsa kullanılır. K- ortalama, medoid, yığma ve bulanık kümeleme hiyerarşik olmayan yöntemlerdendir [7, 12]. Kümeleme analizi yapılırken ilk aşamada benzerlik ya da uzaklık ölçüsünden biri (kareli öklid uzaklığı gibi) seçilir. Sonra kullanılacak tekniğe (hiyerarşik ve hiyerarşik olmayan) karar verilir. Üçüncü aşamada seçilen tekniğe uygun kümeleme yöntemi türü seçilir (hiyerarşik - centroid). Son aşamada ise küme sayısı belirlenir ve sonuçlar yorumlanır [13].

Çalışmada uzaklık matrisinin belirlenmesinde kareli öklid uzaklığı (squared euclidean distance) kullanılmıştır. Bölümlere ait kümelerin oluşturulmasında ise oluşacak küme sayısına dair herhangi bir ön bilgi olmadığından dolayı hiyerarşik kümeleme tekniği kullanılmıştır. Hiyerarşik kümeleme analizi yöntemlerinden ise literatürde sıklıkla kullanılan Ward's metodu uygulanmıştır. Küme sayısının belirlenmesinde sıklıkla izlenen yol ağaç grafiğinin (dendrogram) incelenmesidir. Bu yöntemde analiz sonunda çıkan ağaç grafiği incelenerek en uygun kümeleme sonucuna karar verilir. Çalışmada da küme sayısına ağaç grafiği yardımıyla karar verilmiştir.

Analize geçmeden önce çalışmanın kapsamına giren bölümler incelenmiştir. Poliklinik hizmeti veren bölümlerden direkt hasta muayene etmeyen ancak diğer bölümlerden tetkik istenmesi durumunda işlem yapan Radyoloji, Nükleer Tıp, Patoloji bölümleri kapsamdan çıkarılmıştır. Çalışmada yardımcı hizmet alanları şeklinde nitelendirebileceğimiz bu bölümlerden, istenen tetkik sayısı bazında diğer bölümlerin yararlanma oranı da değişken olarak kullanılmıştır. Ancak sadece radyoloji bölümüne yapılan istem sayısı anlamlı kabul edilerek diğer bölümlerin gruplandırılması için kümeleme analizine eklenmiştir. Böylece Radyoloji bölümü verileri, buradan istem yapan bölümlerin gruplandırılmasına yardımcı olması

amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca çalışmanın amacı benzer hasta profiline sahip hastaların aynı blok ve katlara yönlendirilmesi, bu sayede hasta ulaşımının kolay ve rahat bir şekilde yapılması olduğu için az sayıda poliklinik hizmeti olan Adli Tıp ve Anestezi ve Reanimasyon bölümleri de kapsam dışı bırakılmıştır. Hastaları acil girişinden başvuran, ayrı bir ekiple desteklenen Acil Tıp bölümü de çalışma amacına uymadığı için kapsam dışı bırakılmıştır. Kapsam dışı bırakılan diğer bölümler ise Psikiyatri ve Çocuk Psikiyatrisi'dir. Hasta özelliklerinden dolayı diğer hastalardan ayrıştığı ve mevcut durumda da ayrı bir lokasyonda konumlandığı için bu bölümler kapsam dışı bırakılmışlardır. Karar verilmesi gereken önemli noktalardan biri de araştırmanın amacına ulaşılabilmesi için analizde kullanılması gereken değişkenlerin belirlenmesidir. Çalışmada benzer hasta tiplerinin oluşturulması adına değişken seçimi için hasta tanı, demografik ve tetkik istem verilerinden yararlanılmıştır. Değişkenlerin içeriğiyle ilgili detaylı bilgi, veri seti bölümünde verilmiştir.

Çalışmada, her bir değişkenin bölümlere ait verileri ve analizde çıkan sonuçlar konunun uzmanı, doktor ve hastane yöneticileri tarafından değerlendirilmiş olup, farklı değişkenler eklenerek veya var olanlardan anlamsız sonuçlar verenler çıkarılarak, kümelenmeler değişik açılardan tekrar tekrar incelenmiştir. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Veri seti

Çalışmanın bu bölümünde analiz için kullanılacak veri seti ayrıntıları ve analize hazırlanma aşamaları konu edilmiştir. Analizde toplam 29 bölüme ait 9 farklı değişken bilgisi kullanılmıştır. Kullanılan değişkenlerden farklı olarak, çalışmada anlamsız sonuçlar, eksik veya hatalı veri girişlerden dolayı kullanılmayan 8 ayrı değişkenin verileri de sistemden çekilerek incelenmiştir. Veriler hastane bilgi yönetim sisteminin veri tabanına ulaşım hakkı bulunan bilgi işlem personeli tarafından SQL (Structured Query Language) sorgulama dili kullanılarak elde edilmiştir. Değişkenler bazında elde edilen veriler öncelikle Microsoft Excel tablolama programına aktarılmış, sonra verilerin analize uygun hale getirilmesi amacıyla kapsamlı bir temizlik aşamasından geçirilmiştir. İlk

aşamada çalışma kapsamında yer almayan bölüm kayıtları 2019 yılına ait değişken bazlı veri setinden çıkarılmıştır. Sonraki aşamada çalışmada ayaktan ilk başvuran hastaların bilgilerinin analiz edilmesi amaçlandığı için yatan hasta ünitelerine ait veriler ve ayaktan kontrol hastaları veriler içerisinden çıkarılmıştır. Eksik ve doğrulanamayan verilerin temizlenmesi aşamalarının da tamamlanmasından sonra 2019 yılına ait toplam 717.771 hasta üzerinde çalışmaya geçilmiştir.

Çalışmada ilk etapta değişken olması için planlanan verilerden bazıları hastane sisteminden elde edilemezken bazılarının ise yeterli miktarda kayda sahip olmadığı görülmüştür. Kullanım için incelenen 17 değişkenden bazılarının ise analiz sonucunda anlamlı sonuçlar vermediği görülmüş ve çalışmadan çıkarılmıştır.

Analizde kullanılan değişkenler Laboratuvar tetkiki yapılan hastaların oranı, Radyoloji çekimi yapılan hasta oranı, Mavi kartlı hastaların oranı, Yaş ortalaması, Kanseri hastaların oranı (C tanı grubu), M (Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları), I (Dolaşım sistemi hastalıkları) ve N (Genitoüriner sistem hastalıkları) tanı gruplarına ait hastaların oranlarıdır. Ayrıca bölüm toplam hasta sayıları, tüm bu değişkenlerin toplam sayıya oranlarının bulunması amacıyla kullanılmıştır.

Kapsam dışı bırakılan değişkenler ise patoloji tetkiki yapılan hastaların oranı, şehir dışından gelen hastaların oranı, aynı gün içinde diğer bölümlerden gelen hastaların oranı, Grafi, MR (Manyetik Rezonans), BT (Bilgisayarlı Tomografi), Ultrason ve Nükleer Tıp çekimi yapılan hastaların oranlarıdır.

Sonuç olarak birbirine benzerlik gösteren bölümlerin aynı gruplarda kümelenmesini sağlayacağı düşünülen dokuz farklı değişken kullanılmıştır. Değişkenlerin analize katılması noktasında her bir değişkene ait hasta sayısının bölüm toplam hasta sayısına yüzdelik oranı kullanılmıştır. Örneğin Endokrinoloji'den Laboratuvar tetkiki için yönlendirilen hasta sayısının (tekrarlar çıkartılmış) toplam bölüm hasta sayısına yüzde oranı belirlenerek analize katılmıştır. Bu sayede aynı hasta profiline sahip bölümlerin aynı gruplarda yer alması sağlanmıştır. Eğer belirtilen değişkenlerin salt hasta sayısı alınmış olsaydı, fazla hasta bakan

bölmelerin değişkenlere ait sayıları da fazla olacağından, her değişken değerlendirmesinde ön plana çıkararak uygun bir değerlendirme yapılamamasına yol açılacaktı. Sadece yaş değişkeninde hasta yaşları toplamı, hasta sayısına bölünerek bölüm hasta yaş ortalaması bulunmuş ve analize katılmıştır.

Çalışmada kullanılan veya kullanılmak üzere incelenen ancak daha sonra çeşitli sebeplerden kapsam dışı bırakılan değişkenler ve kapsam dışı bırakılma sebepleri aşağıda verilmiştir.

Laboratuvar tetkiki yapılan hastaların oranı (%): Poliklinik hizmeti verilirken bölümlerin neredeyse tamamından tanılama amaçlı laboratuvar tetkiki istemi yapılabilmektedir. Ancak bu durum, bazı bölümlerde her gelişinde tekraren istem yapılarak yoğun bir şekilde olurken, bazı bölümlerde daha az olabilmektedir. Bölümlerden kan alma, idrar numunesi verme gibi alanlara az ya da çok hasta akışına yol açmaktadır. Değişken, numune alma alanları ile poliklinikler arasındaki hasta akışının düzenli bir şekilde sağlanması adına analize eklenmiştir. Laboratuvar tetkikleri kapsamında Acil ve Rutin Biyokimya, Hormon (Hormon testleri, Tümör belirteçleri, ilaç düzeyleri), Hematoloji, idrar ve gaita analizleri bakteriyolojik ve moleküler mikrobiyoloji testleri yer almaktadır.

Çalışmada ayrıca Patoloji kodları da ayrı bir değişken olarak incelenmiş ancak doğrulanmış veriye ulaşamadığı için kapsam dışı bırakılmıştır.

Radyolojik görüntüleme yapılan hastaların oranı (%): Radyolojik çekim alanları ile sık görüntüleme tetkiki isteyen poliklinikler arasındaki hasta akışının düzenli bir şekilde sağlanması, bölüm hastalarının görüntüleme alanlarına rahatlıkla ulaşmasına imkân tanıyacak bir konuma yerleştirilmesi amacıyla analize eklenmiştir.

Ayrıca Radyolojik görüntüleme kodlarının alt kırılımları olan Grafi, MR (Manyetik Rezonans), BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve Ultrason çekim sayıları da ayrı ayrı birer değişken gibi incelenmiş, ancak anlamlı gruplandırmaya ulaşamadığı için kapsam dışı bırakılmalarına karar verilmiştir. Ayrı bir değişken olarak incelemeye tabi tutulan Nükleer Tıp kodları da anlamlı sonuç vermediğinden çalışmadan çıkarılmıştır.

Şehir dışından gelen hastaların oranı (%): Bölge hastanelerinin çoğu, sadece buldukları ilin merkezine değil çevre illerden gelen hastalara da hizmet vermektedirler. Bu durumda dışarıdan gelen çoğu hasta nadir geldiği hastanede yabancılik çekmektedir. Çalışmada bu hastaların sık geldiği bölümler danışma ve bilgilendirme (pano, broşür vb.) yönünden desteklenmesi amacıyla gruplanması planlanmıştır. Ancak elde edilen sonuçların bölüm bazında birbirine yakın olması, belirgin bir farklılaşma oluşturmamasından dolayı çalışmadan çıkarılmıştır.

Mavi kartlı hastaların oranı (%): Mavi kartlı hastalar Sağlık bakanlığı tarafından yayınlanan genelge uyarınca organ nakli olan, immün sistemi zayıf, 65 yaş üstü, engelli veya hamile gibi gerekliliklerden dolayı poliklinik hizmetlerinde öncelikli olan hastalardır. Bu hastalara gerekli özenin gösterilmesi adına değişken analize katılmıştır. Örneğin engelli hastaların sıklıkla hizmet aldığı bölümlerin belirlenmesi, buna uygun yerleşimlerin ve hizmet ayrıcalığının sağlanması gerekmektedir.

Aynı gün içinde diğer bölümlerden gelen hastaların oranı (%): Hasta akışı sadece laboratuvara ve radyolojiye olmamakta aynı zamanda diğer bölümlerden konsültasyon ya da ikinci poliklinik girişi şeklinde de olmaktadır. Bu noktada değişken, birlikte sık çalışan bölümlerin ortaya konması amacıyla incelenmiştir. Ancak sorgu sonucu elde edilen verilerin uygun bir yöntemle doğrulanmamasından, doğrulanmaların ise yeterli düzeyde olmamasından dolayı bu değişken de çalışmada kapsam dışı bırakılmıştır.

Kanserli hastaların oranı (%): Kanser tanılı hastalar özel önem gösterilmesi gereken bir hasta grubudur. Bu hastaların ilerleyen aşamalarda hareket kabiliyetleri sınırlanmaktadır. Sıklıkla kanser tanılı hastalara hizmet veren bölümlere ve bu bölümlerden de numune verilen ya da çekim yapılan ünitelere kolaylıkla ulaşılabilir olması gerekmektedir. Ayrıca içinde buldukları sıkıntılı durumdan dolayı psikolojik olarak yıpranmış olabilmektedirler. Bu tarz hastalara hizmet veren personeline özel seçilmesi ve belirli periyotlarla eğitime tabi tutulması gerekmektedir. Bu değişken de analize katılmıştır.

Benzer tanı grubuna ait hastaların oranı (%): Çalışma kapsamında ICD 10 (Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması) tanı sınıflandırma tablosuna göre benzer tanı gruplarından hasta bakan bölümlerin sınıflandırılması amaçlanmıştır. Bu sayede benzer hastalıklara bakan bölümlerin benzer gereksinimlerinin rahatlıkla karşılanabilmesi ve birlikte çalışabilirlikte kolaylık yaratmak amaçlanmıştır. Ülkemizde ICD - 10 tanı gruplarının kullanımı, 2005 yılından itibaren kullanımı zorunlu hale gelmiştir [14]. Çalışmada bu değişkenin kullanılabilmesi için bölüme göre veri tabanından çekilen tanı grubu listesi incelenmiştir. C tanı gruplu kanser hastalarına ek olarak, M (Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları), I (Dolaşım sistemi hastalıkları) ve N (Genitoüriner sistem hastalıkları) tanı gruplarının [15] birden farklı bölüm tarafından kullanıldığı tespit edilmiştir ve analize katılmıştır. Diğer tanı gruplarının birden fazla bölüm tarafından kullanım oranları yetersiz görüldüğü için incelemeye alınmamıştır.

Yaş ortalaması: Yaşlı hastalarda hareket kabiliyetine uygun, asansöre yakın ve tekerlekli sandalye ile ulaşımı kolay alanlar oluşturulmalıdır. Ayrıca çocuk ve bebek hastaların sıklıkla kullandığı bölümler için oyun alanları ve bakım odalarına sahip alanlar oluşturulmalıdır. Bu sebeplerden dolayı yaş ortalaması değişkeni analize eklenmiştir. Cinsiyet, Eğitim düzeyi, Medeni hali, Mesleği, Doğum yeri değişkenleri her ne kadar hastalar önemli demografik özellikler içerisinde nitelendirilebilse de, gerek çalışmanın amacına uygun olmadığı gerekse de ilgili alanlara ait eksik kayıtların fazla olması sebebiyle incelemeye alınmamıştır.

Veriler değişken kümelerine ait bölüm değerleri açısından da tek tek detaylı olarak incelenmiştir. İlgili bölüm öğretim üyelerinin uzman görüşüne başvurularak burada olabilecek uygunsuz değerler düzeltilmiş ya da sorgu işlemleri bu veriler dışarıda bırakılarak tekrarlanmıştır. Örneğin Kadın Doğum bölümüne ait radyoloji tetkik sayılarının normalden yüksek olduğu uzman görüşüyle tespit edilmiştir. Kaynak veri seti incelendiğinde, Radyolojik işlemlerin SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) temel alınarak oluşturulduğu görülmüştür. Detaylı incelemede bu işlemlerin tamamının radyoloji bölümünde yapılmadığı, ilgili poliklinikten ayrılmadan yaptırılan işlemlerin de bulunduğu

tespit edilmiştir. Çalışmanın amacına aykırı hasta dolaşımına yol açmayan bu durumun bölüm içerisinde yapılan ultrason işlemlerinden kaynaklandığı anlaşılabilir ve veri setinden çıkarılmıştır. Değişkenlerin analize hazır hale getirilen son verileri tabloda listelenmiştir (Tablo 1). Uzman doktorlar tarafından analiz aşamasında yapılan değerlendirmede, Kas iskelet sistemi tanılı değişkenden eklem rahatsızlıklarına ait verilerin çıkarılması durumunda daha anlamlı bir küme tablosu oluşturduğu belirlenmiş ve sonuçlar bu duruma göre paylaşılmıştır.

Bulgular

Çalışmanın bu kısmında kümeleme analizinin sonuçları verilmiştir. Kümeleme analizinde, başlangıçta her bir birim ayrı bir küme olarak kabul edilmekte olup birim sayısı kadar küme oluşmaktadır. Sonraki adımda en yakın iki birim birleştirilerek küme sayısı azaltılmaktadır. Sürekli tekrarlanan bu ikinci adım neticesinde son olarak tüm birimler tek küme altında toplanmaktadır [16].

Ward's kümeleme metodu ve kareli öklit uzaklığına göre SPSS'de yapılan analiz neticesinde yığılma tablosu (Agglomeration Schedule) ortaya konmuştur (Tablo 2). Her bir satırda birimlerin oluşturduğu küme aşamaları yer almaktadır. İlk satırda ilk aşamada birleşen ve birbirine en çok benzeyen iki bölüm (Endokrinoloji, İç hastalıkları) yer almaktadır. Birbirine en az benzeyen iki bölüm ise son aşamada görülen (Aile hekimliği, Radyasyon Onkolojisi) bölümleridir. Katsayılar sütunu küme oluşturan birimler arasındaki kareli öklit uzaklıklarını göstermektedir. Sonraki sütunda o satırda yer alan kümenin hangi aşamada oluşturduğu görülmektedir. Sonda yer alan sonraki aşama sütununda ise o satırdaki birimlere bir diğer birimin hangi aşamada eklendiği gösterilmektedir. Bu tablonun katsayılar sütununda meydana gelen büyük artışlar küme sayısı göstergesi olarak kabul edilmektedir [17].

Hiyerarşik kümeleme tekniğinde küme sayısını belirlemek için yığılma tablosunun yanı sıra ağaç diyagramı (dendrogram) da kullanılmaktadır. Dendrogramlar 0 ila 25 birim arası ölçeklendirilirler. Dikey çizgiler birleşen birimlerin oluşturduğu kümeleri, yataydakiler ise kümeler arasındaki mesafeyi gösterir [16]. Birbirine en çok benzeyen bölümler bir birimlik

Tablo 1. Değişkenlere ait bölüm verileri

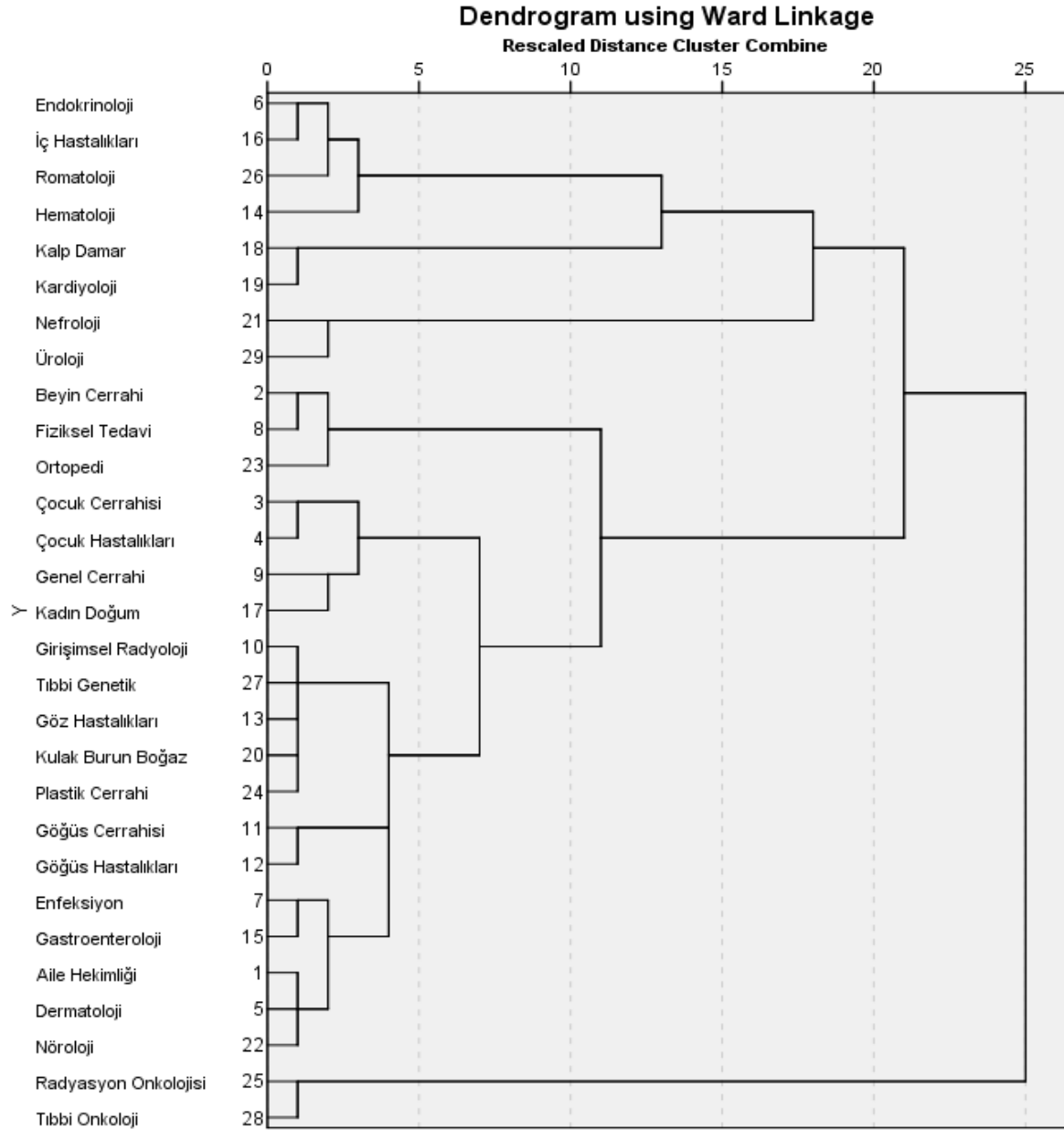
Branş	Hasta Sayısı (%)	Yaş ortalaması (%)	Laboratuvar oranı (%)	Radyoloji oranı (%)	Mavi kart oranı (%)	Kas iskelet tanılı oranı (%)	Dolaşım sistemi tanılı oranı (%)	Üro genital sistem tanılı oranı (%)	Kanser tanılı oranı (%)	
1	Alle Hekimliği	8,610	33,56	26,34	3,84	1,99	10,41	2,31	7,58	0,07
2	Beyin Cerrahi	13,978	47,65	7,26	29,09	12,83	49,58	2,95	0,43	3,30
3	Çocuk Cerrahi	4,658	6,04	15,65	18,87	4,77	0,24	1,01	25,70	0,00
4	Çocuk Hast.	74,180	7,01	43,88	24,46	5,28	3,70	2,99	11,21	1,63
5	Dermatoloji	28,576	37,74	27,18	0,66	7,71	0,48	0,35	0,18	2,28
6	Endokrinoloji	43,000	49,77	70,86	12,80	17,20	2,46	6,56	0,60	0,58
7	Enfeksiyon	11,411	43,27	50,80	8,47	16,15	1,32	0,80	6,81	0,23
8	Fizik Tedavi	24,920	49,02	18,86	17,82	16,59	68,32	1,55	1,91	0,30
9	Genel Cerrahi	19,645	48,79	22,71	27,79	14,70	0,33	3,92	32,17	11,22
10	Girişimsel Rad.	7,498	37,87	0,00	0,00	12,68	0,28	1,43	5,36	11,24
11	Göğüs Cerrahi	4,311	52,84	13,27	38,78	29,30	0,84	2,88	0,58	15,24
12	Göğüs Hast.	32,114	54,39	22,06	39,62	24,69	0,37	2,12	0,27	1,01
13	Göz Hast.	59,513	49,76	3,37	0,77	12,72	0,12	0,13	0,09	0,05
14	Hematoloji	28,291	54,68	69,11	8,22	39,50	0,37	1,09	0,68	38,40
15	Gastroenteroloji	27,144	51,24	36,55	18,52	16,73	0,10	1,66	0,31	1,02
16	İç Hastalıkları	19,030	44,66	72,98	11,27	11,02	4,72	8,47	3,82	0,39
17	Kadın Doğum	40,977	35,48	38,01	6,20	4,31	0,18	0,81	51,58	1,42
18	Kalp Damar	12,908	57,05	31,24	18,55	19,48	0,59	88,54	2,22	0,16
19	Kardiyoloji	31,727	58,18	41,16	2,58	23,08	0,31	59,11	0,66	0,04
20	KBB	28,487	36,98	3,79	12,21	10,04	0,29	4,68	0,06	3,55
21	Nefroloji	15,018	55,29	61,69	9,11	45,48	0,63	4,07	84,65	0,28
22	Nöroloji	27,154	51,24	22,14	11,53	14,97	17,21	9,87	0,31	0,13
23	Ortopedi	41,710	40,22	3,57	53,85	8,93	33,00	0,52	0,26	0,21
24	Plastik Cerrahi	8,052	41,91	4,87	11,05	11,13	16,89	0,93	8,26	4,52
25	Radyasyon On.	5,664	59,61	17,43	23,27	28,94	0,02	0,00	0,09	94,03
26	Romatoloji	29,184	49,30	69,46	19,98	15,77	39,64	0,98	0,64	0,59
27	Tıbbi Genetik	10,333	35,31	95,49	0,01	13,14	2,48	0,65	12,84	20,10
28	Tıbbi Onkoloji	35,582	59,37	47,52	16,27	33,83	0,18	0,68	0,56	95,86
29	Üroloji	24,096	54,30	49,24	24,35	16,26	0,21	2,27	84,50	13,37

Tablo 2. Yığılma tablosu

Aşama	Birleştirilmiş Küme		Katsayılar	Kümenin İlk Görüldüğü Aşama		Sonraki Aşama
	Küme 1	Küme 2		Küme 1	Küme 2	
1	6	16	45,150	0	0	17
2	10	27	133,552	0	0	9
3	1	5	245,102	0	0	10
4	11	12	397,608	0	0	21
5	13	20	564,879	0	0	7
6	7	15	771,391	0	0	15
7	13	24	1024,464	5	0	9
8	2	8	1345,427	0	0	18
9	10	13	1748,136	2	7	22
10	1	22	2200,208	3	0	15
11	25	28	2691,426	0	0	28
12	3	4	3220,372	0	0	20
13	18	19	3838,539	0	0	25
14	21	29	4546,957	0	0	26
15	1	7	5267,000	10	6	21
16	9	17	6000,904	0	0	20
17	6	26	6948,279	1	0	19
18	2	23	8143,565	8	0	24
19	6	14	9939,459	17	0	25
20	3	9	11831,641	12	16	23
21	1	11	14107,014	15	4	22
22	1	10	16619,921	21	9	23
23	1	3	20662,045	22	20	24
24	1	2	27856,998	23	18	27
25	6	18	36280,920	19	13	26
26	6	21	47826,280	25	14	27
27	1	6	61319,693	24	26	28
28	1	25	77926,000	27	11	0

mesafede en az benzeyenleri ise 25 birimlik mesafede birleşmektedirler. Yapılan analiz sonucunda elde edilen dendrogram bir birimlik mesafe için incelendiğinde 16 farklı kümenin olduğu görülmektedir (Şekil 1). Küme sayısı 5 birimlik mesafede 7 ye inmektedir. Ancak bu mesafede, bir kümedeki bölüm sayısı 12 olduğu ve yeterli ayrışmanın sağlanamadığı görüldüğü için 4 birimlik mesafe referans noktası olarak belirlenmiştir. Bu mesafede küme sayısının 9 olduğu dendrogramdan görülmektedir. Sonuçlar yığılma tablosunda büyük artış durumuyla da uyum göstermektedir (Tablo 2).

Dendrogramda gözlemlendiğimiz ilk kümeyi örnek olarak açıklayacak olursak; küme elemanlarının İç hastalıkları genel bilim dalı, Endokrinoloji, Romatoloji ve Hematoloji gibi İç hastalıkları Anabilim Dalının alt bilim dallarından olduğu görülmektedir (Şekil 1). Bu kümenin oluşturduğu bölümlerin ortak özellikleri ise Laboratuvar istemlerinin ortalamaya göre çok fazla olması ve hasta yaş ortalamalarının da orta yaş ve üstü olmasıdır. Çalışmada, tüm kümelerin hangi bölümlerden olduğu ve hangi değişkenlerin ağırlıklı olarak bu kümelerin oluşmasında yardımcı olduğu bilgisi de verilmiştir (Tablo 3).



Şekil 1. Ward's (varyans) yöntemi kullanarak oluşturulan dendrogram

Tablo 3. Küme değişken ilişkileri

Küme No	Bölüm Adı	Açıklama
Küme 1	Endokrinoloji	45-55 yaş arası
	İç hastalıkları	%70 laboratuvara giden hasta oranı
	Romatoloji	%10-20 radyolojiye giden hasta oranı
	Hematoloji	
Küme 2		55-60 yaş arası
		%13-22 laboratuvara giden hasta oranı
	Kalp Damar Cerrahisi	%38-39 radyolojiye giden hasta oranı
	Kardiyoloji	%25-30 mavi kartlı hasta oranı
		% 60-90 I tanı grubu hasta oranı
Küme 3		%0-5 diğer tanı grupları hasta oranı
		55 yaş ortalamasına sahip
		%50-60 laboratuvara giden hasta oranı
	Nefroloji	% 10-25 radyolojiye giden hasta oranı
	Üroloji	%15 üzeri mavi kartlı hasta oranı
		%84 N tanı grubu hasta oranı
Küme 4		%0-5 M ve I tanı gruplarında hasta oranı
		40-50 yaş ortalamasına sahip
	Beyin Cerrahi	%18 altı laboratuvara giden hasta oranı
	Fizik Tedavi	%15 üzeri radyolojiye giden hasta oranı
	Ortopedi	%10-20 arası mavi kartlı hasta oranı
		%35-70 arası M tanı grubu hasta oranı
		%0-5 arası diğer tanı grupları hasta oranı
Küme 5		5-10 yaş ortalaması (Çocuk bölümleri)
	Çocuk Cerrahi	35-50 yaş ort. (Kadın doğum, Genel cerrahi)
	Çocuk Hastalıkları	%15-40 arası laboratuvar hasta oranı
	Genel Cerrahi	%18-28 arası genelde radyolojiye giden hasta oranı
	Kadın Doğum	%0-5 arası genelde mavi kartlı hasta oranı
Küme 6		%0-10 arası M, I, C tanı grubu hasta oranı
	Girişimsel Radyoloji	35-50 yaş aralığı ortalaması
	Tıbbi Genetik	%0-5 arası laboratuvar hasta oranı
	Göz Hastalıkları	%12 altı radyolojiye giden hasta oranı
	Kulak Burun Boğaz	%10-15 arası mavi kartlı hasta oranı
Küme 7	Plastik Cerrahi	%0-5 arası genel olarak tüm tanı grupları
		50-55 yaş aralığı ortalaması
	Göğüs Hastalıkları	%13-22 arası laboratuvar hasta oranı
	Göğüs Cerrahi	%38-39 arası radyolojiye giden hasta oranı
Küme 8		%25-30 arası mavi kartlı hasta oranı
		%0-5 arası tüm tanı grupları hasta oranı
	Enfeksiyon Hastalıkları	30-50 yaş aralığı ortalaması
	Gastroenteroloji	%25-50 arası laboratuvar hasta oranı
	Aile Hekimliği	%0-20 arası radyolojiye giden hasta oranı
Küme 9	Dermatoloji	%0-15 arası mavi kartlı hasta oranı
	Nöroloji	%0-10 arası genelde tüm tanı grupları hasta oranı
		59 yaş ortalaması
	Radyasyon Onkolojisi	%15-25 arası radyolojiye giden hasta oranı
Küme 9	Tıbbi Onkoloji	%25-35 arası mavi kartlı hasta oranı
		%95 kanser (C) tanı grubu hasta oranı
		%0-5 arası diğer tanı grupları hasta oranı

Küme hasta sayıları

Hasta sayısı diğerlerinden fazla olan kümelere ait bölümleri, hastanenin girişine uzak bir noktaya yerleştirmek, mekânların organizasyonu açısından büyük bir yanlış olacağı için çalışmada, amaca uygun olarak elde edilen kümeler hasta sayılarına göre de incelenmiştir. Bu noktada sonuçların daha doğru bir şekilde yorumlanabilmesi için elde edilen kümelerin toplam hasta sayıları ortaya konmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Küme hasta sayıları

Kümeler	Hasta Sayısı
Küme 1	119,505
Küme 2	44,635
Küme 3	39,114
Küme 4	80,608
Küme 5	139,460
Küme 6	113,883
Küme 7	36,425
Küme 8	102,895
Küme 9	41,246
Toplam	717,771

Hasta sayıları incelendiğinde Küme 1, Küme 5, Küme 6 ve Küme 8 kümelerinin sayıları diğerlerine göre yüksek olup girişe yakın, kolay ulaşılabilir bir noktaya konumlandırılması önerilmektedir. Küme 2, Küme 3, Küme 4, Küme 7 ve Küme 9 ise diğerlerine göre daha az sayıda hasta sayısına sahip olduğu için daha uzak noktalarda konumlanabilir.

Bu noktada hasta sayısının belirleyici tek değişken olamayacağını tekrar belirtmek gerekir. Küme değişken ilişkileri tablosundan da (Tablo 3) görülebileceği üzere Küme 9'da baskın olan değişkenlerden biri kanser tanılı hastalar iken bir diğeri yüksek yaş ortalamasıdır. Hasta sayısı düşük de olsa bu bölüm kümesi girişten kolay ulaşılabilir yerde konumlanmalıdır. Benzer durum yaşlı ve dolaşım hastalıkları tanı grubu hasta sayısı fazla olan Küme 2 için de geçerlidir.

Tartışma

Çalışmamızda elde edilen tüm bulgular ışığında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin mevcut poliklinik yerleşimini (Tablo 5) değerlendirecek olursak; Radyoloji

ve Onkoloji binasının ağırlıklı olarak kanser hastalarının tedavisi amacıyla tahsis edilmiş ayrı bir bina olduğu görülmektedir. Buradaki yerleşim çalışmadaki Küme 9 ile örtüşmektedir. Ancak bu binada yer verilen Hematoloji bölümünün her ne kadar kanser hastaları yoğun olsa da (%40), Küme 9 üyesi olan bölümlerin yoğunluğuna (%95) sahip olmadığı için analiz sonucu olarak başka bir kümede yer almıştır.

Analiz sonuçları ile mevcut durumun tam olarak örtüştüğü gruplar arandığında Küme 2 (Kardiyoloji-Kalp Damar Cerrahi) ve Küme 7 (Göğüs Hastalıkları-Göğüs Cerrahi) bölümleri belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu bölümler Kırmızı binanın aynı katında ve farklı koridorlarında bir arada çalışma şartına uymaktadırlar. Kırmızı bina 2. kattaki Kulak Burun Boğaz, Göz bölümlerine ek olarak hemen bir üst kattaki Plastik Cerrahi bölümü analiz sonuçlarındaki Küme 6'nın elemanlarındandır. Kırmızı bina zemin katındaki Ortopedi, Fizik Tedavi ve bitişindeki mavi binanın yine zemin katında bulunan Beyin Cerrahi bölümleri, analiz sonucuna göre Küme 4'ü oluşturmaktadır. Bu yapılanma aynı alanda bulunma şartına asgari uyum sağlamaktadırlar.

Analizde bir arada bulunan Küme 1 bölümlerinden İç Hastalıkları ve Hematoloji tamamen farklı lokasyonlarda olsalar da, Endokrinoloji ve Romatoloji bölümleri mevcut bina yerleşiminde de (Mavi Bina Kat 3) bir arada bulunmaktadır. Hasta yoğunluğuna göre iki kata yayılmış olan Genel Cerrahi, Kadın Doğum, Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahi bölümleri aynı kümede (Küme 5) yer almakta olup, yine mevcut yerleşke durumunun analiz sonucuyla uyumlu olduğu görülmektedir. Mavi Bina Zemin kattaki Enfeksiyon, Aile Hekimliği, Nöroloji bölümleri ise Küme 8'in elemanları olup bunlara geniş işlem odalarından dolayı hemen bir alt katta yer verilen yine aynı kümenin elemanı Gastroenteroloji bölümü de eklenebilir. Bu kümenin elemanlarının bir arada bulunma koşulu büyük çoğunlukla (Dermatoloji hariç) mevcut durumda sağlanmaktadır.

Elde edilen analiz sonuçlarına göre Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin düzeltilmesi gereken olumsuz yönleri de mevcuttur. Örneğin kanser hastalarının yoğunlukta bakıldığı analizimizde de ağırlıklı olarak Küme 9'u temsil eden Radyoloji ve Onkoloji binası ana poliklinik girişinden ve

Tablo 5. Hastane poliklinik yerleşkesi

Kat	Radyoloji ve Onkoloji Binası
Kat 1	Hematoloji - Girişimsel Radyoloji
Zemin	Onkoloji
Kat -1	Radyasyon Onkolojisi
Kat	Bağlantı Bloğu Binası
Kat 2	Tıbbi Genetik
Kat 1	İç Hastalıkları
Kat	Kırmızı Bina Poliklinik Binası 1
Kat 3	Dermatoloji - Plastik Cerrahi – Üroloji
Kat 2	Kulak Burun Boğaz - Göz
Kat 1	Göğüs Hastalıkları - Göğüs Cerrahi - Kalp Damar Cerrahisi – Kardiyoloji
Zemin	Ortopedi - Fizik Tedavi
Kat	Mavi Bina Poliklinik Binası 2
Kat 3	Romatoloji – Endokrinoloji
Kat 2	Genel Cerrahi - Kadın Doğum
Kat 1	Çocuk Cerrahi - Çocuk Hastalıkları
Zemin	Nöroloji - Aile Hekimliği – Beyin Cerrahi – Enfeksiyon
Kat -1	Gastroenteroloji – Nefroloji

numune alım noktasından uzaktadır. Bu sorunun giderilmesi adına, güvenlik zafiyeti oluştursa da binaya ayrı bir giriş verilerek dışarıdan gelenler için ulaşım süresinin azaltılmak istendiği gözlenmiştir. Bu durum toplu taşıma ile gelen hastaların ulaşımını kolaylaştırırsa da otoparklara olan uzaklık sebebiyle taksi ya da şahsi aracını kullanan hastaların ulaşımını zorlaştırmaktadır. Ayrıca binanın Onkoloji bölümünün olduğu katta ayrı bir kan alma noktası oluşturulmuştur. Ancak burası da sadece kan örneklerinin alınması için sabahları çalışmaktadır. Harici durumlar için hastalar yine merkezi numune alım noktasına gitmek için uzun bir yol kat etmektedirler.

Bir diğer değinilmesi gereken husus Çocuk bölümlerinin hasta sayıları ile karşılaştırılmayacak bir şekilde zeminde olmayan tek bir katta toplanmış olmasıdır. Bu durumun gereksiz hasta trafiğine ve asansör kullanımına yol açmaması imkânsızdır. Ayrıca hastaların yaşları düşünüldüğünde ses kirliliği ve kaosun da oluşması muhtemeldir. Tavsiye edilen Çocuk bölümlerinin uygun kısımlarının yine 1. Katta bırakılırken büyük bir bölümünün zemin kata yerleşimidir. Şartların uygun olması durumunda tam olarak yapılması gereken ise

tıpkı Onkoloji binasında olduğu gibi Çocuk Hastalıklarının birlikte çalışabilirliğe uygun Kadın Doğum gibi diğer bölümlerle birlikte ayrı bir bina içinde yer almasıdır. Buraya tüm örneklerin verilebildiği tam zamanlı çalışan bir numune alma yeri de oluşturulmalıdır. Bu şekilde bir yerleşim, Kulak Burun Boğaz ve Göz Hastalıkları gibi hasta sayısı yüksek bölümlere de (Küme 6) giriş ve zemine yakın noktalardan yer açılmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, çalışmada veri madenciliği yöntemlerinden kümeleme analizi kullanılarak poliklinik bölümlerinin hasta profillerine göre sınıflandırılması sağlanmıştır. Toplamda incelenen 17 değişken ve 700 binden fazla hasta verisi üzerinde yapılan analiz sonucunda en uygun çözüm olarak 9 bölüm kümesi belirlenmiştir.

Özet olarak, mevcut poliklinik yerleşkesi, analiz sonucu ortaya çıkan 9 kümeden 8'inde tam ya da kısmi uyum göstermektedir. Sadece Küme 3'te (Nefroloji, Üroloji) benzer bir yerleşim sağlanmamıştır. Analiz sonuçlarına göre hasta sayısı yüksek olan dört kümeden (Küme 1, 5, 6, 8) sadece biri (Küme 8) mevcut durumda da

girişe yakın lokasyonda bulunmaktadır. Diğer üç kümede hasta sayısının dengelenmesi amacıyla, küme elemanlarından bazılarını bir alt/üst katta yer verildiği gözlenmektedir ki bu da analiz sonuçlarının mimari yapıya uygun hale getirilmesi şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmayı varılmak istenen amaçlara ulaşma açısından değerlendirdiğimizde, yapılan analiz bölümlerin hasta profillerine göre oluşturdukları kümeleri ortaya çıkarmıştır. Bu kümeler hasta sayıları açısından da incelenmiştir. Devamında elde edilen bulgularla mevcut fiziksel yerleşim karşılaştırılmıştır. Bu çerçevede, çalışmanın ileride ihtiyaç duyulması halinde aynı hastanede yer değişikliği planlamaları ve personel, cihaz gibi kaynak dağılımlarında kullanılmasının önü açıktır. Ayrıca bulguların verilerin üçüncü basamak bir hastaneden elde edilmesi gibi bazı sınırlılıklar göz önünde bulundurularak diğer bölge ve/veya üniversite hastanelerinde karar destek verisi olarak kullanılmasının da önünde bir engel bulunmamaktadır. Kullanılan değişkenler 17 örnek arasından seçilen en uygun 9 tanesi olup, değişken seçiminde erişebilirlik, bütünlük, amaçlara uygunluk ve verilerin doğrulanabilir olmasına dikkat edilmiştir.

Literatürdeki sağlık göstergeleri kullanılarak yapılan kümeleme analizi çalışmalarından inceleyecek olursak, Alptekin [18] tarafından 27 Avrupa ülkesi ve Türkiye'nin verilen 7 sağlık göstergesi bulanık kümeleme analizi yöntemiyle karşılaştırılmıştır. Kullanılan değişkenler doğumda yıl bazında yaşam beklentisi, doğumda sağlıklı yaşam beklentisi, 5 yaşın altındaki çocuklarda ölüm oranı, 15-69 yaş arası yetişkin ölüm hızı, sağlık harcamalarının Gayri Safi Milli Hasıla (GSMH) oranı, kişi başına düşen toplam sağlık harcaması ve hükümetin yaptığı sağlık harcamasının toplam sağlık harcamasına oranıdır. Çalışmanın sonucunda 28 ülke iki farklı kümeye ayrılmıştır ve Türkiye'nin yetişkin ölüm hızında, kişi başına düşen toplam sağlık harcamasında ve doğumdaki yaşam beklentisinde iyileştirme yapması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Sağlık alanında kümeleme analizi ile yapılan bir diğer çalışmada [10], 2010 yılına ait 81 ilimizin 10 farklı sağlık değişkeni kullanılarak yedi, on ve on beş kümeden oluşan üç farklı senaryo incelenmiştir. Genel olarak gelişmiş ve az gelişmiş illerimiz kendi aralarında gruplanmışlardır. Az gelişmiş iller genellikle

Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesi illerinden oluşmaktadır. Sonuç olarak bölgesel ve iktisadi gelişmişlik farklılıkları, sağlık noktasında da önemli farklılıklara yol açmaktadır.

Benzer bir çalışma 2013 yılına ait 16 farklı sağlık göstergesi ile Tekin [19] tarafından gerçekleştirilmiştir. 81 il 5, 7 ve 11 adet üç farklı küme çözümüne göre incelenmiştir. Her ne kadar sağlık değişkenleri açısından doğu ve batı illeri arasındaki gelişmişlik farkı bu çalışmada da ortaya konsa da, il kümelenmelerinde veri dönemleri ve değişkenler arasındaki farklılıklar yüzünden olduğu düşünülen ciddi ayrımlar görülmektedir.

Bir diğer çalışmada, Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü Ülkeleri (OECD) verileri hiyerarşik kümeleme analizi yöntemi yardımıyla incelenmiş ve 4 farklı kümenin olduğu görülmüştür. Çalışma diğerlerinden kullanılan sağlık değişkenlerinin kümeler arasında farklılık oluşturup oluşturmadığının Kruskal Wallis /Mann Whitney U testleriyle incelenmesi yönünden ayrılmaktadır. Toplam on iki sağlık göstergesinden onunun kümeler arasında anlamlı farklılık gösterdiği ve bu nedenle ilgili değişkenlerin OECD ülkelerinin kümelenmesinde belirleyici özellik taşıdığı belirtilmektedir [12].

Sağlık alanında kümeleme analiziyle yapılan ve ülkelerin, illerin sağlık gelişmişliklerinin ortaya konması amaçlanan bu çalışmalarda, her ne kadar çalışmamıza örnek oluştursa da, kullanılan değişkenler ve varılmak istenen amaç tamamen farklıdır.

Norveç'te yapılan bir başka çalışmada; 4 farklı sağlık bölgesinde 61 hastaneden taburcu olmuş 23.420 hastaya, posta yoluyla anket gönderilmiştir. Psikiyatri ve Pediatri departmanlarının kapsam dışı bırakıldığı çalışmada kümeleme analizi yapılmıştır. Geri dönüş yapan 10.514 hasta cevabından elde edilen veriler, "mükemmel hizmetler" den "verilen hizmetlerde açık bir şekilde iyileştirmeye ihtiyaç var" a kadar 5 ayrı kümeye ayrıştırılarak gruplanmıştır. Ayrıca bir küme oluşturmayacak kadar heterojen olan ve hizmetlerin tüm sonuç ve öğelerinde çok zayıf olduğunu belirten aykırı bir grup da belirlenmiştir. Elde edilen kümeler yaş, eğitim, kendi kendine algılanan sağlık, cinsiyet ve ankete açık yorum yazma derecesi ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur [20]. Bu çalışma

ise genel hasta memnuniyeti, tedaviden alınan yarar ve malpraktis algısı üzerine düzenlenmiş olup çalışmamızdaki varılmak istenen amaçlarla benzerlik göstermemektedir.

Bircan ve Çam [21] çalışmasında, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'ne 2011 yılında başvuran toplam 78.239 hastanın kayıtlarını kümeleme analizi yöntemleriyle incelemiştir. K-Means ve yoğunluk tabanlı kümeleme algoritmalarına göre 11 farklı değişkene (yaş, tedavi ücreti, il dışında yaşam vb.) göre yapılan analizde, K-Means kümeleme sonuçlarına göre hasta profilleri 3 farklı kümeye ayrılırken, daha uygun sonuçlar bulunduğu ifade edilen yoğunluğa dayalı kümeleme yöntemine göre 2 farklı küme oluşmuştur. Bu çalışmada da hasta başvuru davranışlarının belirlenmesi amaçlanmış olup değişkenler araştırmamız ile uyuşmamaktadır.

Bu çalışmayla benzer hasta profiline hizmet veren bölümlerin gruplanması amaçlanmıştır. Literatür incelendiğinde kümeleme analizi yöntemi kullanarak, poliklinik hizmeti veren bölümlerin fiziksel olarak yerleşkede ne şekilde yer alması ve hasta profillerine uygun olarak personel/ekipman desteğinin nasıl özelleştirilmesi gibi problemlere çözüm arayan; bu amaçla demografik özellikler, tanısal gruplar ve tetkik istem sıklıkları değişkenlerini analiz eden bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmada literatürde örneğine rastlanmayan üniversite hastanelerinde bölüm poliklinikleri yerleşmelerinin sağlık değişkenlerine göre kümeleme analizi ile incelenmesi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Veri madenciliği sağlık alanında farklı alanlarda kullanılmış olsa da, çalışmayla özellikle hasta dolaşımı ve bölümlerin birlikte çalışabilirliği açısından literatüre katkıda bulunulmuştur.

Çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri analizin üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yapılmasıdır. Üçüncü basamak hastaneler, ileri tetkik ve özel tedavi gerektiren hastaların bakıldığı, bunun için ihtiyaç duyulan yüksek teknoloji, altyapı ve uzman kadroya sahip araştırma hastaneleridir. Bu yüzden ikinci ve üçüncü basamak hastane bölümlerinin hasta profilleri birbirinden farklı olabilmektedir. Dolayısıyla elde edilen sonuçlar öncelikle üçüncü basamak hastaneler için geçerlidir. Ayrıca bölgesel olarak değişen hasta profilleri, bunlara bağlı olarak bölümlerin ekstra ihtiyaç

duyabileceği geniş üniteler ve tıbbi cihazlar da sonuçlarda değişikliğe yol açabilir. Değininmesi gereken bir diğer önemli kısıt, tek bir hastanenin verilerinin kullanılmasıdır. Bölgedeki birden fazla benzer hastanenin verilerine ulaşılması durumunda ortak hasta profilleri çıkarılabilir.

Kümeleme analizi yöntemiyle birçok hastane yerleşim planı hastalar açısından daha kolay faydalanılabilir hale getirilebilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. İleri Y. Sağlık kurumlarında yönetsel etkinlik ve yerleşim planının önemi. Konya, Eğitim Yayınevi, 2018.
2. Türkmen NA. Hastane iş akış ve yerleşim değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı, Adana, 2007.
3. Çetik MO, Oğulata SN. Hastane hizmet birimleri arasında iş akışının ergonomik açıdan düzenlenmesi. Standart Ekonomik ve Teknik Dergi 2002;41:28-35.
4. Kokoç M. Acil servis yerleşim planlamasında veri madenciliği yaklaşımı: kırkkale üniversitesi tıp fakültesi hastanesi'nde bir uygulama. Yüksek Lisans Tezi. Kırkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı, Kırkkale, 2017.
5. Koh HC, Tan G. Data mining applications in healthcare. J Healthc Inf Manag 2011;19:64-72.
6. Uysal FN, Ersöz T, Ersöz F. Türkiye'deki illerin yaşam endeksinin çok değişkenli istatistik yöntemlerle incelenmesi. EBD 2017;9:49-65.
7. Tekin B. Covid-19 pandemisi döneminde ülkelerin covid-19, sağlık ve finansal göstergeler bağlamında sınıflandırılması: hiyerarşik kümeleme analizi. FESA Dergisi 2020;5:336-349. <https://doi.org/10.29106/fesa.738322>
8. Yaz HF. Çok değişkenli istatistiksel yöntemlerden kümeleme analizi; spss ile bir uygulama. Erişim adresi: https://www.academia.edu/7276743/çok_değişkenli_istatistiksel_yöntemlerden_kümeleme_analizi_spss_ile_bir_uygulama. Erişim tarihi 08 Nisan 2021
9. Ak B. SPSS uygulamalı çok değişkenli istatistik teknikleri. Ed. Kalaycı Ş. Ankara, Asil Yayın Dağıtım, 2010:65-69.
10. Çelik Ş. Kümeleme analizi ile sağlık göstergelerine göre Türkiye'deki illerin sınıflandırılması. Doğu Üniversitesi Dergisi 2013;14:175-194.
11. Haşiloğlu SB. Algı haritalarının değerlendirilmesi için kümeleme algoritmalarına dayalı yeni bir model geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı, Denizli, 2017.

12. Sonğur C. Sağlık göstergelerine göre ekonomik kalkınma ve işbirliği örgütü ülkelerinin kümeleme analizi. SGD 2016;6:197-224.
13. Öz B, Taban S, Kar M. Kümeleme analizi ile Türkiye ve AB ülkelerinin beşeri sermaye göstergeleri açısından karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi 2008;10:1-30.
14. Öz S, Karagöz R, Altındış S, et al. ICD-10 tanı kodlama sistemine aile hekimlerinin bakışı. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2019;5:1-4. <https://doi.org/10.30934/kusbed.444479>
15. Sağlık Bakanlığı. ICD-10-TRM hastalık ve sağlık girişimi sınıflandırma sistemleri geliştirilmesi. Erişim adresi: <https://shgmsgudb.saglik.gov.tr/tr,6220/icd-10-trm-hastalik-ve-saglik-girisimi-siniflandirma-sistemleri-gelistirilmesi.html>. Erişim tarihi 01 Ekim 2021
16. Özer A, Öztürk M, Kaya A. İşletmelerde etkinlik ve performans ölçmede VZA, kümeleme ve TOPSİS analizlerinin kullanımı: İMKB işletmeleri üzerine bir uygulama. Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2010;14:233-260.
17. Gençoğlu P. Türkiye’de illerin gelişmişlik düzeyi dikkate alınarak sağlık hizmetlerinin kümeleme analizi aracılığıyla değerlendirilmesi. ERÜ İİBFD 2018;52:301-324. <https://doi.org/10.18070/erciyesiibd.323409>
18. Alptekin N. Comparison of Turkey and European Union Countries' Health indicators by using fuzzy clustering analysis. IJBSR 2014;4:68-74. <https://doi.org/10.18533/ijbsr.v4i10.607>
19. Tekin B. Temel sağlık göstergeleri açısından Türkiye’deki illerin gruplandırılması: bir kümeleme analizi uygulaması. Çankırı Karatekin Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2015;5:389-416. <https://doi.org/10.18074/cnuibf.196>
20. Bjertnaes O, Skudal KE, Iversen HH. Classification of patients based on their evaluation of hospital outcomes: cluster analysis following a national survey in norway. BMC Health Serv Res 2013;13:73. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-13-73>
21. Bircan H, Çam S. Veri madenciliğinde kümeleme analizi ve sağlık sektöründe bir uygulaması. CÜ İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi 2016;17:85-96.

Etik kurul onayı: Çalışma için, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 25.05.2021 tarih ve 56367 sayılı numarasıyla onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.T. çalışmanın problemini ve ana fikrini kurgulamıştır. M.T ve Ö.Ö. teoriyi geliştirmiş ve gereç yöntem bölümünü düzenlemiştir. Bulgular kısmındaki verilerin değerlendirmesini yazarlar birlikte yapmışlardır. Makale M.T.

tarafından yazılmış, Ö.Ö. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Teşekkür: Prof. Dr. Selçuk Yüksel’e makaledeki kritik değerlendirme, öneri ve düzeltmeleri için teşekkür ederiz.

Akut koroner sendrom hastalarında serum kalsiyum düzeyinin hastane içi ve uzun dönem mortalite ile ilişkisi

The association of serum calcium levels with in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome

Gökhan Sönmez, Dursun Dursunoğlu, Mehmet Koray Adalı

Gönderilme tarihi:03.11.2021

Kabul tarihi:21.01.2022

Öz

Amaç: Serum kalsiyum düzeyinin kardiyovasküler risk faktörleri ve koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Ancak kalsiyumun, KAH olan hastalarda sağ kalım üzerine etkisi yeterince değerlendirilmemiştir. Biz bu çalışmada, kalsiyumun akut koroner Sendrom (AKS) sonrası hastane içi ve bir yıllık takipte mortalite üzerindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu prospektif gözlemsel çalışmaya AKS nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan 90 hasta dahil edildi. Hastalar albümin baz alınarak hesaplanan düzeltilmiş serum kalsiyum düzeylerine göre sınıflandırıldı. Çalışmada, hastane içi ölüm ve kardiyak nedenli komplikasyonlar birincil sonlanım, bir yıl içerisinde tüm nedenlere bağlı ölümler ikincil sonlanım olarak tanımlandı. Serum kalsiyum düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi.

Bulgular: Başlangıç analizlerinde serum kalsiyum düzeyleri, hastane içi dönemde ve takip döneminde mortalite ile ilişkili değildi. Ancak lojistik regresyon analizinde AKS hastalarında başvuru kalsiyum düzeyleri ile hastane içi mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanamazken, düşük kalsiyum düzeyi bir ay içinde gerçekleşen tüm nedenlere bağlı ölümler için önemli bir risk faktörüydü ($p=0,038$, OR=7,387, %95 CI=1,121-48,664). Serum kardiyak troponin ve ürik asit düzeyleri ise, hastane içi mortalite ile anlamlı ilişki gösterdi (sırasıyla $p=0,018$, OR=1,206, %95 CI=1,033-1,408; $p=0,014$, OR=1,377, %95 CI=1,067-1,776).

Sonuç: Serum kalsiyum düzey düşüklüğü, AKS sonrası hastane içi mortaliteyle ilişkili değildir; ancak ilk bir ay içinde gerçekleşen tüm nedenlere bağlı mortalite oranını artırabilir.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, kalsiyum, aterosklerozis.

Sönmez G, Dursunoğlu D, Adalı MK. Akut koroner sendrom hastalarında serum kalsiyum düzeyinin hastane içi ve uzun dönem mortalite ile ilişkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:267-275.

Abstract

Objective: The relationship between serum calcium levels with cardiovascular risk factors and coronary artery disease (CAD) is well known. However, the effect of calcium on survival in patients with CAD has not been adequately evaluated. In this study, we aimed to investigate the role of calcium on mortality in the hospital and one-year follow-up after acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods: 90 patients who underwent coronary angiography for ACS were included in this prospective observational study. Patients were classified according to their corrected serum calcium levels calculated based on albumin. In-hospital mortality and cardiac complications were defined as the primary outcome, and all-cause mortality within one year was defined as the secondary outcome in the study. The relationship between serum calcium level and mortality was evaluated by logistic regression analysis.

Results: In the initial analysis, serum calcium levels were not associated with in-hospital mortality and follow-up period. However, in logistic regression analysis, no significant relationship was found between admission calcium levels and in-hospital mortality in ACS patients, while low calcium levels were an important risk factor for all-cause mortality within one month ($p=0.038$, OR=7.387, 95% CI=1.121-48.664). Serum cardiac troponin and uric acid levels showed a significant association with in-hospital mortality ($p=0.018$, OR=1.206, 95% CI=1.033-1.408, $p=0.014$, OR=1.377, 95% CI=1.067-1.776, respectively).

Conclusion: Low serum calcium levels are not associated with in-hospital mortality after ACS. However, it may increase all-cause mortality rate in the first month.

Key words: Acute coronary syndrome, calcium, atherosclerosis.

Sonmez G, Dursunoglu D, Adali MK. The association of serum calcium levels with in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome. Pam Med J 2022;15:267-275.

Gökhan Sönmez, Uzm. Dr. Tavşanlı Doç. Dr. Mustafa Kalemlı Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kütahya, Türkiye, e-posta: drgs2020@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6450-3091) (Sorumlu Yazar)

Dursun Dursunoğlu, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ddursunoglu@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5232-7078)

Mehmet Koray Adalı, Dr. Öğr. Üye. Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: korayadali@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0054-6252)

Giriş

Akut koroner sendrom (AKS) stabil olmayan anjina pektoris (USAP), ST-yükselmez miyokard enfarktüsü (STYzMI) ve ST-yükselmeli miyokard enfarktüsüyle (STYMI) temsil edilen kompleks bir sendromdur ve koroner arterdeki aterosklerozun ilerlemesine bağlı olarak çeşitli klinik prezentasyonlara yol açabilir [1]. AKS, perkütan koroner girişim (PKG) ve konvansiyonel tedavideki ilerlemelere rağmen hala kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle erken risk sınıflandırılması ve doğru tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi oldukça önemlidir [2].

İskelet dışı kalsiyum miyokard kasılması, trombosit adhezyonu, koagülasyon, kardiyomiyosit apoptozu ve kalbin elektrofizyolojisi gibi kalbi ilgilendiren birçok biyofizyolojik süreçte kritik bir öneme sahiptir [3, 4]. Serum kalsiyum düzeyinin hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara ve obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir [5]. Ayrıca serum kalsiyum düzeyinin koroner arter hastalığı (KAH) varlığı, kardiyovasküler, ve kardiyovasküler olmayan tüm nedenli ölümler için bağımsız bir prediktör olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir [4, 6, 7]. Çalışma raporlarına göre serum kalsiyum düzeyinin ölçümü ve seri takipleri KAH varlığını ve prognozu gösteren bir belirteç olabilir [6, 7]. Ancak bu konudaki çalışmalar, çoğu kez gerçek yaşam verilerini içermeyip, genellikle seçilmiş hasta gruplarında yapılmıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada AKS hastalarındaki başvuru anında ölçülen serum kalsiyum düzeyi ile hastane içi ve bir yıllık mortalite arasındaki ilişkiyi gerçek yaşam verileri ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu prospektif gözlemsel çalışma, Ocak 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında AKS nedeniyle Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran ve koroner anjiyografisi yapılan 90 hastayla gerçekleştirildi. Malignite, akut veya kronik enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, ciddi hematolojik bozukluklar, aktif kanama, akut perikardit, akut miyokardit, vazospastik anjina, koroner anomaliler, ciddi karaciğer hastalığı ve gebelik çalışmanın dışlama kriterleri olarak tanımlandı.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2017/2 – 020/8889) ve tüm kayıtlı hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Veri toplanması ve tanımlamalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbidite ve ilaç kullanımını içeren demografik ve klinik verileri kaydedildi. Tüm katılımcıların detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Hastalardan başvuru anında ve 8-12 saat açlık sonrası serum kalsiyum, açlık glukozu, kreatinin, lipid paneli ve tam kan sayımı gibi standart laboratuvar parametrelerini değerlendirmek için periferik venöz kan örnekleri toplandı. Biyokimyasal parametreler Cobas 8000 otoanaliz (Roche Diagnostic Corp., Mannheim, Germany) cihazıyla, tam kan sayımı Mindray BC-6800 otoanaliz (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) cihazıyla analiz edildi. Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi Payne formülü kullanılarak hesaplandı (Düzeltilmiş Ca (dCa)=Serum Ca + 0,8 x [(4,0-albümin)]) [8].

Transtorasik ekokardiyografi sol lateral dekubitus pozisyonunda GE VIVID 7, GE VIVID 5, Philips Purewave S5-1 cihazları kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografide sol ventrikülün morfolojik yapısı değerlendirildi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) modifiye bi-planar Simpson metodu kullanılarak hesaplandı. Koroner anjiyografi, sağ femoral yoldan Judgkins tekniğiyle yapıldı. Anjiyografik görüntüler çalışma protokolüne kör olan en az iki deneyimli klinisyen tarafından rastgele analiz edildi.

AKS tanısı, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzları baz alınarak konuldu [9, 10]. En az bir epikardiyal damarda %50 ve üzerinde darlık bulunması, anlamlı KAH olarak kabul edildi. Hipertansiyon, sistolik kan basıncı 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg veya tıbbi tedavi alıyor olmak şeklinde tanımlandı. Diyabet, açlık kan şekeri >126 mg/dL veya herhangi bir zamanda kan şekeri \geq 200 mg/dL olması veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hiperlipidemi, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-3'ün önerilerine göre artmış düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyi veya lipid düşürücü ilaç kullanımı olarak tanımlandı.

Klinik sonlanım

Hastalar bir yıl boyunca tüm nedenlere bağlı ölümler (kardiyak, nonkardiyak) açısından takip edildi ve poliklinik vizitlerinde hastalar tekrarlayan klinik değerlendirmelere tabi tutuldu. Çalışmanın birincil sonlanımı hastane içi tüm nedenlere bağlı ölümler ve hastane içi kardiyak komplikasyonlar, ikincil sonlanımı ise AKS sonrası ilk bir yıl içinde tüm nedenlere bağlı ölümler olarak kabul edildi.

İstatiksel analiz

Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama \pm SS ile ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımını belirlemede Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız grup karşılaştırmalarında Independent samples t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması χ^2 testi kullanılarak gerçekleştirildi. AKS hastalarında mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Hastaların ilk yatıştaki mortalite durumu ile ilk geliş dCa arasında tek faktörlü regresyon analizi, hastaların mortalite durumu ile taburculuk dCa arasında tek faktörlü regresyon analizi, hastaların ilk yatıştaki mortalite durumu ile ilk geliş troponin arasında tek faktörlü regresyon analizi, hastaların ilk yatıştaki hastane içi mortalite durumu ile ilk geliş ürik asit değeri arasında tek faktörlü regresyon analizi yapıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Başvuruda alınan serum örneklerindeki kalsiyum düzeylerine göre hastalar dört gruba ayrılmıştır. Yaş, cinsiyet ve aktif sigara kullanımı gruplar arasında benzerdi. Hipertansiyon dışında diyabet, kronik böbrek yetersizliği ve kronik pulmoner hastalık gibi ek hastalık insidanslarında anlamlı farklılık yoktu. PKG ya da koroner arter baypas greftleme (KABG) yöntemleri ile yapılan revaskülarizasyon oranları benzerdi. ($p > 0,05$) Açlık glukozu, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), troponin, ürik asit ve tam kan sayımını içeren standart laboratuvar parametreleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$).

Başvuru sırasında alınan serum örneğindeki kalsiyum düzeyine göre hastalar hipokalsemik, normokalsemik ve hiperkalsemik olarak üç grupta kategorize edildi. Fakat hiperkalsemik grupta hiç hasta yoktu. Grupların hastane içi klinik sonlanımları Tablo 2'de gösterilmektedir. Hipokalsemik hastaların %59'u STYMİ, %32'si STYZMİ ve %9'u USAP; normokalsemik hastaların ise %46'sı STYMİ, %37'si STYZMİ, %18'si USAP tablosuyla başvurdu ve gruplar arası klinik bulgular anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,468$). Gruplar arasında hastane içi ve ilk 6 aylık sağkalımı gösteren GRACE skoru, çok damar hastalığı ve ana korumasız sol ana koroner arter hastalığı ile tanımlanan KAH ciddiyeti, hastane kalış süresi, SVEF ve hastane içi kardiyak komplikasyon oranı benzerdi. Hipokalsemik ve normokalsemik hastaların hastane içi mortalite oranları sırasıyla %23 ve %14 idi ve anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0,332$). Bir yıllık takipte grupların 1., 6. ve 12. ay hastaneye tekrar yatış ve revaskülarizasyon oranları da anlamlı farklılık göstermedi. Hipokalsemik hastalarda ilk bir ay içinde tüm nedenlere bağlı ölümler %12 oranında, normokalsemik hastalarda %20 oranında görüldü ($p=0,746$). Tüm gruplarda 6. ve 12. ay takiplerinde kardiyak ya da nonkardiyak nedenlere bağlı ölüm gerçekleşmemekle birlikte, grupların rehospitalizasyon ve revaskülarizasyon oranları benzerdi (Tablo 3). Lojistik regresyon analizinde başvuru esnasındaki kalsiyum düzeyinin hastane içi mortaliteyi etkilemediği; ancak ilk 30 gün içi tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir risk faktörü olduğu saptandı ($p=0,038$ OR=7,387, %95 CI=1,121-48,664) (Tablo 4). Ayrıca başvuru esnasındaki troponin ve ürik asit düzeyleri, 1 aylık mortalite üzerine etkili olmasa da (Tablo 4) bu iki parametre hastane içi mortalite için anlamlı risk faktörleriydi (sırasıyla $p=0,018$, OR=1,206, %95 CI=1,033-1,40; $p=0,014$, OR=1,377, %95 CI=1,067-1,776).

Tartışma

Akut koroner sendrom hastalarında serum kalsiyum düzeyinin hastane içi mortalite ve kardiyak komplikasyonlar ile ilk bir yıl içindeki mortalite üzerindeki rolünü değerlendirmeyi amaçladığımız bu çalışmamızda; hipokalseminin hem hastane içi ve hem de bir yıllık takipte mortaliteyi etkilemediği, ilk bir ay içindeki tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı gösterildi.

Tablo 1. Kalsiyum düzeyine göre gruplandırılan çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Çeyrek I (n=22) 7,11-8,49 (mg/dl)	Çeyrek II (n=23) 8,50-8,85 (mg/dl)	Çeyrek III (n=23) 8,86-9,20 (mg/dl)	Çeyrek IV (n=22) 9,21-10,50 (mg/dl)	p
Yaş (yıl)	60,18 ±8,23	61,91±10,46	66,86 ±12,93	63,50±9,70	0,762
Erkek, n (%)	15 (68)	14 (61)	15 (65)	13 (59)	0,921
Hipertansiyon, n (%)	5 (23)	16 (70)	11 (48)	14 (64)	0,008
Diyabet, n (%)	5 (23)	11 (48)	10 (43)	12 (55)	0,164
Sigara, n (%)	10 (48)	11 (48)	10 (43)	9 (41)	0,960
Miyokard enfarktüsü öyküsü, n (%)	2 (9)	1 (4)	7 (30)	6 (27)	0,163
PKG öyküsü, n (%)	2 (9)	1 (4)	5 (22)	2 (9)	0,427
KABG öyküsü, n (%)	2 (9)	3 (13)	7 (30)	1 (4)	0,338
Pulmoner hastalık öyküsü, n (%)	3 (14)	4 (17)	6 (26)	4 (18)	0,749
KBY, n (%)	1 (5)	6 (26)	8 (35)	5 (23)	0,074
Açlık glukozu, (mg/dl)	179,95±80,54	212,21±100,65	152,08±72,89	179,72±112,75	0,256
Kreatinin, (mg/dl)	1,04±0,66	1,49±2,08	0,94±0,29	1,27±0,85	0,698
WBC (cells/µL)	10,79±6,25	11,99±6,62	9,27± 5,87	10,60± 5,62	0,935
Hemoglobin (g/dl)	12,68±1,27	12,47±1,09	11,07± 0,68	11,95± 1,67	0,877
Total kolesterol (mg/dl)	174,12±30,88	173,27±31,57	175,38±45,57	188,19±60,96	0,956
LDL-K (mg/dl)	103,33±35,62	96,41±40,26	102,31±36,97	114,18±50,53	0,737
HDL-K (mg/dl)	46,29±24,64	45,11±19,89	46,43±25,92	44,76±13,95	0,979
Trigliserid (mg/dl)	115,74±50,60	173,82±184,67	139,61±73,48	152,86±77,20	0,506
Ürik Asit (mg/dl)	5,95±2,13	5,49±2,12	5,56±1,72	6,10±1,74	0,579
Troponin (ng/ml)	1,70±3,15	3,07±3,71	1,02±1,99	1,24±1,86	0,424

PKG, perkütan koroner girişim; KABG, koroner arter by-pass greft; KBY, kronik böbrek yetersizliği; WBC, beyaz kan hücreleri
LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun hastane yatışı sırasındaki klinik verileri

Değişkenler	Hipokalsemik hastalar (n=22) <8,50 (mg/dl)	Normokalsemik hastalar (n=68) 8,51-10,5 (mg/dl)	p
STYMİ, n (%)	13 (59)	31 (46)	
STYZMİ, n (%)	7 (32)	25 (37)	0,468
USAP, n (%)	2 (9)	12 (18)	
GRACE score	132,54±32,53	133,32±30,30	0,982
Sol ana koroner hastalığı, n (%)	1 (5)	9 (13)	0,187
Çok damar hastalığı, n (%)	12	41	0,052
Hastane yatış süresi (day)	6 (4-8)	5 (4-7)	0,527
SVEF<35, n (%)	8 (36)	22 (32)	
35<SVEF<50, n (%)	7 (32)	22 (32)	0,954
SVEF> 50, n (%)	7 (32)	22 (35)	
Kardiyojenik şok, n (%)	1(5)	2 (3)	0,689
Ciddi aritmi, n (%)	6 (27)	11 (16)	0,346
Tekrarlayan iskemi, n (%)	-	-	-
Hastane içi ölüm, n (%)	5 (23)	9 (14)	0,332

STYMİ, ST-yükselmeli miyokard enfarktüsü; STYZMİ, ST-yükselmez miyokard enfarktüsü; USAP, stabil olmayan anjina pektoris
SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 3. Takip sırasında çalışma popülasyonunun klinik sonuçları

Değişkenler	Hipokalsemik hastalar (n=17) <8,50 (mg/dl)	Normokalsemik hastalar (n=59) 8,51-10,5 (mg/dl)	p
1.ay sonlanım noktası			
Tekrarlayan yatış, n (%)	3 (18)	5 (8)	0,468
Revaskülarizasyon, n (%)	-	1 (2)	0,367
Ölüm, n (%)	2 (12)	12 (20)	0,746
6. ay sonlanım noktası			
Tekrarlayan yatış, n (%)	1 (7)	7 (15)	0,492
Revaskülarizasyon, n (%)	1 (7)	3 (6)	0,973
Ölüm, n (%)	-	-	-
12.ay sonlanım noktası			
Tekrarlayan yatış, n (%)	1 (7)	8 (17)	0,385
Revaskülarizasyon, n (%)	-	3 (6)	0,128
Ölüm, n (%)	-	-	-

Tablo 4. Lojistik regresyon analizinde laboratuvar parametreleri ile mortalite arasındaki ilişki

Değişkenler	beta	SEβ	Wald's x ²	p	OR	95% CI
Hastane içi ölüm						
Başlangıç kalsiyum düzeyi	0,521	0,415	1,577	0,209	1,684	0,747-3,798
Başlangıç kardiyak troponin düzeyi	0,187	0,079	5,621	0,018*	1,206	1,033-1,408
Başlangıç ürik asit düzeyi	0,320	0,130	6,048	0,014*	1,377	1,067-1,776
Birinci ay ölüm						
Başlangıç kalsiyum düzeyi	2,00	0,962	4,322	0,038*	7,387	1,121-48,664
Başlangıç kardiyak troponin düzeyi	0,213	0,137	2,425	0,119	1,237	0,946-1,618
Başlangıç ürik asit düzeyi	0,461	0,266	3,012	0,083	1,586	0,942-2,668

Serum kalsiyum düzeyi ile KAH prognozu arasındaki ilişki, çeşitli çalışmalara konu olmuştur [6, 7]. Kalsiyumun serum düzeylerinin azalmasının, 'stabil' KAH olan hastalarda bir yıllık takipte mortaliteyi belirgin olarak etkilemediği gösterilmiştir [11]. Serum kalsiyum düzeyinin azalmasının, özellikle kritik hastalarda olmak üzere mortaliteyi artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir [12, 13]. Altta yatan mekanizmalar yeterince aydınlatılamasa da çeşitli hipotezlerle kalsiyumun AKS üzerindeki rolü açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlardan bazıları hipokalseminin kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olabileceği, kardiyomiyositlerde plato fazını uzatıp aritmilere neden olması, miyokard kontraktilesini bozması, hücre içi kalsiyum artışına bağlı toksisite artışı ile miyositlerde apoptoza yol açması, damar kalsifikasyonuna neden olması, endotelial ve platelet aktivasyonunu bozarak trombogenezi tetiklemesi, lipid birikimine ve enflamasyona yol açmasıdır [14]. Lu ve ark. [15], 1431 STYMI hastasını içeren çalışmada serum kalsiyum düzeyi düşüklüğünün hastane içi mortalite için bağımsız bir ön gördürücü olduğunu göstermişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda, serum kalsiyum düzeyi düşük ve normal olan hastalar arasında hasta içi mortalite oranları arasında hem başlangıç hem de ileri analizlerde anlamlı bir fark saptanmadı. Nitekim Lu ve ark. [15] çalışmalarına daha yaşlı katılımcıları dahil ettiler ve çalışma popülasyonlarındaki hastaların kardiyovasküler risk profilleri daha kötüydü ve ek hastalık insidansları bizim çalışmamıza göre daha yüksekti. Ayrıca çalışmalarında yüksek TIMI risk skoruna sahip ve Killip III sınıfına tabi hasta oranı yüksekti ve

erken revaskülarizasyon oranları da düşüktü. Bizim çalışmamızda ise prognozu gösteren TIMI risk skoru yerine GRACE risk skoru kullanıldı. Çalışmamızda grupların GRACE risk skorları arasında anlamlı farklılık yoktu ve grupların yaş ortalamaları ve klinik özellikleri, Lu ve ark.'nın [15] çalışmasının aksine, benzerdi. Başka bir çalışmada ise, kalsiyumun hem düşük hem de yüksek düzeylerinin hastane içi mortaliteyi artırdığı ve kalsiyum ile mortalite arasındaki ilişkinin U şeklinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre serum kalsiyum düzeyi <8,90 mg/dl ve >9,86 mg/dl olması, mortalite artışı ile ilişkilidir [14]. Bizim çalışmamızda ise serum kalsiyumun normal düzeyleri, 8,50-10,50 mg/dl arasında kabul edilmiştir. Bu çalışmaya göre normokalsemi grubunda 8,50-8,90 mg/dl ve 9,86-10,50 mg/dl kalsiyum düzeylerine sahip hastalarımızın mortalite oranı artmaktadır ve bu çalışmanın sonuçları gruplarımızdaki benzer hastane içi mortalite oranını açıklayabilir.

Kalsiyum takviyesinin yararları hakkındaki çalışmalar çelişkili olsa da yeni yapılan bir çalışmada, özellikle yoğun bakım hastalarında kalsiyum takviyesinin kısa dönem prognozu ve sağkalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir [16, 17]. Çalışmamızda serum kalsiyum düzeyi düşük hastalara kalsiyum takviyesi yapılmış olması, hipokalsemik hastaların normokalsemik hastalara benzer mortalite oranına sahip olmalarını açıklayabilir. AKS hastalarının hastane içi komplikasyonlarının kalsiyum düzeyi ilişkisini değerlendiren başka bir çalışmada, serum kalsiyum düzeyi <8,3 mg/dl olan hastalarda kalp yetersizliği, atriyoventriküler blok, kontrast nefropatisi gibi komplikasyonlar anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [18]. Ancak bizim

çalışmamızda serum kalsiyum düşüklüğü ile hastane içi komplikasyon arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. 192 STYMI hastasının dahil edildiği diğer bir çalışmada ise, serum kalsiyum düzeyi düşük ve normal hastalarda hastane içi benzer kardiyak komplikasyonlar görülmesi çalışmamızı destekler niteliktedir [19].

Çalışmamızda hastaların takibi sırasında başlangıç analizlerinde ilk 30 gün içindeki mortalite oranları serum kalsiyum düzeyiyle ilişkisiz görünse de lojistik regresyon analizinde, başvuru esnasındaki serum kalsiyum düşüklüğünün AKS sonrası ilk 30 gün için tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artıran bir faktör olduğu gösterilmiştir. 2594 AKS hastasının alındığı bir çalışmada, kalsiyum düzeyi orta vadede tüm nedenli ölümlerde bir J eğrisi göstermiştir ve bu eğriye göre serum kalsiyum düşüklüğü, çalışmamıza benzer şekilde, artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir [20]. Çalışmamızda 6. ve 12 ay içinde hiç ölüm gerçekleşmediği için, orta ve uzun dönem sonlanım hakkında herhangi bir fikir verilmemiş olması doğaldır. Prospektif dizayn nedeniyle hastalarımızın sıkı takip edilmiş olması, optimal ilaç kullanımının sağlanması, tekrarlayan revaskülarizasyon işlemlerinin zamanında yapılması ve kalsiyum takviyesi, hastalarımızın uzun dönem (bir yıllık) iyi prognozunu açıklayabilir.

Çalışmamızda dikkat çeken diğer bulgular ise başvuru esnasındaki artmış kardiyak troponin ve ürik asit düzeylerinin hastane içi mortalite riskini anlamlı bir şekilde artırmasıydı. Bir çalışmada AKS hastalarında artmış (>6 mg/dl) ürik asit düzeyleri, hastane içi mortaliteyi göstermede bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış olup çalışma sonuçlarımızla örtüşmektedir [21]. Başka bir çalışmada da uzun dönem sağkalım ile serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir [22]. Ürik asit düzeyleri ile artmış hastane içi mortalite arasındaki ilişki, yüksek ürik asit seviyelerin, hipertansiyon [23, 24], diyabet [25], kronik böbrek yetersizliği [23, 26] ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamız, AKS hastalarımızda birinci aydan sonra ölüm olmaması nedeniyle, ürik asidin uzun dönem sağkalım üzerine etkisi hakkında bir fikir verememektedir. Serum kardiyak troponin düzeylerinin STYMI hastalarında, mortalite üzerine etkisini değerlendiren bir

çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, artmış kardiyak troponin düzeyleri hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir [27]. Başka bir çalışmada da yüksek troponin düzeyleri hem kısa hem de uzun dönemde artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [28]. Mevcut çalışmamızda ise, troponin düzeyi ile kısa dönem mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum, çalışmamıza daha az sayıda hasta alınması, birinci aydan sonra ölüm görülmemesi gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın küçük örneklemden oluşması ve hiperkalsemik hastaların bulunmaması önemli bir kısıtlamadır. Ayrıca sadece başvuru esnasındaki serum kalsiyum düzeylerinin değerlendirilmiş olması, dinamik kalsiyum değişikliklerinin analiz edilmemesi, diğer bir çalışma sınırlamasıdır. Nutrisyonel durumun değerlendirilememiş olması ve kalsiyum düzeylerini etkileyebilecek D vitamini düzeylerinin istenmemesi sonuçları değiştirebilecek önemli bir kısıtlamadır.

Sonuç olarak, AKS hastalarında düşük kalsiyum düzeyleri, hastane içi mortalite ve hasta içi komplikasyonlarla ilişkili olmamakla birlikte, AKS sonrası ilk bir ay içinde gelişen tüm nedenlere bağlı ölümlerde önemli bir etken olabilir. Serum kardiyak troponin ve ürik asit düzeyleri ise, hastane içi mortalite ile ilişkilidir. Kalsiyumun kardiyovasküler hastalıklardaki rolünün ve altta yatan mekanizmaların daha iyi belirlenebilmesi için, çok merkezli, geniş popülasyonlu, randomize, kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

1. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:362-425. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
2. Yu T, Jiao Y, Song J, et al. Hospital mortality in acute coronary syndrome: adjustment of GRACE score by D-dimer enables a more accurate prediction in a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:252. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1239-4>

3. Kraft MD. Phosphorus and calcium: a review for the adult nutrition support clinician. *Nutr Clin Pract* 2015;30:21-33. <https://doi.org/10.1177/0884533614565251>
4. Berridge MJ. Calcium signalling remodelling and disease. *Biochem Soc Trans* 2012;40:297-309. <https://doi.org/10.1042/BST20110766>
5. Lind L, Jakobsson S, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Relation of serum calcium concentration to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *BMJ* 1988;297:960-963. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6654.960>
6. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol* 1997;50:967-973. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00104-2](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00104-2)
7. Larsson TE, Olauson H, Hagstrom E, et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:333-339. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196675>
8. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643-646. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5893.643>
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
10. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
11. Wang M, Yan S, Peng Y, Shi Y, Tsao JY, Chen M. Serum calcium levels correlates with coronary artery disease outcomes. *Open Med* 2020;15:1128-1136. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0154>
12. Hastbacka J, Pettila V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1264-1269. <https://doi.org/10.1046/j.1399-6576.2003.00236.x>
13. Choi YC, Hwang SY. The value of initial ionized calcium as a predictor of mortality and triage tool in adult trauma patients. *J Korean Med Sci* 2008;23:700-705. <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.4.700>
14. Shiyovich A, Plakht Y, Gilutz H. Serum calcium levels independently predict in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:510-516. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.01.013>
15. Lu X, Wang Y, Meng H, et al. Association of admission serum calcium levels and in-hospital mortality in patients with acute ST-elevated myocardial infarction: an eight-year, single-center study in China. *PLoS One* 2014;9:e99895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099895>
16. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long-term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community-based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:228. <https://doi.org/10.1136/bmj.f228>
17. Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. *SpringerPlus* 2015;4:594-601. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1387-7>
18. Polo JCG, Ferrera CF, Pizarro VR, et al. P5477 Usefulness of hypocalcemia at admission as a prognostic marker in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;40:ehz746.0431 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0431>
19. Jiang M, Yang B, Zhang G, Wang H. Effects of hypocalcemia on prognosis of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and nursing observation. *Int J Clin Exp Med* 2018;11:9762-9767.
20. Gu X, Ding X, Sun H, et al. Usefulness of Serum Calcium in the Risk Stratification of Midterm Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomed Res Int* 2019;2019:1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/9542054>
21. Magnoni M, Berteotti M, Ceriotti F, et al. Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2017;240:25-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.027>
22. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;109:1260-1265. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.018>
23. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33:1729-1741. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>
24. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort, *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-650.
25. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:361-362. <https://doi.org/10.2337/dc07-1276>
26. Shankar A, Klein R, Klein BE, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *J Hum Hypertens* 2006;20:937-945. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002095>

27. Wanamaker BL, Seth MM, Sukul D, et al. Relationship between troponin on presentation and in-hospital mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Am Heart Assoc 2019;8:e013551. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013551>
28. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2000;140:917-927. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.111107>

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.02.2017 tarih ve E-8889 sayısı ile etik onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

G.S. ve D.D. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. G.S. ve D.D. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini G.S., M.K.A. ve D.D. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü M.K.A. ve G.S. tarafından yazılmış, D.D. ve M.K.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Long-term 25-hydroxy vitamin D3 level of patients supplied with total thyroidectomy due to nodular goiter

Nodüler guatr nedenli total tiroidektomili uygulanmış hastaların uzun dönem 25-hidroksi D3 vitamin seviyesi

Hacı Bolat, Mustafa Kaçmaz

Gönderilme tarihi:09.09.2021

Kabul tarihi:01.11.2021

Abstract

Introduction: One of the most important problems developing in patients who have undergone thyroidectomy is hypocalcemia. For this reason, the calcium (Ca) level is screened in patients, but it is not routinely screened for low levels of 25-hydroxy vitamin D3 (25-OH D3), which is found to be associated with many diseases in the postoperative mid-period, in normocalcemic patients who have undergone thyroidectomy.

Material and method: The study included 60 normocalcemic patients (Group 1) who underwent thyroidectomy due to nodular goiter and 170 patients (Group 2) who applied with the suspicion of thyroid disease and who were evaluated as normal and who did not receive Ca and 25-OH D3 supplements (Group 2). Biochemical hypocalcemia was defined as a corrected Ca level of less than 8.0 mg/dL. 25-OH D3 levels of all patients at the postoperative 12th month were recorded by scanning their Ca levels and routine laboratory tests.

Results: Measurements were made in 12th month postoperatively. The 25-OH D3 levels of the patients in Group 1 were lower than the 25-OH D3 levels of the patients in Group 2 ($p<0.001$). The thyroxine (T4) hormone levels of the patients in Group 1 were higher than the T4 values of the patients in Group 2 ($p=0.002$). There was no statistically significant difference between the Ca levels of the patients in Group 1 and Group 2. ($p>0.05$). There was no difference between other measurement parameters.

Conclusion: We think that in patients who underwent thyroidectomy due to nodular goiter, their 25-OH D3 levels should be screened in the postoperative period and replaced if necessary.

Key words: Thyroidectomy, 25-OH D3, calcium, nodular goiter.

Bolat H, Kaçmaz M. Long-term 25-hydroxy vitamin D3 level of patients supplied with total thyroidectomy due to nodular goiter. Pam Med J 2022;15:277-284.

Öz

Giriş: Tiroidektomi yapılmış olan hastalarda gelişen en önemli problemlerden birisi hipokalsemidir. Bu nedenle hastalarda kalsiyum düzeyi taranmakta, ancak tiroidektomi yapılmış olan normokalsemik hastalarda, postoperatif orta dönemde birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilen, 25-hidroksi vitamin D3 (25-OH D3) vitamin düşüklüğünün bulunup bulunmadığı rutin olarak taranmamaktadır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi uygulanmış normokalsemik 60 hasta ile (Grup 1) tiroid hastalığı şüphesi ile başvurmuş olup tiroid ultrasonografisi uygulanmış ve normal olarak değerlendirilmiş olan kalsiyum ve 25-OH D3 vitamin desteği almayan 170 hasta (Grup 2) dahil edildi. Biyokimyasal hipokalsemi, 8.0 mg/dL'den az düzeltilmiş kalsiyum seviyesi olarak tanımlandı. Tüm hastaların postoperatif 12. aydaki D vitamini düzeyleri Ca düzeyleri ve rutin laboratuvar tetkikleri taranarak kayıt altına alındı.

Bulgular: Ölçümler postoperatif 12. ayda yapıldı. Grup 1'de yer alan hastaların 25-OH D3 düzeyleri Grup 2'de yer alan hastaların 25-OH D3 düzeylerinden düşüktü ($p<0,001$). Grup 1'de yer alan hastaların tiroksin (T4) hormon düzeyleri Grup 2'de yer alan hastaların T4 değerlerinden yüksekti ($p=0,002$). Grup 1'de yer alan hastaların kalsiyum Ca düzeyleri ile Grup 2'de yer alan hastaların Ca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Diğer ölçüm parameteleri arasında fark yoktu.

Sonuç: Nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalarda postoperatif dönemde 25-OH D3 düzeylerinin taranarak gerektiğinde, replase edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Tiroidektomi, 25-OH D3, kalsiyum, nodüler guatr.

Bolat H, Kaçmaz M. Nodüler guatr nedenli total tiroidektomili uygulanmış hastaların uzun dönem 25-hidroksi D3 vitamin seviyesi. Pam Tıp Derg 2022;15:277-284.

Introduction

Thyroid nodules (TN) are relatively common diseases in the population and are generally benign. The frequency of TN varies according to the region of the nodule, the sensitivity of the imaging methods for the diagnosis of the nodule and the sensitivity of the scanning methods [1]. Thyroid diseases, which have an important place among endocrine system diseases, are four times higher in women than in men, regardless of iodine deficiency. Although the incidence of nodules decreases with age, nodules are detected in approximately half of the population around the age of 60 [2].

Thyroidectomy is a surgical method that is applied in many diseases of the thyroid gland, especially in nodular diseases of the thyroid, and is based on the removal of the thyroid gland. Thyroidectomy was first performed by Theodor Kocher in 1870 [3]. Many methods have been used in the surgical treatment of thyroid. However, total thyroidectomy has become the most preferred method in surgical treatments for both thyroid nodules and endocrine reasons in recent years [4].

25-Hydroxy vitamin D3 (25-OH D3) is a fat-soluble vitamin that is primarily involved in calcium (Ca), phosphate (P) metabolism and bone mineralization, and is a precursor of steroid hormones. It controls all Ca hemostasis in the endocrine system, Ca absorption in the intestine and also regulates urinary Ca excretion and bone metabolism [5].

25-OH D3 is a fat-soluble vitamin that increases the body's absorption of Ca, magnesium (Mg), and P and is used for normal bone development and maintenance. To maintain a healthy 25-OH D3 level, the circulating level of 25-OH D3 must be greater than 30 ng/mL. Many studies now show an association between 25-OH D3 deficiency and cancer, cardiovascular disease, diabetes, autoimmune diseases, and depression. Therefore, the assessment and management of 25-OH D3 deficiency plays an important role in improving care for patients with this condition [6].

Recent evidence has shown an association between low 25-OH D3 status and autoimmune thyroid diseases such as Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. It has also been reported that 25-OH D3 signaling is impaired in thyroid cancers. Therefore, studies on the possible

role of 25-OH D3 in thyroid diseases, including autoimmune thyroid diseases and thyroid cancers, are also being conducted [7].

The aim of our study is to determine whether there is low 25-OH D3 in the postoperative mid-term, and to evaluate the change in thyroid function tests and basic laboratory values in normocalcemic patients who have undergone thyroidectomy and who have only had postoperative Levothyroxine sodium replacement.

Materials and methods

Patients who applied to the General Surgery Clinic of Nigde Omer Halisdemir University Medical Faculty Training and Research Hospital with the complaint of thyroid disease and had neck ultrasonography imaging for thyroid disease were included in the study. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, after it was approved with the decision of the ethics committee of Nigde Omer Halisdemir University, dated 12.08.2021 and numbered 2021/74. There were 70 total thyroidectomy patients who underwent total thyroidectomy for nodular goiter in the study group, and 192 healthy individuals in the control group. 10 patients in the study group whose records were scanned and 22 patients in the control group were excluded from the study due to exclusion criteria (Figure 1).

Inclusion criteria in the study group were determined as patients between the ages of 18-80 who underwent total thyroidectomy due to a thyroid nodule, were normocalcemic, did not receive Ca and 25-OH D3 supplements in the postoperative period, but were euthyroid with thyroid hormone replacement. The control group, on the other hand, was determined as patients between the ages of 18-80, who applied with the suspicion of thyroid disease, who underwent thyroid ultrasonography and were evaluated as normal, and did not receive Ca and 25-OH D3 supplementation. Biochemical hypocalcemia was defined as a corrected Ca level of less than 8.0 mg/dL.

Exclusion criteria in both groups were those who received Oral 25-OH D3 supplementation, individuals under the age of 18 and over the age of 80, those with hyperthyroidism, hypothyroidism, hashimoto thyroiditis, patients with parathyroid adenoma, those receiving 25-OH D3 therapy and Ca replacement

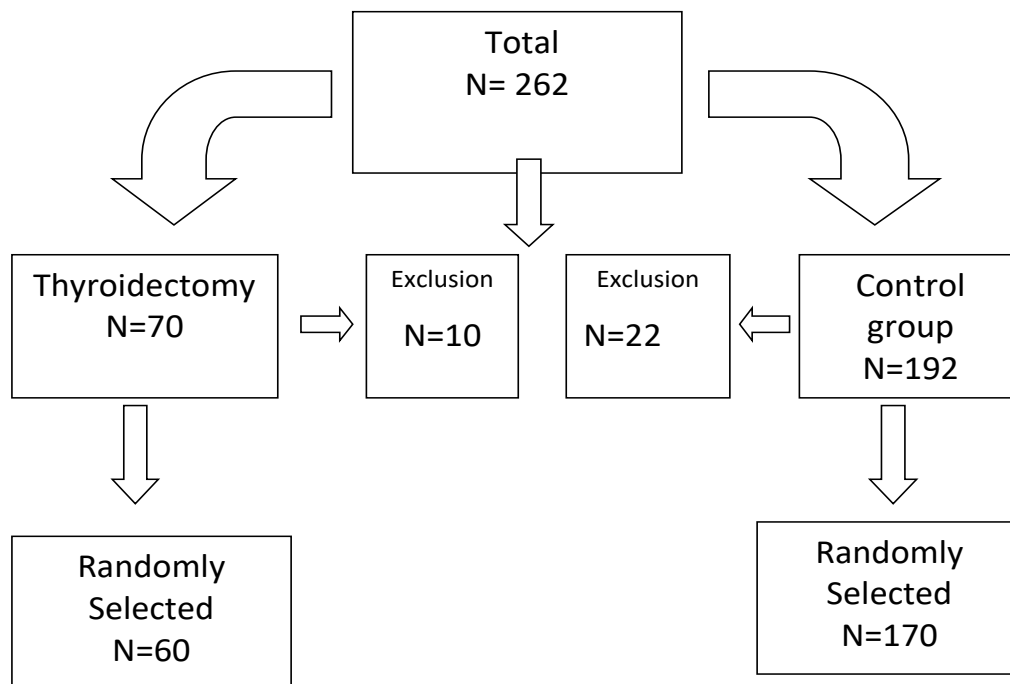


Figure 1. Study overview

therapy, those with malnutrition, and those with gastrointestinal system who underwent surgery were identified.

The patients included in the study were divided into two groups as study (group 1) and control (group 2). Total thyroidectomy was performed in all patients in the study group. Patients were normocalcemic at least one year after the operation. In the control group, there were patients whose age, gender, body mass index (BMI) were similar to the study group and whose physical examination and neck ultrasonography were normal in the same period, but whose 25-OH D3 levels were checked.

The information of the individuals included in the study was collected from the computer-based electronic archive system of our hospital. All patients included in the study had a neck ultrasonography report interpreted by the same radiologist in the same year. At least one year after the operation, blood 25-OH D3 levels and other laboratory data of the patients with total thyroidectomy and the control group included in the study were recorded.

The information about gender, age, weight, BMI, medical treatment for thyroid, and thyroid surgery of the individuals who met the study criteria and were included in the study were recorded. In the thyroid ultrasonography report,

whether there was a mass in the thyroid, whether the mass was benign or malignant, and its dimensions were examined. In our study, data on whether the pathology results of patients with total thyroidectomy were malignant or benign and histopathological diagnosis of malignancy were collected and recorded. 25-OH D3 level, free Triiodothyronine (T3), free T4, Thyroid stimulating hormone (TSH) hormones, Ca, Mg, P, albumin, glucose, creatinine and Glomerular filtration rate (e-GFR) results were recorded in laboratory examination screening.

Statistics

Statistical analyses were performed by using IBM SPSS for Windows Version 21.0 package program. Numerical variables were summarized as mean \pm standard deviation. The normality of numerical variables was examined using the Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilks test. Independent groups t-test was used to compare normally distributed variables between groups. Mann-Whitney U-test was used for the variables in which normality was not achieved. Pearson's 2 -test and Fisher's exact test were used to compare categorical data between groups.

Results

There was no significant difference between the groups in terms of age ($p=0.134$). When evaluated in terms of height, no statistically

significant difference was found between the groups ($p=0.659$) and there was no statistically significant difference between the groups in terms of weight ($p=0.219$). Group 1 consisted of 48 men and 12 women, and group 2 consisted of 140 men and 30 women. When evaluated in terms of gender, there was no statistically significant difference between the groups ($p=0.685$) Table 1.

When evaluated in terms of laboratory values, the patients in Group 1 were at the 12th postoperative day. There was a statistically significant difference between the 25-OH D3 measurements in the month and the 25-OH D3 measurements of the patients in the control group ($p<0.001$). There was a statistically significant difference between the T4 hormone levels of the patients in group 1 at the postoperative 12th

month and the T4 values of the patients in the control group ($p=0.002$). There was no statistically significant difference between the Ca levels of the patients in group 1 at the postoperative 12th month and the Ca levels of the patients in the control group ($p>0.05$) (Figure 2). When evaluated in terms of other measured laboratory values, no statistically significant difference was found between the laboratory values of the patients in Group 1 at the postoperative 12th month and Group 2 ($p>0.05$) (Table 2).

While 25-OH D3 deficiency was present in 56.6% of the patients in Group 1, it was found in only 2.9% of the patients in Group 2. While the Ca value was sufficient in 90% of the patients in Group 1, it was within normal limits in 97% of the patients in Group 2 (Table 3).

Table 1. Age, weight, height, and sex characteristics of groups

	Group 1 (n=60)		Group 2 (n=170)		p
	n (%)	Mean±SD	n (%)	Mean±SD	
Age (yrs)		52,6 ±12.2		46.8±11.1	0.134 ^b
Height (cm)		161.9±6.4		162.2±6.4	0.659 ^b
Weight (kg)		71.7±9.7		70.5± 9.2	0.219 ^b
Sex					0.685 ^c
Male	48 (75)		140 (78.6)		
Female	12 (25)		30 (21.4)		

Data presented as mean±SD, median (min-max), and number of patients (%)
 ASA: American Society of Anesthesiologists, MAP: Mean Arterial Pressure, f: female
 m: male ^a Student-T, ^b Mann–Whitney U, ^c Pearson’s Chi-Square, ^dFisher’s Exact

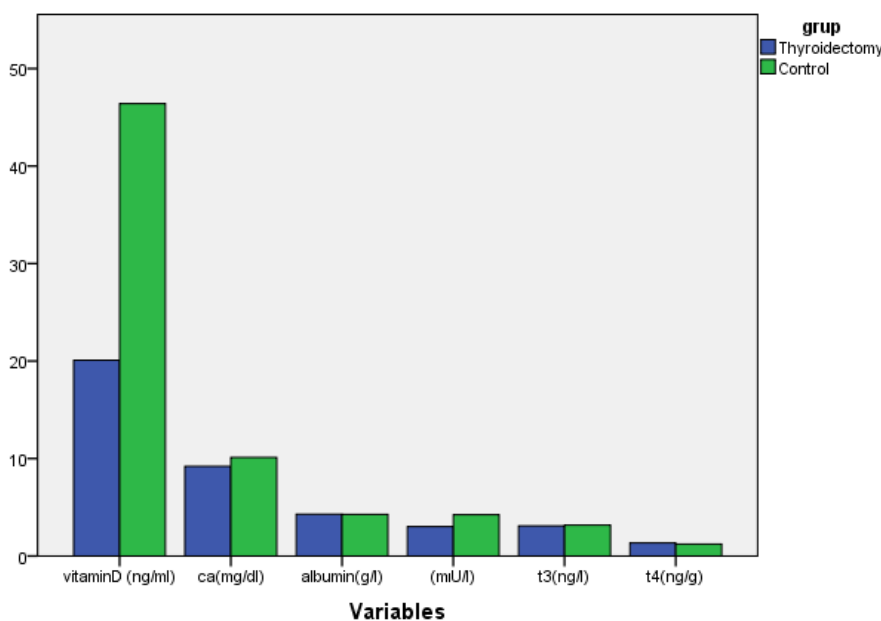


Figure 2. D vit, Ca, Albumin, T3, T4, TSH values between groups

Table 2. Biochemical results between groups

	Group 1 (n=60)	Group 2 (n=170)	
	Mean±SD	Mean±SD	p
Vitamin D	20.71±10.45	30.24±8.51	0.000
Calcium	9.15±0.50	9.41±0.48	0.348 ^a
Potassium	3.67±0.62	3.55±0.61	0.405 ^b
Magnesium	2.08±0.18	2.07 ±0.20	0.636 ^b
Protein	7.17±0.56	7.09±0.57	0.791 ^a
Albumin	4.35±0.36	4.26±0.38	0.610 ^b
TSH	3.67±4.6	4.58±11.9	0.591 ^b
T3	3.03±0.66	3.13±0.69	0.815 ^a
T4	1.33±0.15	1.25±0.30	0.002 ^b
Glucose	92.60±12.59	100.00±33.16	0.177 ^b
Creatinine	0.75±0.11	0.81±0.22	0.686 ^b
eGFR	92.21±14.61	85.60±18.26	0.305 ^a

Data presented as mean+SD and number of patients (%)
^a 0.591 Student-T, ^b Mann-Whitney U, test

Table 3. Percentage of Vitamin D and calcium levels in thyroidectomy patients

Variable	Vitamin levels	Group 1 (n=60)	Group 2 (n=170)
Severely Deficient	Vitamin D <10 ng/mL	8 (13.3)	0 (0)
Deficient	Vitamin D <20 ng/mL	26 (43.3)	5 (2.9)
Insufficient	Vitamin D <30 ng/mL	15 (25)	80 (47)
Sufficient	Vitamin D >30 ng/mL	11 (18.3)	85 (50)
Low	Calcium ≤8 mg/dl	6 (10)	3 (1.7)
Sufficient	Calcium ≤9 mg/dl	30 (50)	69 (40.5)
Normal	Calcium ≤10 mg/dl	24 (40)	98 (57.6)

Data presented number of patients (%)

Pathology results of 60 patients in the study group were reported as 9 malignant and 51 as benign. Ca values were similar in benign and

malignant groups ($p=0.680$). However, 25-OH D3 level was significantly lower in patients with malignant pathology ($p=0.008$) (Table 4).

Table 4. D vit and Ca values according to the results of malignant and benign pathology

	Benign	Malign	p
Vitamin D	21.62±10.17	12.69±5.78	0.008
Calcium	9.17±0.64	9.33±0.47	0.680

Data presented as mean+SD

Discussion

It has been reported that in patients who develop biochemical and symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy, there is a significant decrease in 25-OH D3 level, and especially in patients with severe (<10 ng/mL) 25-OH D3 deficiency, there is also significant symptomatic and biochemical hypocalcemia [8]. In our study, we investigated whether

there was a decrease in long-term 25-OH D3 levels in patients who continued their lives as normocalcemic after thyroidectomy.

There are reports showing that there is a correlation between 25-OH D3 deficiency and hypocalcemia in the postoperative period, and hypocalcemia deepens as 25-OH D3 level decreases. In this study, it was shown that there was a significant difference in postoperative

hypocalcemia rates between those with 25-OH D3 levels >50 nmol/l (>20 ng/ml) and those with <25 nmol/l (10 ng/ml) [9]. However, studies measuring 25-OH D3 levels in patients who were found to be normocalcemic in the postoperative period after thyroidectomy surgery are very rare. In our study, we observed a significant decrease in 25-OH D3 levels at 12 months after thyroidectomy. This result showed us that 25-OH D3 deficiency, which is associated with many diseases, can be encountered after thyroidectomy.

Although there are different methods and criteria for determining 25-OH D3 levels, the criteria suggested by Holc have been widely accepted. In this recommendation, 25-OH D3 deficiency is called as deficiency if 25-OH D3 level in the circulating blood is 20 ng/ml (50 nmol/L) and below, is called as partial deficiency if it is between 21 and 29 ng/, and is called as adequate if it is greater than or equal to 30 ng/ml. [10]. These values were also taken as basis in our study.

Both prospective and retrospective epidemiological studies show that 25-OH D3 levels below 20 ng/ml are associated with a 30% to 50% increased risk of colon, prostate, and breast cancers and higher mortality in these cancers [11]. In our study, we think that the mean 25-OH D3 levels measured as 30 ng/ml in the control group, versus the 20 ng/ml value measured in patients who underwent thyroidectomy may increase the risk of malignancy.

It has been reported that low serum levels of 25-OH D3 are closely associated with the occurrence of cardiovascular diseases in addition to high cholesterol, smoking, obesity, high blood pressure and diabetes, [12] and it has been shown that 25-OH D3 deficiency is also associated with the development of diabetes [13]. Recent studies have shown that 25-OH D3 levels are negatively associated with diabetes type 2 mellitus, islet beta cell function, insulin resistance, body fat and BMI levels [14].

25-OH D3 plays an important role in immune cell biology, together with 25-OH D3 receptors, in regulating immune function, inhibiting inflammatory reactions and autoimmune diseases [15]. For all these reasons, our results suggest that even if the patients are normocalcemic after thyroidectomy, it is

predicted that there may be a decrease in 25-OH D3 levels and that it may need to be replaced.

Hypocalcemia following total thyroidectomy (TT) is a relatively common and sometimes difficult complication to correct. Transient hypocalcemia occurs in 50-68% of patients after TT, whereas permanent hypocalcemia occurs in 3% of patients after TT [16]. Transient hypocalcemia is defined by various authors as a decrease in Ca lasting 6 to 12 months after surgery, and persistent hypocalcemia is a decrease in Ca after TT lasting more than 12 months [17] In our study, we aimed to investigate whether there is 25 OHD deficiency independent of hypocalcemia by including patients who did not develop temporary or permanent hypocalcemia after thyroidectomy.

Postoperative hypocalcemia is defined as any single corrected Ca level less than 8.0 ng/mL in the postoperative period. The corrected Ca is calculated as: $\text{Measured Ca} + 0.02 \times (40 - \text{serum albumin})$ [18]. The values measured in both groups with the volunteers in our study were normocalcemic (9.15 ± 0.50 , 9.41 ± 0.48).

In the literature, there are no reports stating that most thyroidectomy patients may have 25-OH D3 deficiency without symptoms of hypocalcemia and that these patients can be treated with oral administration of only Ca and 25-OH D3 preparations, and that isolated 25-OH D3 supplements should be given in these patients [19]. The results of our study suggest that even if other biochemical evaluations are normal, postoperative 25-OH D3 deficiency can be seen.

Griffin et al. [20] reported the incidence of transient biochemical hypocalcemia as 24% after thyroidectomy, and claimed that there was no correlation between 25-OH D3 levels and the risk of postoperative hypocalcemia. In our study, we found that low 25-OH D3 levels may also be present in normocalcemic patients. These results supports the findings of Griffin et al. [20].

25-OH D3 plays an important role in Ca metabolism by increasing the absorption of Ca from the gastrointestinal tract. In patients with 25-OH D3 deficiency after thyroidectomy, secondary hyperparathyroidism is also likely to occur to keep Ca levels normal [21]. Therefore, it is recommended to treat all of these patients as if they have 25-OH D3 deficiency.

In some recent clinical studies, it has been claimed that there is no relationship between Ca level and 25-OH D3 level after total thyroidectomy. Yang et al. [22] reported that preoperative 25-OH D3-vitamin level did not affect postoperative Ca level in patients who underwent total thyroidectomy. In the study conducted by Al Khatib et al. [23], it was reported that low 25-OH D3 level affects the early postoperative Ca level but not the long-term Ca level in patients who underwent total thyroidectomy. It has also been reported that Ca supplementation with 25-OH D3 is more effective than Ca supplementation alone in preventing early postoperative hypocalcemia [24]. Chiu et al. [25] reported that long-term 25-OH D3 levels in patients with postmenopausal total thyroidectomy were significantly lower than in the control group, and this caused various complications related to the musculoskeletal system. In our study, postoperative low 25-OH D3 levels were also present, and we observed that 25-OH D3 level did not affect Ca level in the long-term postoperatively. These results are consistent with the results of previous studies.

Hypothyroidism develops in all patients undergoing total thyroidectomy. To prevent this complication, external thyroid hormone replacement is required. It has been reported that it is necessary to keep the TSH hormone within normal range, especially after total thyroidectomy, to prevent the growth of the ectopic thyroid tissue left behind due to hypothyroidism and other clinical conditions [26]. For this, long-term T3 and T4 replacement was recommended to patients, and levothyroxine (LT4) was mostly used for this purpose. In the experimental studies of Jin et al. [27], it was reported that the T4 level was higher in the study groups compared to the healthy group due to LT4 given to prevent hypothyroidism after total thyroidectomy. In the study of Regalbuto et al. [28], it was reported that there may sometimes be subclinical hyperthyroidism due to LT4 administration after total thyroidectomy. The high T4 levels observed in the patient group who underwent thyroidectomy in our study also confirm the results of these experimental and clinical studies.

Limitations of the study: The limitation of our study is the small number of patients and that its being a single-center study. The study was designed retrospectively. Therefore, it was not

possible to blindly randomize the study control groups and keep the number of the groups equal. Preoperative 25-OH D3 levels of the patients could not be screened. Therefore, patients with vitamin D deficiency independent of surgery could not be excluded. This study's strength is that while many previous studies have mentioned the results of total thyroidectomy with early 25-OH D3 and Ca, this one is a case-controlled study comparing the long-term results of vitamin 25-OH D3 in patients with normocalcemic total thyroidectomy.

Routine monitoring of Ca levels alone is not sufficient in the postoperative period in patients who have undergone thyroidectomy for nodular goiter. We think that routine monitoring of 25-OH D3 levels in these patients, even if they are normocalcemic in the postoperative period, and replacing them when necessary will have an important role in preventing hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism that may develop in the following period.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:901-911. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.019>
2. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: a guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas* 2017;96:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.002>
3. Biello A, Kinberg EC, Wirtz ED. Thyroidectomy. *StatPearls* [Internet], 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563279/>. Accessed September 14, 2021
4. Ciuni R, Biondi A, Di Giunta M, Basile F, Ciuni S. Total thyroidectomy vs subtotal thyroidectomy for plurinodular goiter. Analysis 1517 cases. *Ann Ital Chir* 2010;81:9-12. Available at: <https://europepmc.org/article/med/20593744>. Accessed September 14, 2021
5. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453:36-45. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.04.008>
6. Sizar O, Khare S, Goyal A, Bansal P, Givler A. Vitamin D deficiency. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2021.
7. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci* 2017;18:1949. <https://doi.org/10.3390/ijms18091949>

8. Dağlar G, Kiliç MÖ, Çelik C, et al. Is there a relationship between vitamin D status and hypocalcemia after total thyroidectomy? *Acta Endocrinol (Buchar)* 2016;12:291. <https://doi.org/10.4183/aeb.2016.291>
9. James KB, Haridimos M, Anita S, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg* 2011;35:324-330. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0872-y>
10. Dawson Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1867-7>
11. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *JNCI* 2006;98:451-459. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj101>
12. Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, Milani RV, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation* 2013;128:2404-2406. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.002902>
13. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*, 2014;13:163-181. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03401332>. Accessed September 14, 2021
14. Soo Lim, Min Joo Kim, Soo Lim, et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr* 2013;97:524-530. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.048496>
15. Jeffery LE, Qureshi S, David G, et al. Vitamin D Antagonises the Suppressive Effect of Inflammatory Cytokines on CTLA-4 Expression and Regulatory Function. *PLoS One* 2015;10:131-139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131539>
16. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28:271-276. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-6903-1>
17. D'Ajello F, Cirocchi R, Docimo G, et al. Thyroidectomy with ultrasonic dissector: a multicentric experience. *G Chir* 2010;31:289-292. Available at: <http://eprints.bice.rm.cnr.it/id/eprint/6897>. Accessed September 14, 2021
18. RB Payne, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643-646. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5893.643>
19. Lemaire F, Debruyne F, Delaere P, Poorten V. Parathyroid function in the early postoperative period after thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55:187-198. Available at: <https://europepmc.org/article/med/11441478>. Accessed September 14, 2021
20. Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:346-351. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.25>
21. Yamashita H, Murakami T, Noguchi S, et al. Postoperative tetany in Graves disease: important role of vitamin D metabolites. *Ann Surg* 1999;229:237-245. <https://doi.org/10.1097/00000658-199902000-00012>
22. Yang X, Guan Y, Yan B, et al. Evidence-based complementary and alternative medicine bioinformatics approach through network pharmacology and molecular docking to determine the molecular mechanisms of Erjing pill in Alzheimer's disease. *Exp Ther Med* 2021. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10687>
23. Al Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, et al. Severe vitamin D deficiency: a significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:424-431. <https://doi.org/10.1177/0194599814561209>
24. Wang TS, Cayo AK, Wilson SD, et al. The value of postoperative parathyroid hormone levels in predicting the need for long-term vitamin D supplementation after total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:777-781. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1377-5>
25. Chiu TH, Chen SC, Yu HC, et al. Association between Geriatric Nutrition Risk Index and Skeletal Muscle Mass Index with Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women Who Have Undergone Total Thyroidectomy. *Nutrients* 2020;12:1683. <https://doi.org/10.3390/nu12061683>
26. Seitz D, Todt I, Boga E, Yasin A, Sudhof H. Ectopic thyroid tissue after total thyroidectomy. *HNO* 2020;68:447-450. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-00754-7>
27. Jin S, Sugitani I. TSH suppression was induced in rat model after total thyroidectomy. *J Nippon Med Sch* 2020;21:88-409. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-409
28. Regalbuto C, Maiorana R, Alagona C, et al. Effects of either LT4 monotherapy or LT4/LT3 combined therapy in patients totally thyroidectomized for thyroid cancer. *Thyroid* 2007;17:323-331. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0084>

Ethics committee approval: This study was approved by the local ethics committee under protocol number 2021/74 at Nigde Omer Halisdemir University Medical Faculty Hospital (approval date: 12.08.2021).

Contributions of the authors to the article

H.B. Concept, Design, materials, data collection, interpretation, literature search, manuscript, writing, critical review. M.K. Concept, materials, data collection, interpretation, literature search, critical review. All authors approved the final version of the manuscript.

Examination of the effectiveness of 12-week Nordic Walking exercise in prediabetic individuals

Prediyabetik bireylerde 12 haftalık Nordic Walking egzersizinin etkinliğinin incelenmesi

Mustafa Özdamar, Özgen Kılıç Erkek, Süleyman Tümkaya, Hatice Çağla Özdamar, Ali Özdamar, Hilmiye Pakyürek, Melek Tunç Ata, Hande Şenol, Emine Kılıç Toprak, Z. Melek Bor Küçükatay

Gönderilme tarihi:26.10.2021

Kabul tarihi:01.02.2022

Abstract

Purpose: Nordic walking (NW) exercise is a type of exercise performed with batons, thus enabling the upper extremity to participate in the movement, reducing the load on the lower extremity and resulting in the involvement of large muscle groups. Exercise is recommended to prevent the development of diabetes mellitus.

The aim of this study was to investigate the effects of NW exercise on insulin resistance, erythrocyte deformability, adipokine levels, oxidative stress in prediabetic women aged 40-65 years.

Materials and methods: Prediabetic individuals underwent progressive NW exercise at 65% of maximal heart rate for 3 days/week/12 weeks. Erythrocyte deformability was measured with an ektacytometer. Oxidative stress, serum adipokines were determined by commercial kits.

Results: NW exercise induced weight loss and decrement in body fat percentage ($p<0.05$). Waist, hips, thighs, chest circumferences were also reduced in response to exercise ($p<0.05$). NW exercise returned fasting blood glucose, insulin, HbA1c levels of prediabetic individuals to control levels ($p=0.001$, $p=0.013$ and $p=0.021$, respectively). Exercise yielded acute and prolonged increases in erythrocyte deformability of prediabetic individuals ($p<0.05$). The first exercise session caused decrement of total oxidant status and oxidative stress ($p=0.015$ and $p=0.013$, respectively). No alteration in serum adipokines was detected.

Conclusions: Our results demonstrate that NW exercise may contribute to the prevention of diabetes development in prediabetic individuals. It may also be beneficial in preventing the development of possible complications by regulating perfusion and acutely reducing oxidative stress.

Key words: Nordic Walking exercise, prediabetes, erythrocyte deformability, oxidative stress, adipokines.

Ozdamar M, Kilic Erkek O, Tumkaya S, Ozdamar HC, Ozdamar A, Pakyurek H, Tunc Ata M, Senol H, Kilic Toprak E, Bor Kucukatay ZM. Examination of the effectiveness of 12-week Nordic Walking exercise in prediabetic individuals. Pam Med J 2022;15:285-301.

Öz

Amaç: Nordic walking (NW) egzersizi batonlarla yapılan, dolayısıyla üst ekstremitenin de harekete katılımını sağlayarak alt ekstremiteye binen yükü azaltan, daha fazla kas grubunu çalıştıran popüler bir egzersiz türüdür. Diabetes mellitus gelişimini önlemek için egzersiz önerilir. Bu çalışmanın amacı 40-65 yaşlarındaki prediyabetik kadınlarda NW egzersizinin insülin direnci, eritrosit deformabilitesi, adipokin düzeyleri ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Prediyabetik bireylere (n=16) maksimum kalp hızının %65'inde, 3 gün/hafta, 12 haftalık ilerleyici NW egzersizi uygulanmıştır. Eritrosit deformabilitesi bir viskometre aracılığıyla ve oksidatif stres ile serum adipokin düzeyleri ticari kitlelerle ölçülmüştür.

Mustafa Ozdamar, MSc, Karamanoglu Mehmetbey University, Uysal ve Hasan Kalan Health Services Vocational School, Therapy and Rehabilitation, Physiotherapy Program, Karaman, Turkey, e-mail: mustafaozdamar@kmu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-0077-7234)

Ozgen Kilic Erkek, PhD, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey, e-mail: oerkek@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8037-099x)

Suleyman Tumkaya, M.D. Nazilli State Hospital, Internal Medicine Clinic, Nazilli, Aydın, Turkey, e-mail: suleymantumkaya@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-2982-3145)

Hatice Cagla Ozdamar, MSc, Karamanoglu Mehmetbey University, Health Services Vocational School, Department of Therapy and Rehabilitation, Physiotherapy Program, Karaman, Turkey, e-mail: hozdamar@kmu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-3868-4797)

Ali Ozdamar, M.D. Nazilli State Hospital, Emergency Clinic, Nazilli, Aydın, Turkey e-mail: ali_ozdamar1@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6104-8185)

Hilmiye Pakyurek, PhD, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Kinikli, Denizli, Turkey, e-mail: hpakyurek@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-7084-3770)

Melek Tunc Ata, PhD, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey, e-mail: tuncmelekk@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0384-2356)

Hande Senol, Ass. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Kinikli, Denizli, Turkey e-mail: hsenol@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-6395-7924)

Emine Kilic Toprak, Assoc. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey, e-mail: ektoprak@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-8795-0185)

Melek Bor Kucukatay, Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kinikli, Denizli, Turkey e-mail: mbor@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9366-0205) (Corresponding Author)

Bulgular: Uygulanan NW egzersizi hastaların kilo vermesine, vücut yağ yüzdelerinde azalmaya sebep olmuştur ($p<0,05$). Bel, kalça, uyluk, göğüs çevreleri de egzersiz sonucunda azalmıştır ($p<0,05$). Prediyabetik hastaların başlangıç açlık kan şekeri, serum insülin ve HbA1c düzeyleri sağlıklı gruptan yüksek iken ($p=0,001$, $p=0,013$ ve $p=0,021$, sırasıyla), uygulanan egzersiz programı bu parametrelerin kontrol değerlerine dönmeye yol açmıştır. Egzersiz prediyabetik bireylerin eritrosit deformabilitesinde akut ve uzun süreli artışlara sebep olmuştur ($p<0,05$). Prediyabetik bireylerde ilk egzersiz seansı akut etkiyle total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksinde azalma oluşturmuştur ($p=0,015$ ve $p=0,013$, sırasıyla). Serum adipokin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç: Sonuçlarımız NW egzersiz eğitiminin prediyabetik bireylerde diyabet gelişiminin önlenmesinde faydalı olabileceğini, doku kanlanmasını düzenlemek ve akut dönemde oksidatif stresi azaltmak suretiyle olası komplikasyonların gelişimine olumlu katkıları olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Nordic Walking egzersizi, prediyabet, eritrosit deformabilitesi, oksidatif stres, adipokinler.

Özdamar M, Kılıç Erkek Ö, Tümkaya S, Özdamar HÇ, Özdamar A, Pakyürek H, Tunç Ata M, Şenol H, Kılıç Toprak E, Bor Küçükatay M. Prediyabetik bireylerde 12 haftalık Nordic Walking egzersizinin etkinliğinin incelenmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:285-301.

Introduction

Physical inactivity in daily life increases the risk of chronic diseases [1]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a non-insulin dependent diabetes with a progressive insulin secretion reduction, increased peripheral insulin resistance (IR) and chronic hyperglycaemia [2]. Since T2DM is asymptomatic in the early period, it may not be diagnosed in early stage. However, vascular complications may exist in this period [3]. Prediabetes is characterized by impaired glucose tolerance and / or impaired fasting glucose [4, 5].

Irisin, preptin, resistin are adipokines that play important role in carbohydrate and fat metabolism [6]. Irisin stimulates the transformation of the white adipose tissue, into brown adipose tissue. Thus, the consumption of energy in the body reduces fat mass, increases glucose homeostasis and insulin sensitivity [7]. The effect of irisin on glucose and fat metabolism may indicate that it is linked to prediabetes and T2DM. Preptin is synthesized in beta cells of the pancreas and is included in the insulin family [8]. It is considered a strong stimulant for insulin secretion [9]. High preptin level was demonstrated to be positively associated with diastolic blood pressure, triglyceride, hemoglobin A1c (HbA1c) concentrations and IR [10], demonstrating that it may have a role in the etiology of IR [9]. Resistin is an adipokine affecting glucose metabolism and visceral adipose tissue [11]. Resistin levels were shown to be associated with IR, subcutaneous adipose tissue and HbA1c [12].

The structural features of erythrocytes and thus gas exchange in capillaries are also

affected in diabetes [13]. Various studies have demonstrated that erythrocyte deformability decreases in diabetic patients [14]. Erythrocyte cell membrane proteins are damaged by impaired glucose metabolism and associated oxidative stress [15]. Oxidative stress is also related with the development and complications of diabetes [16].

Regular exercise is recommended for prediabetic individuals to prevent the development of diabetes mellitus (DM) [17, 18]. Exercise is known to improve glucose homeostasis in conditions of impaired glucose tolerance, IR and T2DM [4, 19]. Exercise also leads to various adaptations such as mitochondrial biogenesis, improved oxidative capacity and skeletal muscle hypertrophy [20].

Nordic Walking (NW) is an exercise technique with specially designed sticks. It provides the advantage of actively using the upper body and arms compared to walking, thus the load on the hips, knees and feet is reduced [21]. NW improves cardiovascular fitness more effectively than walking [22]. Since the poles used during NW are durable, easy to access and low cost, this exercise is functional in daily life. Participation in exercise programs is usually low in individuals with chronic diseases due to musculoskeletal complications and lack of motivation [23]. NW may be an effective approach to improve walking performance in peripheral artery disease patients, people with diabetic foot and joint pain, as it imposes less load on the legs. In this study, we aimed to elucidate the effects of NW exercise on erythrocyte deformability, adipokin levels, fasting blood glucose, insulin levels and IR in women who were diagnosed with prediabetes

but did not undergo any medical treatment and life modification for the first time in literature. Oxidative stress was determined to demonstrate the mechanism of possible alterations in these parameters.

Materials and methods

Ethical approval was obtained from Pamukkale University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee Ethics Committee.

Participants

The study group consisted 16 volunteer women between the ages of 40-65 years, who were diagnosed with prediabetes by an internal medicine physician. The subjects did not exercise regularly. The data of this group were compared with the age-gender, weight matched healthy control group (n=14). Each individual was given detailed information including risks and inconvenience that might be encountered during the study. No dietary recommendations were made to the subjects. On the other hand the participants may have paid attention to their diet during the study.

Exclusion criteria for volunteers

Prediabetic patient group; The presence of additional diseases, the diagnosis of DM, the use of glucose-lowering drugs, history of heart disease, myocardial infarction, stroke, the presence of any contraindications to exercise, uncontrolled hypertension, history of renal and hepatic insufficiency, the presence of active systemic inflammation.

Healthy control group; The presence of any disease, diagnosis of prediabetes and DM, use of glucose-lowering drugs, history of heart disease, myocardial infarction, stroke, any contraindication to exercise, uncontrolled hypertension, renal and hepatic failure history, the presence of active systemic inflammation.

Nordic walking exercise protocol

NW exercises were carried out under the supervision of a physiotherapist on a predetermined straight walking track 3 non-consecutive days/week. The exercise performed by the subjects is shown in Figure 1. Subjects

were taught to use the poles safely and efficiently. A training protocol was applied for 3 days. The participants were allowed to exercise for 15 minutes on the 1st and 2nd day, and 20 minutes on the 3rd day. Individual target heart rates were calculated by the formula $[210-(0.65 \times \text{age})]$ [24]. Subjects increased their walking speed in order to achieve the desired heart rate target. All sessions started with 5 minutes of warm-up exercises (walking 400-500 m) and stretching the main muscle groups. A progressive exercise protocol was applied. NW was applied for 20 minutes on the 1st and 2nd weeks, 30 minutes on the 3rd and 4th weeks and 50 minutes between the 5th-12th weeks. Heart rates of the subjects were monitored using commercial heart rate meters (ChoiceMMed) during exercise. The main muscle groups were allowed to cool with a 5-minute stretching exercise following each NW session [25, 26].



Figure 1. Defensive style of nordic walking

Venous blood samples

After oral and written consent of the subjects, approximately 10 ml of venous blood was collected on the 1st, 4th and 12th week before and after exercise for prediabetes group and on the 1st and 12th week for control group. The blood samples were transported to Pamukkale University Faculty of Medicine Physiology Department laboratory in appropriate tubes and suitable transportation conditions. Erythrocyte deformability was studied within 4 hours using blood anticoagulated with EDTA. Serum was obtained to determine insulin, irisin, adipokine levels as well as oxidative stress indices and to calculate IR. All samples were centrifuged at 1000 g for 15 minutes at +4 degrees and stored at -80°C until analysis.

Anthropometric measurements

Measurement of height: The height of the participants was recorded with a stadiometer in centimeters (cm) during inspiration in anatomical posture.

Weight measurement: Weight measurements of the individuals were carried out using a scale with a digital display (Fakir hercules body analysis scale). Subjects were warned to wear clothing of the same or similar thickness on the measurement days.

Determination of body composition: Body fat percentages (%) and lean body masses of individuals were calculated using Holtain Skinfold Caliper [27] at seven sites: midaxillary, triceps, subscapular, abdominal, suprailiac, iliocostal, thigh.

Body circumference measurements: Waist, hip, thigh, chest and arm circumference were assessed using a non-stretchable tape and expressed in centimeters to the nearest 0.1 cm. The measurements were taken with the abdomen in a normal relaxed position, the arms at the sides, and the legs together [28].

Flexibility measurements: Flexibility (sit and reach) test; Sit-reach test was used to measure the flexibility of lumbar extensor, hip extensor, hamstring, and gastrocnemius muscles. The test was repeated 3 times and the highest value was recorded in cm.

Fatigue assessment: Using the Borg scale, individuals in the exercise group were asked to mark their fatigue values before and after exercise sessions.

Fasting blood glucose, insulin and hemoglobin A1c measurements: Fasting blood glucose (BECKMAN COULTER, AU5800, California, USA), fasting insulin (Siemens ADVIA Centaur XPT, Berlin, Germany), HbA1 (tosoh G8, San Francisco, USA) values of the subjects were measured with automatic devices in Nazilli State Hospital.

Calculating Insulin Resistance (IR): HOMA-IR values were calculated to determine insulin resistance as HOMA-IR score = [Fasting

insulin level ($\mu\text{IU/ml}$) x Fasting blood glucose (mmol/l)/22.5] [29].

Assessment of adipokines

Irisin: Serum irisin concentrations were determined using a commercially available kit (SinoGeneClon Biotech). Optical density was measured at 450 nanometers (nm) \pm 2 nm wavelength spectrophotometrically by ELISA (Elabscience, E-EL-R2466) and calculations were performed.

Preptin: A commercial kit (Elabscience-E-EL-H0913) was used to measure serum preptin levels. Optical density was measured spectrophotometrically by ELISA (Elabscience, E-EL-R2466) at a wavelength of 450 nm \pm 2 nm and calculations were performed.

Resistin: A commercial kit (Elabscience-E-EL-H1213.) was used to measure serum resistin levels. Optical density was measured spectrophotometrically by ELISA (Elabscience, E-EL-R2466) at 450 nm \pm 2 nm wavelength and calculations were performed.

Assessment of erythrocyte deformability

Red blood cell (RBC) deformability (i.e., the ability of the entire cell to adopt a new configuration when subjected to applied mechanical forces) was determined by laser diffraction analysis using an ektacytometer (LORCA, RR Mechatronics; Hoorn, The Netherlands). Briefly, a low Hct suspension of RBC in 4% polyvinylpyrrolidone 360 solution (MW 360 kD, Sigma P 5288, ST. LOUIS, MI, 4% in PBS, viscosity: 22.5 cP, pH:7.4) was sheared in a Couette system composed of a glass cup and a precisely fitting bob with a gap of 0.3 mm between the cylinders. A laser beam was directed through the sheared sample, and the diffraction pattern produced by the deformed cells was analyzed by a microcomputer. On the basis of the geometry of the elliptical diffraction pattern, an elongation index (EI) was calculated for 9 shear stress between 0.3 and 30 Pascal (Pa) as: $\text{EI} = (L-W)/(L+W)$, where L and W are the length and width of the diffraction pattern, respectively. An increased EI at a given shear stress indicates greater RBC deformability. All measurements were carried out at 37°C [30].

Total oxidant status (TOS), Total antioxidant status (TAS), Oxidative stress index (OSI) measurements

Determination of serum total oxidant status (TOS)

The total oxidant status (TOS) was measured using a novel automated colorimetric measurement method for TOS developed by Erel [31]. In this method, oxidants present in the sample oxidize the ferrous ion O-dianisidine complex to ferric ion. The oxidation reaction is enhanced by glycerol molecules, which are abundantly present in the reaction medium. The ferric ion makes a colored complex with xylenol orange in an acidic medium. The color intensity, which can be measured spectrophotometrically, is related to the total amount of oxidant molecules (e.g., lipids, proteins) present in the sample. The assay is calibrated with hydrogen peroxide, and the results are expressed in terms of micromolar hydrogen peroxide equivalent per liter ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv/L).

Measurement of serum total antioxidant status (TAS)

The total antioxidant status (TAS) was measured using a novel automated colorimetric measurement method for TAS developed by Erel [32]. In this method the hydroxyl radical, the most potent biological radical, is produced by the Fenton reaction and reacts with the colorless substrate O-dianisidine to produce the dianisyl radical, which is bright yellowish-brown in color. Upon the addition of a plasma sample, the oxidative reactions initiated by the hydroxyl radicals present in the reaction mix are suppressed by the antioxidant components of the plasma, preventing the color change and thereby providing an effective measure of the TAS of the plasma. The assay results are expressed as mmol Trolox equiv/L.

Calculation of oxidative stress index

The ratio of TOS to TAS is referred as oxidative stress index (OSI). The OSI is calculated according to the following Formula;

OSI (arbitrary unit) = $[\text{TOS } (\mu\text{molH}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) / \text{TAS (mmol Trolox Equiv./L)} \times 100]$ [33].

Statistical analyses

According to the reference study results [29], they had a large effect size ($d=2.08$). Assuming we can achieve a lower effect size level ($d=1$), a power analysis was performed before the study. Accordingly, when at least 28 participants (at least 14 for each group) were included in the study, that would result in 80% power with 95% confidence level (5% type 1 error rate). Considering that there may be loss of participants, 2 more people were added to the exercise group and 16 people (total 32 people) were included in the study. All statistical analyses were performed using SPSS 25.0 software (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)). Continuous variables were expressed as mean \pm standard error (SE). Shapiro–Wilk test were used for testing normality. For independent groups comparisons, when parametric test assumptions were provided we used Independent samples t test and when parametric test assumptions were not provided we used Mann-Whitney U test. For pairwise comparisons; if parametric test conditions were satisfied Paired Samples t test and Repeated Measures ANOVA (post hoc: Bonferroni method) was used; and if parametric test conditions were not satisfied Wilcoxon signed rank test and Friedman test (post hoc: Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction) was used. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Demographic features

Demographic characteristics of the participants are demonstrated in Table 1. Weight, height, Body mass index (BMI) and lean body mass (LBM) of prediabetic individuals were not different from control. However, the body fat percentage (BFP) values of the prediabetic exercise group obtained at week 12 were lower than that of the control group measured at the same week. The alteration was statistically significant ($p=0.022$). Body weights ($p=0.0001$), BMI ($p=0.0001$), BFP ($p=0.0001$) of the prediabetic exercise group observed at the 4th and 12th weeks were significantly lower, LBM ($p=0.017$, $p=0.004$, respectively) higher compared to the 1st week measurements. Similarly, body weight ($p=0.0001$), BMI ($p=0.0001$) and BFP ($p=0.0001$) of the

Table 1. Demographic characteristics of the individuals

	CONTROL		PREDIABETIC EXERCISE		
	1 st week Mean±SE	12 th week Mean ±SE	1 st week Mean±SE	4 th week Mean ±SE	12 th week Mean ±SE
Weight (kg)	76.68±3.26	77.05±3.47	81.56±2.04	79.91±2.04*	78.17±2.19**
Height (m)	1.6±0.02	1.6±0.02	1.56±0.01	1.56±0.01	1.56±0.01
BMI (kg/m²)	30.16±1.22	30.29±1.26	33.51±0.78	32.83±0.76*	32.05±0.79**
BFP (%kg)	32.69±0.73	32.91±0.68	34.46±0.66	32.49±0.68*	30.39±0.67[‡],**
LBM (kg)	51.5±2.06	51.56±2.14	53.41±1.33	53.9±1.38*	54.39±1.57**

BMI: Body mass index, BFP: Body fat percentage, LBM: Lean body mass

Mean ± Standard Error (SE), *: difference from 1st week exercise group

**[‡]: difference from the 4th week exercise group

[‡]: difference from 12th week control group, $p < 0.05$

prediabetic exercise group obtained at week 12 were lower, whereas LBM was higher compared to the 4th week.

Body circumference measurements

Table 2 shows that, right arm circumference of prediabetic patients was significantly higher than healthy individuals at the beginning of the study ($p=0.031$). Similarly, arms of prediabetic group were found to be thicker compared to control on the 12th week. The differences were statistically significant ($p=0.007$, $p=0.012$, respectively). The NW exercise applied for 4 weeks resulted in an increase in the left arm circumference ($p=0.041$) and a decrease in the chest circumference ($p=0.024$) of the prediabetic individuals. NW exercise of 12 weeks resulted

in a statistically significant decrement in waist ($p=0.0001$, $p=0.01$, respectively), hip ($p=0.0001$, $p=0.019$, respectively), right ($p=0.0001$, $p=0.014$) and left thigh ($p=0.0001$, $p=0.024$), chest ($p=0.0001$, $p=0.024$, respectively) circumference, but increment in right ($p=0.0001$, $p=0.014$, respectively) and left ($p=0.0001$, $p=0.019$, respectively) arm circumference compared to 1st and 4th week measurements.

Flexibility measurements

Flexibility of prediabetic individuals assessed by sit-reach test was not different from control (Figure 2). Exercising for 12 weeks (NW) resulted in increment of flexibility in prediabetic patients ($p=0.01$).

Table 2. Body Circumference measurements of the groups

	CONTROL		PREDIABETIC EXERCISE		
	1 st week Mean±SE	12 th week Mean ±SE	1 st week Mean±SE	4 th week Mean ±SE	12 th week Mean ±SE
Waist Circumference (cm)	98.86±3.18	99.46±3.04	107.91±2.32	106.25±2.36	104.67±2.55**
Hip Circumference (cm)	112.89±2.7	113.04±2.72	117.94±1.52	116.22±1.51	114.47±1.63**
Right Thigh Circumference (cm)	50.96±1.54	51.18±1.62	53.78±0.74	53.19±0.74	52.4±0.75**
Left Thigh Circumference (cm)	50.68±1.55	50.96±1.62	53.72±0.7	53.13±0.71	52.47±0.74**
Right Arm Circumference (cm)	30±0.9	30.21±0.91	33.03±0.76[‡]	33.59±0.74	34.1±0.81[‡],**
Left Arm Circumference (cm)	29.89±0.83	30.18±0.87	32.59±0.79	33.22±0.77*	33.8±0.84[‡],**
Chest Circumference (cm)	103.43±2.41	103.5±2.39	108.31±1.67	106.97±1.64*	105.57±1.73**

Mean ± Standard Error (SE), [‡]: difference from first week control group

[‡]: difference from twelfth week control group, *: difference from first week exercise group

**[‡]: difference from fourth week exercise group, $p < 0.05$

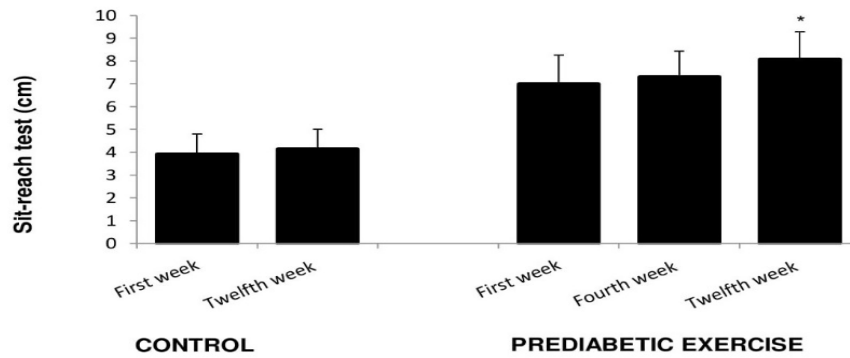


Figure 2. Flexibility measurements

Mean ± Standard Error (SE), *: difference from first week exercise group, $p < 0.05$

Fatigue assessments of the exercise group

Figure 3 demonstrates that, the prediabetic patients stated they feel tired following NW compared to pre-exercise ($p = 0.0001$).

healthy group, as expected (Figure 4, $p = 0.001$). NW exercise applied for 12 weeks caused decrement of fasting blood glucose levels compared to the 1st week in patients ($p = 0.0001$).

Fasting blood glucose assessment

Fasting blood glucose values of prediabetic patients were significantly higher than the

Determination of fasting insulin value

Figure 5 demonstrates that, while fasting serum insulin levels of prediabetic individuals

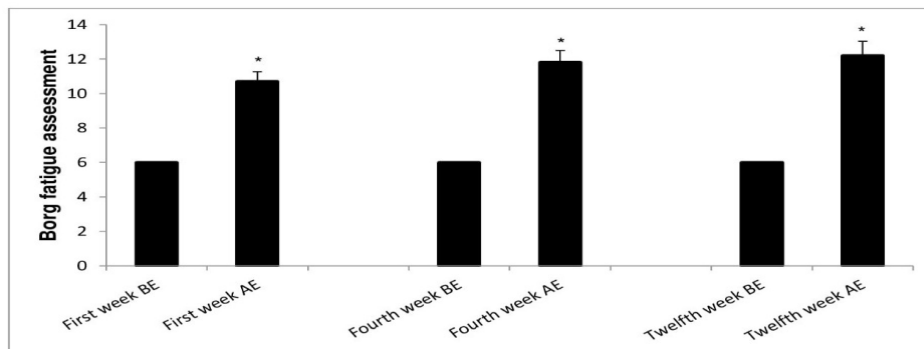


Figure 3. The Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) scale of the exercise groups

(BE: Before Exercise, AE: After Exercise, Mean ± Standard Error (SE), *: difference from pre-exercise, $p < 0.05$)

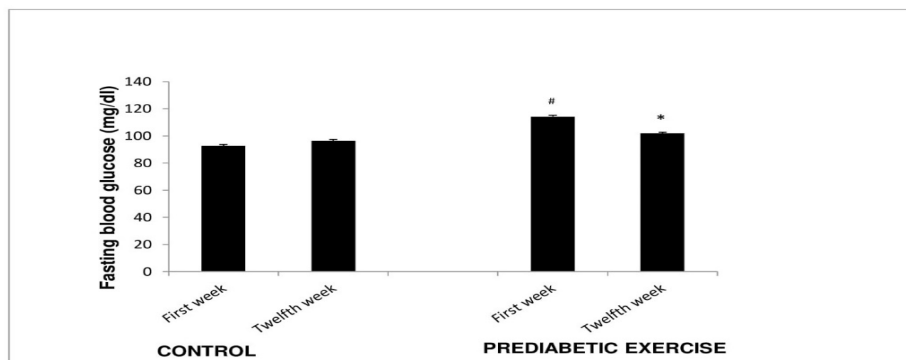


Figure 4. Fasting blood glucose measurements

Mean ± Standard Error (SE), *: difference from first week control group
#: difference from first week exercise group, $p < 0.05$

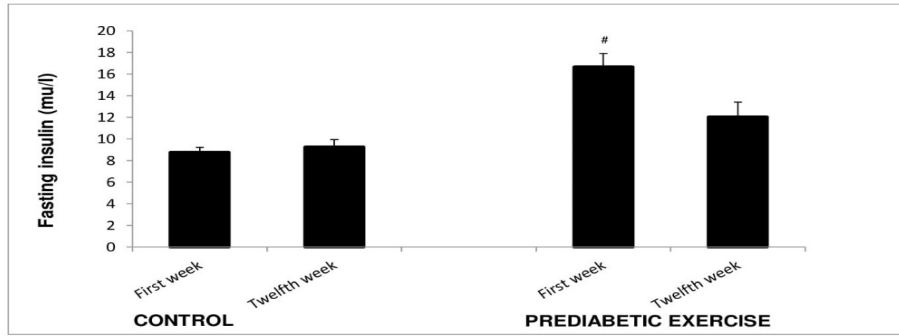


Figure 5. Fasting insulin measurements

Mean ± Standard Error (SE), #: difference from first week control group, $p < 0.05$

were higher than healthy adults in the 1st week ($p = 0.013$), this value declined towards control levels with exercise.

Determination of hemoglobin A1c

HbA1c values of prediabetic individuals were statistically significantly higher than healthy subjects ($p = 0.021$); 12 weeks of exercise

caused a decrease in HbA1c of the patients ($p = 0.006$, Figure 6).

Calculation of Insulin Resistance (IR)

HOMA-IR scores of prediabetic individuals were higher than healthy subjects ($p = 0.004$); 12 week of NW did not induce a statistically significant fall in IR (Figure 7).

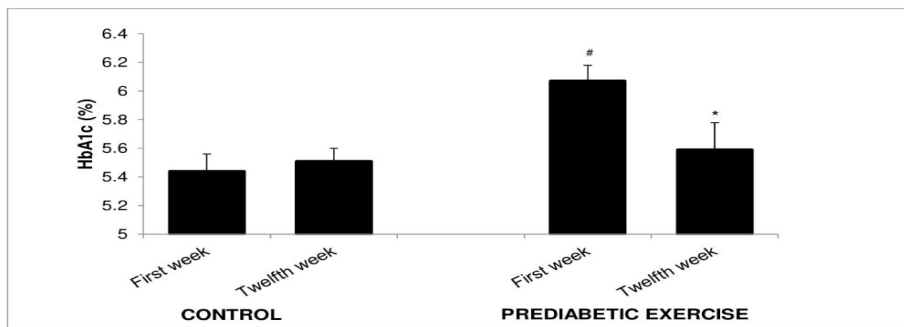


Figure 6. HbA1c measurements

Mean ± Standard Error (SE), #: difference from first week control group, *: difference from first week exercise group, $p < 0.05$

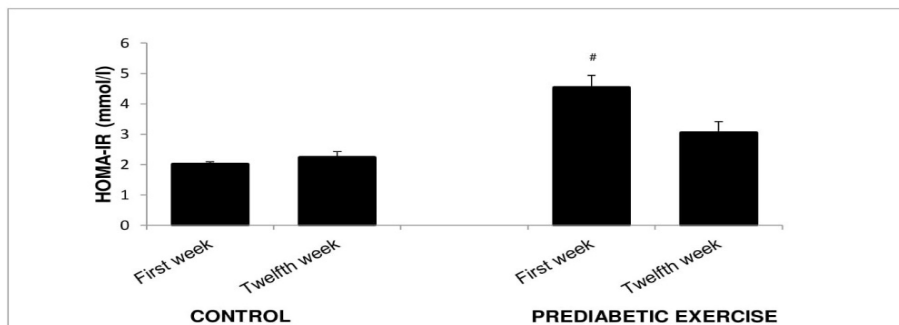


Figure 7. HOMA-IR measurements

Mean ± Standard Error (SE), #: difference from first week control group, $p < 0.05$

Adipokine assessments

Serum irisin (Figure 8), preptin (Figure 9) and resistin (Figure 10) concentrations of prediabetic patients were not different from control. Additionally, the NW protocol applied did not cause any statistically significant alteration in serum adipokine levels.

Red blood cell (RBC) deformability measurements

Baseline erythrocyte deformability of prediabetic group was not different from control

(Table 3). The elongation index (EI) values measured at 0.53-9.49 Pa shear stresses following exercise were significantly different than preexercise levels at 4th and 12th weeks. (At 4th week, $p=0.026$ for 0.53 Pa, $p=0.017$ for 0.95 Pa, $p=0.006$ for 1.69 Pa, $p=0.02$ for 3.00 Pa, $p=0.01$ for 5.33 Pa, $p=0.005$ for 9.49 Pa; at 12th week, $p=0.044$ for 0.53 Pa, $p=0.005$ for 0.95 Pa, $p=0.008$ for 1.69 Pa, $p=0.01$ for 3.00 Pa, $p=0.027$ for 5.33 Pa, for 9.49 Pa, $p=0.023$). In addition, the EI values of the 12th week after exercise group were higher at 0.30 ($p=0.004$) and 0.53 ($p=0.024$) Pa shear stresses

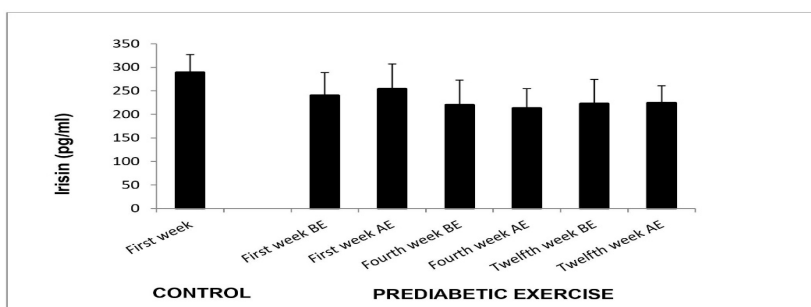


Figure 8. Serum irisin concentrations

BE: Before Exercise, AE: After Exercise, Mean ± Standard Error (SE)

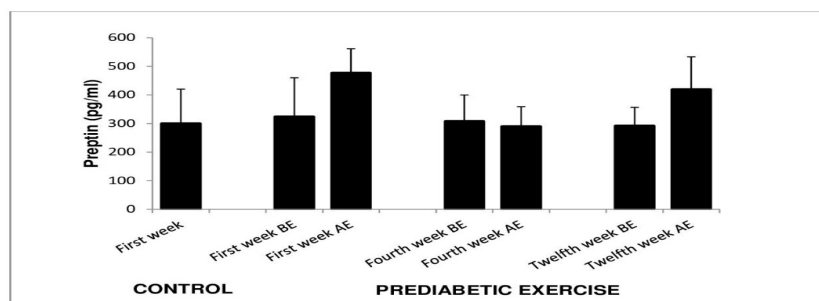


Figure 9. Serum preptin measurements

BE: Before Exercise, AE: After Exercise, Mean ± Standard Error (SE)

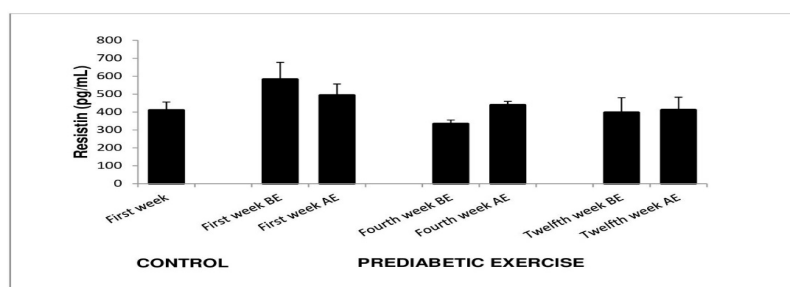


Figure 10. Serum resistin levels

BE: Before Exercise, AE: After Exercise, Mean ± Standard Error (SE)

Table 3. Erythrocyte deformability values

shear stress (Pa)	Control		Prediabetic Exercise				
	1 st week Mean±SE	1 st week BE Mean±SE	1 st week AE Mean±SE	4 th week BE Mean±SE	4 th week AE Mean±SE	12 th week BE Mean±SE	12 th week AE Mean±SE
0.30	0.04±0	0.03±0	0.02±0	0.03±0.01	0.04±0	0.04±0.01	0.06±0.02*
0.53	0.08±0.01	0.06±0.01	0.06±0.01	0.06±0.01	0.07±0.01**	0.08±0.01	0.08±0.01**
0.95	0.17±0.01	0.15±0.01	0.15±0.01	0.15±0.01	0.16±0.01**	0.16±0.01	0.17±0.01**
1.69	0.28±0.01	0.26±0.01	0.26±0.01	0.26±0.01	0.27±0.01**	0.27±0.01	0.28±0.01**
3.00	0.38±0.01	0.38±0.01	0.38±0.01	0.38±0.01	0.39±0.01**	0.38±0.01	0.39±0.01**
5.33	0.47±0.01	0.47±0	0.47±0.01	0.47±0.01	0.48±0.01**	0.47±0.01	0.48±0.01**
9.49	0.54±0.01	0.54±0	0.54±0	0.53±0.01	0.54±0**	0.54±0.01	0.55±0.01**
16.87	0.58±0.01	0.58±0	0.58±0	0.58±0.01	0.58±0**	0.58±0.01	0.59±0.01
30.00	0.61±0	0.61±0	0.61±0	0.6±0.01	0.61±0**	0.61±0.01	0.61±0

BE: Before Exercise, AE: After Exercise, Mean ± Standard Error (SE)
 *: Difference from first week AE, **: Difference from BE, *p*<0.05

compared to the 1st week AE group. RBC deformability obtained at 0.95 Pa shear stress at the 4th week after exercise group was higher than 1st week after exercise group (*p*=0.030). Erythrocyte deformability measured at shear stresses of 16.87 and 30 Pa on the 4th week following exercise was increased compared to pre-exercise levels of the same week (*p*=0.033 and *p*=0.04, respectively).

Determination of serum total oxidant (TOS), antioxidant status (TAS) and oxidative stress index (OSI)

In the prediabetes group, TOS (*p*=0.015) and OSI (*p*=0.013) values in the blood obtained after the first exercise session were found to be lower than before exercise (Figure 11 and

13). Figure 12 shows that TAS value obtained following exercise at the 12th week was statistically significantly lower than that of the 4th week (*p*=0.009).

Discussion

Lifestyle changes involving exercise and diet constitute conventional treatment of prediabetes, type 1 DM and T2DM [34]. Walking exercise has been shown to prevent T2DM in people with impaired glucose tolerance [35]. NW is an exercise that combines walking with a high level of body coordination using batons [36]. Bone / joint pain of the lower limbs is one of the factors that negatively affect individuals' adaptation to walking exercise. A significant proportion of prediabetic and diabetic individuals

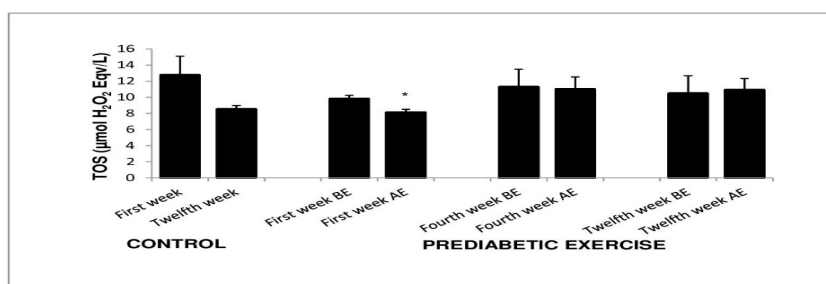


Figure 11. Serum TOS measurements

BE: Before Exercise, AE: After Exercise, Mean ± Standard Error (SE)
 *: Difference from BE, *p*<0.05

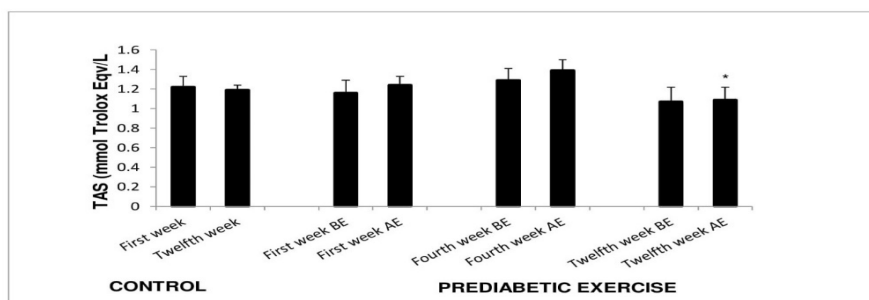


Figure 12. Serum TAS values

BE: Before Exercise, AE: After Exercise, Mean \pm Standard Error (SE)
 *: Difference from fourth week AE, $p < 0.05$

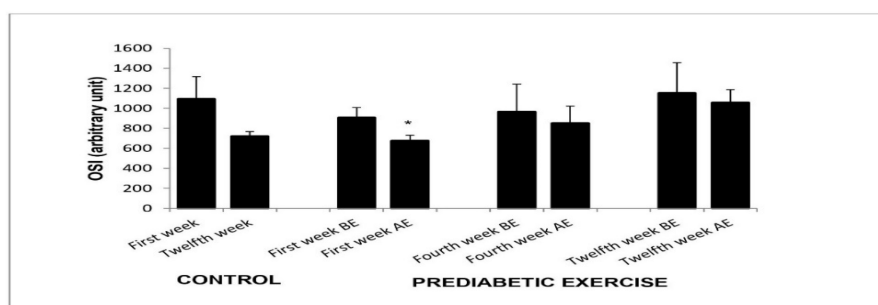


Figure 13. Serum oxidative stress index (OSI) calculations

BE: Before Exercise, AE: After Exercise, Mean \pm Standard Error (SE)
 *: Difference from BE

are overweight or obese. The excessive load makes exercise more difficult for the lower extremity, which is already forced due to weight. NW exercise is also a suitable exercise type for overcoming this problem. Compared to walking, the stress applied to the lower limb during NW decreases approximately by 30% [36]. This type of exercise results in relatively higher energy expenditure with the participation of the upper body [37]. NW has been shown to increase aerobic capacity, muscle strength, balance and psychological well-being [21]. In the literature, there is no study investigating serum resistin levels, erythrocyte deformability and oxidative stress in response to NW exercise in prediabetic individuals.

The results of the current study may be summarized as follows; The 12-week progressive NW exercise led to a decrease in BMI and BFP of prediabetic individuals and an increase in LMB. While decreasing waist, hip, thigh and chest circumference, it caused increment of flexibility and arm circumference. The exercise protocol applied herein, returned initial high fasting blood glucose, fasting serum insulin and HbA1c levels of prediabetic individuals to control levels. Serum irisin, preptin

and resistin levels were not affected. The NW applied led to acute and long-term increases in RBC deformability of prediabetic individuals. The first exercise session in prediabetic individuals caused a decrease in TOS and OSI with an acute effect. TAS values obtained after exercise at the 12th week, were found to be lower than the 4th week after exercise group.

Fritz et al. [38] investigated the effects of NW exercise applied as a home exercise prescription for 4 months and 5 hours / week on a total of 212 individuals with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and T2DM with an average age of 61 years. As a result, they found that the weight and BMI of individuals with impaired glucose tolerance and T2DM did not change, while that of healthy individuals decreased. The researchers attributed these results to the possibility that the home exercise program may not have been applied exactly as recommended. In our study, the 12-week progressive NW exercise applied in 65% of HRmax caused weight loss in prediabetic women, decreased BMI and BFP, and increased LBM. The waist, hip, thigh and chest circumference of the subjects decreased while, arm circumference increased. The increase in

the arm circumference of the subjects may be due to the effective functioning of the upper extremity during NW. Exercise training applied caused an increase in the flexibility of the subjects evaluated by sit-and-reach test. Our subjects of sedentary prediabetic women with the age of 40-65 stated that they were very tired at the end of the exercise sessions. The subjects also pointed out that they were aware of the positive alterations in their body and were satisfied with the process despite fatigue.

The subjects of our study consist of women who have been diagnosed with prediabetes by an internal medicine physician and have not started any medication. The first 4 weeks of NW exercise caused a decrease in fasting blood glucose of the subjects. Progressive exercise program was applied to the subjects, and the exercise time was extended to 50 minutes after the 4th week. At the end of the 12th week, fasting blood glucose, serum insulin, HbA1c levels and HOMA-IR scores of the prediabetic individuals decreased to control values. These results suggest that the applied NW exercise program is highly effective in preventing / delaying the development of T2DM in prediabetic individuals.

Rowan et al. [39] (2017) investigated the effects of two different combined exercise training in prediabetic women aged 30-65 years with HbA1c of 5.7-4.4%. The subjects received continuous aerobic exercise + resistance exercise and high intensity interval exercise training + resistance exercise, 3 days a week, for 3 months. Continuous exercise was applied at 50-60% of HRmax and high-intensity interval exercise at 90%. No difference between continuous aerobic exercise and high intensity interval exercise in the metabolic markers of prediabetes was observed. At the end of the exercise, 0.5% decrease in HbA1c of the subjects, 34.8% decrease in HOMA-IR scores and 28.9% increase in beta cell functions were reported. Exercising in 90% of HRmax is quite difficult for 30-65 year old people and may cause additional problems / complications. Our study was performed for 12 weeks and 65% of HRmax. We observed 11% reduction in fasting blood glucose, 28% in serum insulin level, 8% in HbA1c, and 33% in HOMA-IR score.

The ability of the RBC to deform is of crucial importance for performing its function of oxygen delivery. Erythrocyte deformability is also a

determinant of the cell survival time in the circulation [40, 41]. T2DM is characterized with impaired hemorheological parameters which intensify with increasing age [42]. In addition, high blood glucose and obesity are associated with reduced RBC deformability along with impaired erythrocyte membrane properties [43]. A study with T2DM and prediabetic individuals demonstrated that fibrinogen / EI, a fibrinogen-adjusted elongation index value, correlates with diabetic nephropathy [44]. We observed that RBC deformability of prediabetic individuals was similar to healthy people. On the other hand, when NW exercise was performed for 4 weeks, an increase in erythrocyte deformability of prediabetic individuals was detected. After the 4th week, the exercise duration was extended up to 50 minutes/day. RBC deformability of the 12th week AE group was higher compared to 12th week BE group and 1st week AE group measured at 0.53 Pa. Thus, our data show that progressive NW exercise causes acute and long-term increases in erythrocyte deformability in prediabetic individuals. Increased erythrocyte deformability; may improve the use of oxygen by working muscles, which may then increase aerobic performance [45]. Enhanced RBC deformability reduces the burden on the cardiovascular system, thereby leading to a reduced risk of possible cardiovascular complications in the future [40]. It has been suggested that the deterioration in hemorheological parameters is more effective than hyperglycemia on IR in cases of diabetes lasting more than 15 years [46]. This information shows that the increase in erythrocyte deformability in response to NW exercise can be even more important for the progression of the disease in long term. NW exercise applied to prediabetic individuals not only affects glucose metabolism and lowers blood glucose, but also contributes to tissue blood supply by increasing erythrocyte deformability.

Reactive oxygen species (ROS) play a role in the pathogenesis of many diseases, including diabetes [47, 48]. Chronic high glucose increases substrates in energy metabolism, which may result in more ROS production in the body [49]. Long-term exercise training is recommended to reduce oxidative stress in many disease populations, including T2DM [50]. However, the intensity of exercise required for the optimal change in redox homeostasis is

still controversial [51-53]. Antioxidant activity may also be reduced in diabetic individuals but can be improved by exercise [54]. On the other hand, Malin et al. [55] applied two different acute and high intensity acute exercise protocols to prediabetic individuals with a mean age of 52 and examined the oxidative stress markers. They showed that there was no statistically significant alteration in oxidative stress markers after a single exercise session.

Erythrocytes are susceptible to oxidative damage due to their continuous exposure to oxygen, their polyunsaturated fatty acid rich membranes, membrane skeletal proteins and heme contents [56]. It is known that oxidative damage contributes to their dehydration and rigidity by affecting the ionic homeostasis of erythrocytes, thus negatively affecting erythrocyte deformability and their passage through microcirculation [57-60]. The formation of free oxygen radicals also leads to cross-links between cell membrane proteins and hemoglobin, resulting in reduced deformability of erythrocytes [61-63]. We observed that, basal TOS, TAS and OSI levels of prediabetic individuals were not different from healthy subjects. NW exercise caused a decrease in TOS and OSI with acute effect in prediabetic individuals. TAS measured in prediabetic patients on the 12th week post-exercise, was lower than the 4th week value determined after exercise. Acute reductions in oxidative stress parameters in prediabetic individuals in response to NW exercise are important in terms of the fact that the first exercise session for individuals who are completely sedentary, overweight and who have impaired glucose metabolism may induce protective effects for the body.

Altered adipokine concentration is one of the primary defects in obesity which is associated with prediabetes, T2DM, liver diseases, cardiovascular diseases and may be considered as one of the early symptoms of adipose tissue dysfunction [64]. In the literature, there are conflicting data about adipokine levels of prediabetic individuals and the effect of exercise on adipokines, possibly depending on the method used in measurement and the type /intensity / frequency / duration of the exercise. Duran et al. [65] demonstrated that, circulating irisin levels of individuals with impaired fasting

glucose + impaired glucose tolerance and T2DM were lower than individuals with normal glucose tolerance. Safarimosavi et al. [29] found a significant decrease in circulating irisin levels after 12 weeks of exercise training in prediabetic patients. On the other hand, when prediabetic 40-65 years old male subjects were exercised at 75% of VO_{2max} , for 45 minutes, 4 days a week, for 12 weeks; plasma irisin levels were unchanged in response to acute exercise. On the 12th week, post-exercise plasma irisin levels were decreased compared to basal but, returned to normal within 2 hours. The initially high irisin levels of prediabetic patients decreased slightly in response to chronic exercise. However, the statistical difference between prediabetic and healthy individuals still persisted [66]. In our study, no statistically significant difference was found between serum irisin levels of prediabetic individuals and the control group. In addition, the NW exercise program applied did not alter serum irisin levels of prediabetic individuals.

Preptin is synthesized and secreted in pancreatic beta cells like Insulin-like growth factor 2 [8]. Plasma preptin levels of individuals with T2DM were reported to be higher than that of healthy people and subjects with impaired glucose tolerance [10]. Safarimosavi et al. [29] have shown that serum preptin levels do not change with aerobic exercise equivalent to the maximum fat consumption similar to our exercise protocol. On the other hand, Bu et al. [67] reported that high glucose concentrations in prediabetic patients lead to higher preptin levels compared to individuals with normal glucose tolerance. It has been suggested that preptin secretion as a result of high glucose concentration leads to insulin secretion through calcium-dependent pathway. Serum preptin levels were shown to decrease following intensive, intermittent and continuous aerobic exercise, which is equivalent to anaerobic intensity. Researchers have suggested that this decrease may be due to a decrease in exercise-related glucose concentration [29].

Recent research shows that adipose tissue is an active endocrine tissue that secretes hormones such as adiponectin, resistin, and leptin [68, 69]. Researchers have suggested that resistin may be a factor that increases the development of cardiovascular diseases associated with diabetes [70]. Adipocytokines

may play role in the etiology of inflammation, atherosclerosis, obesity, IR and T2DM [68, 69]. Jamurtas et al. [71] reported that the 45-minute acute endurance training at 65% VO_2 max did not affect resistin levels of up to 48 hours after exercise in overweight men. Balducci et al. [72] conducted studies with 20 T2DM individuals aged 40-75 years. Aerobic exercise was applied 2 days a week, 60 minutes at 70-80% VO_2 max for 12 months. When the resistin levels of exercise and control groups were compared at the end of the study, no significant difference was found. The findings of Giannopoulou et al. [73] are also consistent with these results. In the literature, there is no study investigating the effects of exercise training on serum resistin levels in prediabetic individuals. However, as summarized above, the results of studies that did not show any difference in serum resistin levels due to exercise in T2DM patients are consistent with our study. In our study, we observed that 12-week progressive NW exercise in prediabetic individuals did not alter serum resistin levels.

In conclusion, the results of the current study demonstrate that 12-week progressive NW exercise may contribute to the prevention of the development of diabetes in prediabetic women. In addition, it has been observed that NW exercise protocol may also contribute to tissue oxygenation by inducing increment in erythrocyte deformability with acute and long-term effect. NW exercise also causes beneficial effects by reducing oxidants in the early period. Adipokines as irisin, preptin and resistin do not seem to be involved in these effects. Our data show that NW exercise may be recommended to prediabetic individuals as an effective exercise model to prevent development of diabetes and associated complications. Further studies involving male subjects and other disease / age groups are necessary to clarify the widespread effects of NW exercise.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 2004;96:3-10. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00757.2003>
2. De Nardi AT, Tolves T, Lenzi TL, Signori LU, Silva AMVD. High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;137:149-159. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.017>
3. Bigagli E, Lodovici M. Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:1-17. <https://doi.org/10.1155/2019/5953685>
4. Earnest CP. Exercise interval training: an improved stimulus for improving the physiology of pre-diabetes. *Med Hypotheses* 2008;71:752-761. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.06.024>
5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-2290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)
6. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014;56:94-110. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.021>
7. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:324-337. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
8. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. *Biochem J* 2001;360:431-439. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3600431>
9. Cheng KC, Li YX, Asakawa A, et al. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic B-cells. *J Endocrinol* 2012;215:43-49. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0176>
10. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med* 2009;41:52-56. <https://doi.org/10.1080/07853890802244142>
11. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009;133:157-170. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.013>
12. Vozarova de Courten B, Degawa Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes* 2004;53:1279-1284. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.5.1279>

13. Mawatari S, Saito K, Murakami K, Fujino T. Absence of correlation between glycated hemoglobin and lipid composition of erythrocyte membrane in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2004;53:123-127. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.07.016>
14. Keymel S, Heiss C, Kleinbongard P, Kelm M, Lauer T. Impaired red blood cell deformability in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2011;43:760-765. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286325>
15. Schwartz RS, Madsen JW, Rybicki AC, Nagel RL. Oxidation of spectrin and deformability defects in diabetic erythrocytes. *Diabetes* 1991;40:701-708. <https://doi.org/10.2337/diab.40.6.701>
16. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28:645-655. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.005>
17. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071-1081. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1160-2>
18. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33:147-167. <https://doi.org/10.2337/dc10-9990>
19. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:2944-2950. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.2944>
20. Di Donato DM, West DWD, Churchward Venne TA, Breen L, Baker SK, Phillips SM. Influence of aerobic exercise intensity on myofibrillar and mitochondrial protein synthesis in young men during early and late postexercise recovery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306:1025-1032. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00487.2013>
21. Skórkowska Telichowska K, Kropielnicka K, Bulińska K, et al. Nordic walking in the second half of life. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:1035-1046. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0531-8>
22. Church TS, Earnest CP, Morss GM. Field testing of physiological responses associated with Nordic Walking. *Res Q Exerc Sport* 2002;73:296-300. <https://doi.org/10.1080/02701367.2002.10609023>
23. Praet SFE, van Rooij ESJ, Wijtvlief A, et al. Brisk walking compared with an individualised medical fitness programme for patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008;51:736-746. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0950-y>
24. Gidlund EK, Walden FV, Venojärvi M, et al. Humanin skeletal muscle protein levels increase after resistance training in men with impaired glucose metabolism. *Physiol Rep* 2016;4:e13063. <https://doi.org/10.14814/phy2.13063>
25. Jung ME, Bourne JE, Beauchamp MR, Robinson E, Little JP. High-intensity interval training as an efficacious alternative to moderate-intensity continuous training for adults with prediabetes. *J Diabetes Res* 2015;2015:1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/191595>
26. Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2015;119:508-516. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00334.2015>
27. American College of Sports Medicine (ACSM) ACSM's guidelines for exercise testing and prescription Tenth edition. Eds: Riebe D. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2018:138-141.
28. Otman AS, Kose N. "Antropometrik Olcumler" Tedavi hareketlerinde temel degerlendirme prensipleri, 4.baski, Yucel Matbaacilik, Ankara, 2008:50.
29. Safarimosavi S, Mohebbi H, Rohani H. High-intensity interval vs. continuous endurance training: preventive effects on hormonal changes and physiological adaptations in prediabetes patients. *J Strength Cond Res* 2021;35:731-738. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002709>
30. Baskurt OK, Boynard M, Cokel G, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;42:75-97. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1202>
31. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>
32. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112-119. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014>
33. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.069>
34. Fritz T, Caidahl K, Krook A, et al. Effects of Nordic walking on cardiovascular risk factors in overweight individuals with type 2 diabetes, impaired or normal glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:25-32. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2321>
35. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>

36. Kinney AL, Besier TF, Silder A, Delp SL, D'Lima DD, Fregly BJ. Changes in in vivo knee contact forces through gait modification. *J Orthop Res* 2013;31:434-440. <https://doi.org/10.1002/jor.22240>
37. Schiffer T, Knicker A, Hoffman U, Harwig B, Hollmann W, Strüder HK. Physiological responses to nordic walking, walking and jogging. *Eur J Appl Physiol* 2006;98:56-61. <https://doi.org/10.1007/s00421-006-0242-5>
38. Fritz T, Caidahl K, Osler M, Ostenson CG, Zierath JR, Wändell P. Effects of Nordic walking on health-related quality of life in overweight individuals with type 2 diabetes mellitus, impaired or normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2011;28:1362-1372. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03348.x>
39. Rowan CP, Riddell MC, Gledhill N, Jamnik VK. Aerobic exercise training modalities and prediabetes risk reduction. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49:403-412. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001135>
40. Smith JA. Exercise, training and red blood cell turnover. *Sports Med* 1995;19:9-31. <https://doi.org/10.2165/00007256-199519010-00002>
41. Muravyov AV, Draygin SV, Eremin NN, Muravyov AA. The microrheological behavior of young and old red blood cells in athletes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;26:183-188.
42. Rogers ME, Williams DT, Niththyananthan R, Rampling MW, Heslop KE, Johnston DG. Decrease in erythrocyte glycoprotein sialic acid content is associated with increased erythrocyte aggregation in human diabetes. *Clin Sci (Lond)* 1992;82:309-313. <https://doi.org/10.1042/cs0820309>
43. Zhao G, Ford ES, Li C, Mokdad AH. Compliance with physical activity recommendations in US adults with diabetes. *Diabet Med* 2008;25:221-227. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02332.x>
44. Lee SB, Kim YS, Kim JH, et al. Use of RBC deformability index as an early marker of diabetic nephropathy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019;72:75-84. <https://doi.org/10.3233/CH-180434>
45. Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, et al. Short-term effects of prolonged strenuous endurance exercise on the level of haematocrit in amateur cyclists. *Int J Sports Med* 2002;23:158-161. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23169>
46. Li G, Liu L, Hu H, et al. Age-related carbonyl stress and erythrocyte membrane protein carbonylation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;46:305-311. <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1355>
47. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:599-622. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0039>
48. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
49. Bonnard C, Durand A, Peyrol S, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulinresistant mice. *J Clin Invest* 2008;118:789-800. <https://doi.org/10.1172/JCI32601>
50. Bogdanis GC, Stavrinou P, Fatouros IG, et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. *Food Chem Toxicol* 2013;61:171-177. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.046>
51. Bouzid MA, Hammouda O, Matran R, Robin S, Fabre C. Low intensity aerobic exercise and oxidative stress markers in older adults. *J Aging Phys Act* 2014;22:536-542. <https://doi.org/10.1123/japa.2013-0037>
52. Parker L, McGuckin TA, Leicht AS. Influence of exercise intensity on systemic oxidative stress and antioxidant capacity. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014;34:377-383. <https://doi.org/10.1111/cpf.12108>
53. Vezzoli A, Pugliese L, Marzorati M, Serpiello FR, La Torre A, Porcelli S. Time-course changes of oxidative stress response to high-intensity discontinuous training versus moderate-intensity continuous training in masters runners. *PLoS One* 2014;9:e87506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087506>
54. Tomás M, Elosua R, Sentí M, et al. Paraoxonase1-192 polymorphism modulates the effects of regular and acute exercise on paraoxonase1 activity. *J Lipid Res* 2002;43:713-720.
55. Malin SK, Rynders CA, Weltman JY, Roberts JL, Barrett EJ, Weltman A. Endothelial function following glucose ingestion in adults with prediabetes: role of exercise intensity. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:1515-1521. <https://doi.org/10.1002/oby.21522>
56. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic Biol Med* 1998;24:102-110. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00169-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00169-x)
57. Rifkind JM, Ajmani RS, Heim J. Impaired hemorheology in the aged associated with oxidative stress. *Adv Exp Med Biol* 1997;428:7-13. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5399-1_2
58. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in experimental sepsis. *J Lab Clin Med* 1997;130:183-190. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(97\)90094-9](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(97)90094-9)
59. Baskurt OK, Belmont D, Meiselman HJ. Red blood cell deformability in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:421-427. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.9611103>

60. Ajmani RS, Fleg JL, Demehin AA, et al. Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;28:29-40.
61. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, et al. The mature erythrocyte. Eds. Jamieson GA, Greenwalt TJ, JB Lipponcott, Philadelphia, In *Clinical Hematology* 1981:75-144.
62. Mohandas, N. Molecular basis for red cell membrane viscoelastic properties. *Biochem Soc Trans* 1992;20:776-782. <https://doi.org/10.1042/bst0200776>
63. Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993;30:171-192.
64. Tonjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, Stumvoll M, Bluher M. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. *PLoS One* 2010;5:e13911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013911>
65. Duran ID, Gülçelik NE, Ünal M, et al. Irisin levels in the progression of diabetes in sedentary women. *Clin Biochem* 2015;48:1268-1272. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.098>
66. Norheim F, Langley TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014;281:739-749. <https://doi.org/10.1111/febs.12619>
67. Bu Z, Kuok K, Meng J, Wang R, Xu B, Zhang H. The relationship between polycystic ovary syndrome, glucose tolerance status and serum preptin level. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:10. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-10>
68. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-59. <https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00008>
69. Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism *Curr Opin Lipidol* 2002;13:241-245. <https://doi.org/10.1097/00041433-200206000-00002>
70. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
71. Jamurtas AZ, Theocharis V, Koukoulis G, et al. The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *Eur J Appl Physiol* 2006;97:122-126. <https://doi.org/10.1007/s00421-006-0169-x>
72. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:608-617. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.04.015>
73. Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:866-875. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.033>

Acknowledgements: This study is the master's thesis of Mustafa Ozdamar and was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through project number 2019SABE006.

Ethics committee approval: Ethical approval was obtained from Pamukkale University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (approval date: 08/01/2019 and number: 60116787-020/1939).

Author contributions

M.B.K. conceived of the study, and participated in its design, coordination and all experiments and drafted the manuscript; M.Ö. conceived of the study, carried out the laboratory studies, helped to draft the manuscript; Ö.K.E., H.Ç.Ö., H.P., M.T.A. and E.K.T. carried out the laboratory studies; S.T. and A.Ö. collected the data; H.S. performed the analysis.

The duration of symptoms relief after treatment in symptomatic COVID-19 cases

Semptomatik COVID-19 vakalarında tedavi sonrası semptomların gerileme süresi

Mustafa Timurkaan

Gönderilme tarihi:23.07.2021

Kabul tarihi:22.09.2021

Abstract

Purpose: The clinical profile of coronavirus disease (COVID-19) has a wide range of symptoms from self-limiting viral upper respiratory tract infection to death from arrest. The symptoms vary depending on the severity of the disease and countries. Experts from many parts of the world report on symptoms and onset times, but there are still many unanswered questions about the new disease, COVID-19. The prevalence of symptoms and, in particular, the relief durations are also questions that need to be answered. Moreover, there is no common algorithm for post-treatment follow-up in this disease, which can cause many organ damage.

Materials and methods: The aim of this cross-sectional survey study is to find answers to these questions. A total of 185 symptomatic people, who were discharged after inpatient treatment in Elazığ Fethi Sekin City Hospital in Turkey in December 2020, voluntarily participated in the study. Volunteers were asked questions about the duration of relief of symptoms after treatment. Each of the common symptoms was examined separately (16 questions). The data obtained were statistically analyzed using Microsoft Excel and SPSS program; and charted by using the Python 3.0 Seaborn library.

Results: According to the answers of the participants, it was concluded that the symptoms could persist for more than 1 month and therefore they repeatedly applied to the hospital.

Conclusion: The uncertainty about the symptoms and duration of COVID-19 after treatment imposes serious financial burdens on health organizations. Due to this reason, it is urgently necessary to conduct large-scale randomized studies and determine follow-up algorithms after treatment.

Key words: COVID-19, SARS COV-2, symptom, pandemic, follow-up algorithm.

Timurkaan M. The duration of symptoms relief after treatment in symptomatic COVID-19 cases. Pam Med J 2022;15:303-308.

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığının (COVID-19) klinik profili; kendi kendini sınırlayan viral üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarından başlayıp, akut şiddetli solunum sıkıntısı (ARDS) ve akut kardiyopulmoner arrest nedenli ölüme kadar değişen geniş bir aralığa sahiptir. Semptomlar hastalığın şiddetine ve ülkelere göre çeşitlilik göstermektedir. Semptomlar ve başlangıç zamanları ile ilgili dünyanın birçok yerinden uzmanlar bildirimde bulunmaktadır. Fakat yeni bir hastalık olan COVID-19 ile ilgili hala cevaplanmamış birçok soru vardır. Semptomların yaygınlığı ve özellikle sonlanım zamanları da cevaplanması gereken sorulardandır. Ayrıca birçok organ hasarı ile gidebilen bu hastalıkta tedavi sonrası izlem ile ilgili ortak bir algoritma yoktur.

Gereç ve yöntem: Kesitsel anket çalışmamızın amacı bu sorulara cevap bulmaya yöneliktir. Anketimize Aralık 2020'de kliniğimizde yatarak tedavi gördükten sonra taburcu edilmiş semptomatik olan toplam 185 kişi gönüllü olarak katılmıştır. Gönüllülere Semptomların tedavi sonrası sonlanım zamanları ile ilgili sorular soruldu. Yaygın görülen semptomlardan her biri ayrı ayrı maddeler halinde incelendi (16 soru). Elde edilen veriler istatistiksel olarak Microsoft Excell ve SPSS programı kullanılarak analiz edildi. Python 3.0 seaborn kütüphanesi kullanılarak grafiğe döküldü.

Bulgular: Katılımcıların verdiği cevaplara göre semptomların 1 aydan daha uzun süre devam edebildiği ve bu nedenle tekrar tekrar hastaneye başvurduğu görüldü.

Sonuç: Tedavi sonrası COVID-19 semptomları ve süreleriyle ilgili bilinmezlik sağlık kuruluşlarına ciddi mali yükler getirmektedir. Bu açıdan acilen geniş çaplı randomize çalışmalar yapılması, tedavi sonrası izlem algoritmaları belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, semptom, pandemi, takip algoritması.

Timurkaan M. Semptomatik COVID-19 vakalarında tedavi sonrası semptomların gerileme süresi. Pam Tıp Derg 2022;15:303-308.

Introduction

Coronaviruses are a large family of viruses that infect the respiratory tract in humans [1]. COVID-19 is the last identified member of this family. Coronaviruses (CoV) are the viruses that can cause self-limiting mild infection tables such as the common cold or more serious infection tables, such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) [2]. In Wuhan, China, cases with pneumonia of unknown etiology began to be reported as of December 31, 2019,

The (2019-nCoV) from coronavirus family that had not previously been detected in humans was defined as the causative virus for the existing cases [3]. Later name of 2019-nCoV disease was adopted as COVID-19 and also named SARS-CoV-2 due to the virus' close similarity to SARS CoV [4]. The COVID-19 outbreak began in China and affected the entire world. Considering the number of infections worldwide and the mortality rate associated with it, The COVID-19 outbreak has now been declared a pandemic by the World Health Organization [5]. 83.143.254 patients infected with COVID-19 and 1,813,583 deaths had been reported worldwide as of 31.12.2020 [6].

The disease is mainly transmitted by droplets. Also, it is transmitted by touching the droplets emitted by an infected person through coughing and sneezing by other people and then touching the mouth, nose or eye mucosa. Since viruses can be detected in respiratory tract secretions of asymptomatic people, these people may be contagious. When the epidemiological characteristics of the cases in China were examined, it was observed that the average incubation period was 5-6 days (2-14 days), in some cases it could extend up to 14 days [7].

In addition to respiratory symptoms, fever, cough, dyspnea, which are common symptoms of infection, new symptoms such as loss of sense of smell and taste, diarrhea may be seen. Although the infection recovers, some people may continue to cough or have a loss or change in taste or sense of smell for several weeks. In more serious cases, pneumonia, severe acute respiratory infection, kidney failure and even

death may develop. While the mortality rate was 11% in the SARS outbreak and 35-50% in MERS-CoV, the mortality rate of COVID-19 was reported as 3.2% [2].

Studies so far have mostly focused on the initial symptoms of the disease. The aim of this study is to investigate how long COVID-19 symptoms persist after treatment and examine the need to create a follow-up algorithm for these symptoms.

Material and methods

This cross-sectional study was conducted with the patients diagnosed with COVID-19 who received inpatient treatment in December 2020 at the pandemic service of Elazig Fethi Sekin City Hospital in Turkey. The ethical approval was obtained with the decision No: 2021/01-31 of the Ethics Committee of Firat University and the decision No:2021-01-13T12_58_32 of the Ministry of Health. Especially, the patients with multiple symptoms were identified. The patients were reached by phone and face-to-face interviews were provided. It took 20-25 minutes for each person to complete the form. The demographics of the people were recorded. With the questionnaire arranged with the known COVID-19 symptoms, elective questions were asked about how long these symptoms persisted after treatment.

Each of the common symptoms was examined separately (16 questions). As the last question, the participants were asked if there were any symptoms that were not included in the questionnaire, which they thought developed after COVID-19 treatment. Also, they were also asked to state in writing whether they had been applied to the hospital for this reason. The most frequently given answer was included in the survey items (17. question). The symptom persistence duration in the survey questions were determined by taking into account the symptoms onset time and the average duration of treatment. To provide the reliability of the answers, the illiterate patients, patients with communication problems and patients diagnosed with dementia were not included in the study. The data obtained were statistically analyzed using Microsoft Excel and SPSS program; and charted by using the Python 3.0 Seaborn library.

Results

The study was conducted with a total of 185 volunteer participants, and 117 of them were male (63%) and 68 (37%) were female. The average age of the patients was 55 ± 18.3 (female: 52.7 ± 18.5 , male: 56.3 ± 17.5). Overall treatment durations were mostly between 7-10 days for both sexes (51.4%). All participants had a fever higher than 38°C , and commonly it was persistent for the first 5 days (Figure 1). Similarly, in both sexes sore throat and cough mostly ended in the first 7 days. Symptoms of prolonged cough and sore throat were more common in men (Figure 2). The complaint of fatigue ended within 20 days after treatment, and no significant gender discrimination was observed. The complaint of prolonged fatigue that continued for more than 30 days was remarkably with a rate of 16.8%. Shortness of breath showed improvement in the 20-day period after treatment with a very high rate and rarely continued for a period exceeding 1 month (2.7%).

The vast majority of the participants complained of loss of taste and smell, and the ratio of people who did not experience these two symptoms was less than 10%. Again, these two symptoms mostly disappeared within the first 20 days after treatment and could last longer than 30 days with a rate of 2.2%. In the 68% of patients, headache improved in the first 10 days. Back or chest pain also improved in the first 10 days with a rate of 64.3%, and widespread muscle-joint pain extended up to 20 days. There was no nasal discharge in 96.8% of the patients, and it remained as a subtle symptom in those who did. In addition; the diarrhea, which was mostly observed at the initial stage of COVID-19 disease, was also observed at a rate of 7% after treatment. With a detailed anamnesis, it was learned that these people did not take medication for diarrhea complaints and recovered in a short time. Interestingly, hair loss, a symptom that was not common in the literature before, was also observed with a frequency of 42.7%, but 34.1% of these people were women (n:63) (Table 1).

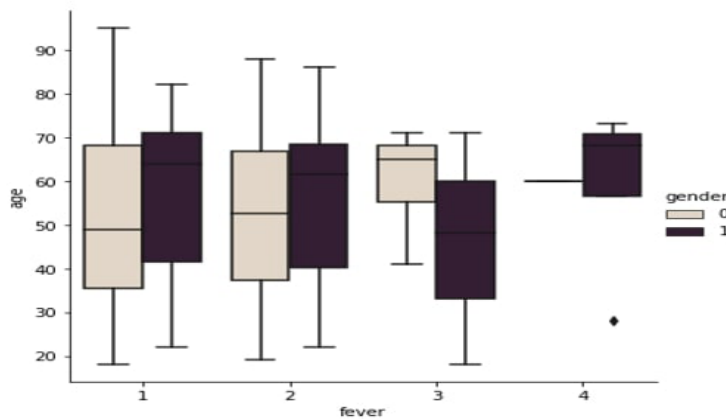


Figure 1. The duration of fever higher than 38°C according to age and gender (1: 1-3 days, 2: 3-5 days, 3: 5-7 days, 4: over 7 days) (gender 0: female, 1: male)

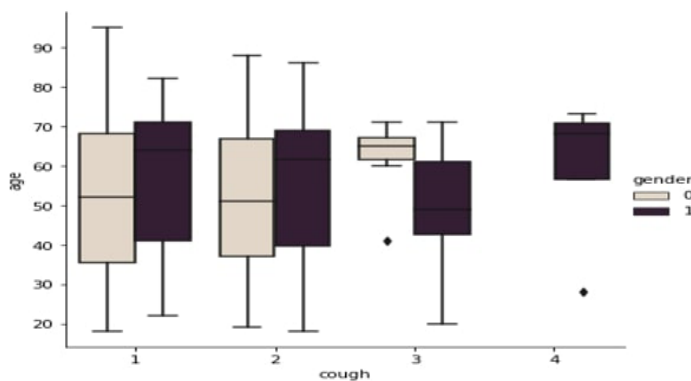


Figure 2. The distribution of cough complaints according to age and gender (1: 1-5 days, 2: 5-7 days, 3: 7-10 days, 4: over 10 days) (gender 0: female, 1: male)

Table 1. The symptoms after treatment in symptomatic COVID-19 cases

		Female (n:68)	Male (n:117)	Total (n:185)
Duration of treatment	1-7 days	15 (8.1%)	26 (14.1%)	22.2%
	7-10 days	38 (20.5%)	57 (30.8%)	51.4%
	Over 10 days	15 (8.1%)	34 (18.4%)	26.5%
Symptom	Duration of relief	Female (n:68)	Male (n:117)	Total (n:185)
Fever	1-3 days	35 (18.9%)	58 (31.4%)	50.3%
	3-5 days	26 (14.1%)	42 (22.7%)	36.8%
	5-7 days	6 (3.2%)	13 (7%)	10.2%
	Over 7 days	1 (0.5%)	4 (2.2%)	2.7%
Cough/ Sore Throat	1-5 days	38 (20.5%)	51 (27.6%)	48.1%
	5-7 days	23 (12.4%)	51 (27.6%)	40%
	7-10 days	5 (2.7%)	12 (6.5%)	9.2%
	Over 10 days	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2.7%
Fatigue	1-10 days	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2.1%
	10-20 days	19 (10.3%)	44 (23.8%)	34.1%
	20-30 days	38 (20.5%)	49 (26.5%)	47%
Shortness of breath	Over 30 days	10 (5.4%)	21 (11.4%)	16.8%
	1-10 days	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2.1%
	10-20 days	57 (30.8%)	101 (54.6%)	85.4%
Headache	20-30 days	7 (3.8%)	11 (5.9%)	9.7%
	Over 30 days	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2.7%
	1-10 days	49 (26.5%)	78 (42.2%)	68.6%
Back-chest pain	10-20 days	17 (9.2%)	35 (18.9%)	28.1%
	20-30 days	2 (1.1%)	4 (2.2%)	3.2%
	1-10 days	43 (23.2%)	76 (41.1%)	64.3%
Muscle-joint pain	10-20 days	22 (11.9%)	37 (20%)	31.9%
	20-30 days	3 (1.6%)	4 (2.2%)	3.8%
	1-10 days	5 (2.7%)	8 (4.3%)	7%
Loss of Taste	10-20 days	36 (19.5%)	67 (36.2%)	55.7%
	20-30 days	27 (14.6%)	42 (22.7%)	37.3%
	No	3 (1.6%)	9 (4.9%)	6.5%
	10-20 days	55 (29.7%)	96 (51.9%)	81.6%
Loss of Smell	20-30 days	9 (4.9%)	9 (4.9%)	9.7%
	Over 30 days	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2.2%
	No	4 (2.2%)	5 (2.7%)	4.9%
Nasal discharge	10-20 days	54 (29.2%)	100 (54.1%)	83.2%
	20-30 days	9 (4.9%)	9 (4.9%)	9.7%
	Over 30 days	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2.2%
Diarrhea	No	65 (35.1%)	114 (61.6%)	96.8%
	Yes	3 (1.6)	3 (1.6%)	3.2%
Loss of Hair	No	64 (34.6%)	108 (58.4%)	93%
	Yes	4 (2.2%)	9 (4.9%)	7%
	No	5 (2.7%)	101 (54.6%)	57.3%
	Yes	63 (34.1%)	16 (8.6%)	42.7%

Discussion

The clinical appearance of COVID-19 begins within 14 days after exposure; however, in most cases, symptoms appear after about 5 days, and symptom onset is within 11.5 days in 97.5% of individuals [8]. Although there are a wide range of studies and references related to COVID-19 in the literature, it is observed that the majority of these studies are related to the acute onset and course of cases. The disease has recently been identified. Because of its low recognition, definitions and classifications were mainly based on clinical and laboratory results. The symptoms are not specific to COVID-19, and they may occur in many families of viruses. For this reason, there are few studies on symptom characteristics. In the literature review, a detailed study about the rate of decline or duration of relief of symptoms after COVID-19 treatment could not have been found. Although the symptoms of COVID-19 are similar to the general symptoms of virus infections, in this study, it was concluded that symptoms caused by COVID-19 may last longer than other virus

infections. Even at a low rate, the duration of relief of symptoms may last longer than a month. Symptoms such as fever, headache, loss of taste and smell, myalgia, fatigue are common symptoms of general viral diseases and they are considered less important by patients. But the persistence of concerning symptoms to the patient, such as chest pain or shortness of breath, may be an issue that needs attention. These symptoms burden both people and hospitals financially, sociologically and psychologically along with recurrent hospital application.

An interesting point that was noticed in the study is that there had been a serious complaint of hair loss in patients after COVID-19 infection, of which the majority is women (total: 42.7%, women: 34.1%). As can be seen in the Figure 3, no specific distribution was observed in the complaint of hair loss by age. However, as the treatment duration prolonged, the frequency of hair loss and shortness of breath increased more in women (Figures 3 and 4). As Chen et al [9] and many studies had reported, anemia

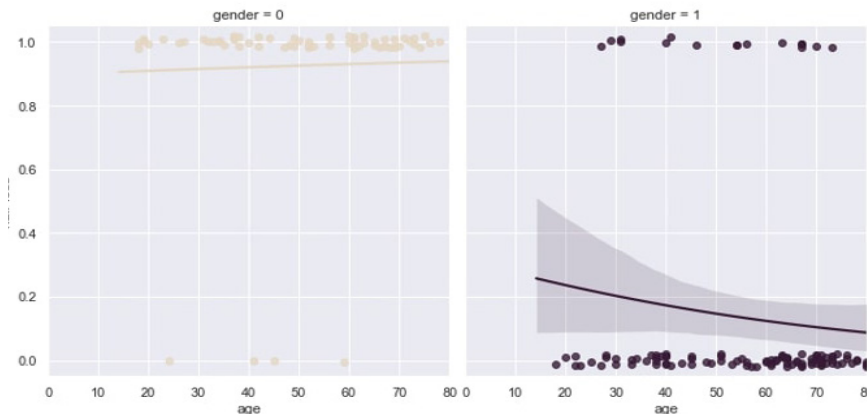


Figure 3. The distribution of hair loss complaints according to age and gender (gender 0: female, 1: male, no hair loss: 0, hair loss:1)

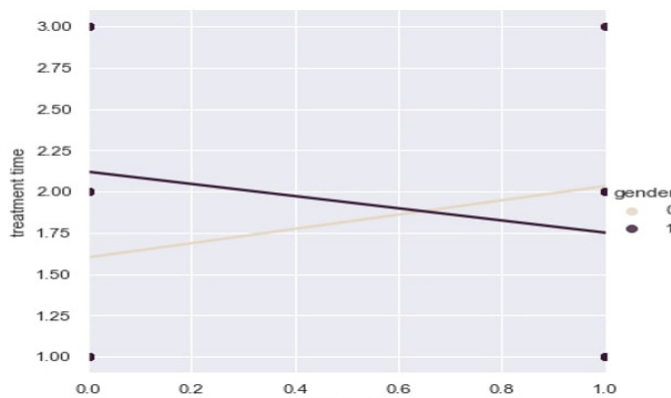


Figure 4. The distribution of treatment duration and hair loss relationship by gender (gender 0: female 1: male)

developed during COVID-19 infection. As it was found out in the study, both shortness of breath, which continues after treatment, and complaints of hair loss, may be seen at a high rate and may continue for a long time. It is believed that these complaints may develop secondary to anemia that develops during the disease. It is not yet clear whether this anemia is classic iron-deficient anemia treatment is needed. However, there is no consensus on the criteria by which the complaint of shortness of breath should be monitored and how long it should be followed up, and the reliability and necessity of using imaging methods and pulmonary function tests in follow-up.

In conclusion, a standard patient follow-up algorithm has not yet been determined for post-COVID-19 treatment. The necessity for follow-up of the symptoms of the disease that appear at the treatment and persist after the treatment should be demarcated. It is also important to differentiate to avoid the financial and sociological burden of post-treatment follow-up requirement. In this context, post-treatment follow-up algorithms should be determined. There is a need for specially designed comparative and evidence-based randomized clinical trials to determine a post-treatment follow-up algorithm for COVID-19 disease whose chronic effects have not yet been clarified.

Limitations of the study: Our study has some limitations. The first of these is that this study is a cross-sectional study. The second is that this study has a small sample and it was conducted in a single center. In addition, larger samples and multicenter studies are needed to confirm the results of the study, since the information on the drugs and comorbidities used by all patients could not be reached.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the author.

References

1. Jonsdottir HR, Dijkman R. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Virol J* 2016;13-24. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0479-5>
2. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı, Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Available at: <https://acilafet.saglik.gov.tr/TR-64674/covid-19-sars-cov2-enfeksiyonu-rehberi.html>. Accessed December 31, 2020

3. WHO Disease Outbreak News. Available at: <https://www.who.int/csr/don/en/>. Accessed December 31, 2020
4. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*, 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>. Accessed December 21, 2020
5. Jones DS. History in a crisis - lessons for COVID-19. *N Eng J Med* 2020;382:1681-1683. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2004361>
6. Covid-19 Coronavirus Pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed December 31, 2020
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

Ethics committee approval: The ethical approval was obtained with the decision No: 2021/01-31 of the Ethics Committee of Firat University and the decision No:2021-01-13T12_58_32 of the Ministry of Health.

Meme kanseri olan Türk kadın hastalarda meme dansitesinin klinik ve patolojik bulgularla ilişkileri

The relationship between breast density and clinical and pathological findings in Turkish female patients with breast cancer

Nihan Turhan, Dilek Yılmaz, Levent Yeşilyurt

Gönderilme tarihi:16.08.2021

Kabul tarihi:12.10.2021

Öz

Amaç: Meme kanseri, kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında tüm dünyada çok büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Uzun yıllardır meme kanseri etiyojisine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Memenin radyolojik dansite yoğunluğunun meme kanseri üzerinde etkili olduğunun gösterilmesi ile bu konuda çalışmalar hızlanmıştır. Yapılan çalışmalarda meme dansitesinin farklı etnik kökenli toplumlar arasında değişiklikler gösterdiği sunulmuştur. Çalışmamızda Türk uyruklu meme kanseri hastalarının meme dansiteleri ile meme kanseri ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 01.01.2018-01.01.2021 tarihleri arasında hastanemizde tedavi edilen Türk uyruklu meme kanseri hastalarında meme dansitesi, yaş, menopoz durumu, vücut kitle indeksi ve tümörün patolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Elde edilen veriler ışığında meme dansitesinin yaş arttıkça ve post-menopozal dönemde ve vücut kitle indeksinin arttığı durumlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak meme dansitesi ile tümör boyutu ve patolojik belirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç: Meme dansitesi, meme kanseri için başta obezite durumu ve hormonal değişimler ile bireyin ömrü boyunca değişen ve modifiye edilebilen bir risk faktörüdür. Meme dansitesi yoğun hastaların tanınması, meme kanseri riskini azaltıcı önlemlerin alınması ve gereklilik halinde ek görüntüleme yöntemleri ile daha sık aralıklarla izlenmeleri gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, meme dansitesi, patoloji.

Turhan N, Yılmaz D, Yeşilyurt L. Meme kanseri olan Türk kadın hastalarda meme dansitesinin klinik ve patolojik bulgularla ilişkileri. Pam Tıp Derg 2022;15:309-317.

Abstract

Purpose: Breast cancer is one of the leading causes of cancer-related death in women all over the world. Studies on the etiology of breast cancer have been carried out for many years. With the demonstration of the radiological breast density as a risk factor on breast cancer, studies on this subject have been accelerated. Studies have shown that breast density varies between societies with different ethnic origins. In our study, the relationship between breast density and breast cancer in Turkish breast cancer patients is investigated.

Materials and methods: In our study, breast density, age, menopausal status, body mass index and pathological features of the tumor were evaluated retrospectively in Turkish breast cancer patients treated in our hospital between 01.01.2018-01.01.2021.

Results: According to the data obtained, it has been shown that breast density is statistically significantly lower as age increases, in the post-menopausal period and as body mass index increases. However, no significant relationship was found between breast density and tumor size and pathological markers.

Conclusion: Breast density is a risk factor for breast cancer that can be changed and modified throughout the life of the individual, primarily by obesity and hormonal changes. Patients with dense breast should be identified, taken measures to reduce the risk of breast cancer and followed more frequently with additional imaging methods if necessary.

Key words: Breast cancer, breast density, pathology.

Turhan N, Yılmaz D, Yesilyurt L. The relationship between breast density and clinical and pathological findings in Turkish female patients with breast cancer. Pam Med J 2022;15:309-317.

Nihan Turhan, Uzm. İstanbul Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: drnihanturhan@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-8672-3853>) (Sorumlu Yazar)

Dilek Yılmaz, Uzm. Dr. İstanbul Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: dilek-yilmaz05@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-4193-4558>)

Levent Yeşilyurt, Uzm. İstanbul Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: leventyesilyurt06@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-4911-6595>)

Giriş

Meme kanseri gün geçtikçe insidansı ve mortalite oranı artan çok önemli bir sağlık problemidir. Dünya verileri değerlendirildiğinde gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda meme kanseri, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir [1]. Türkiye verilerine göre de kansere bağlı ölümler arasında kadınlarda ilk sırada meme kanseri yer almaktadır [2]. Türkiye'de 1994 ve 2015 yılları verileri değerlendirildiğinde meme kanseri insidansının çok hızlı arttığı görülmektedir (24/100.000-43,8/100.000) [2, 3].

Meme kanserinin bu kadar yaygın olması, ilgili hekimlerin dikkatini uzun yıllardır çekmiş ve etiyolojiye yönelik çalışmaları da beraberinde sürüklemiştir. Meme kanseri riskini artıran faktörler arasında BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonları, erken menarş, geç menopoz, ilk doğum yaşının geç olması, hormon replasman tedavisi, alkol, obezite, inaktivite, glisemik indeksi yüksek, yağlı, et ürünlerinden zengin, taze sebze ve meyvelerden fakir beslenmenin üzerinde durulmuştur [4, 5].

Bu faktörlerden farklı olarak özellikle son 10 yıldır radyolojik olarak ölçülen meme dansite oranının meme kanseri riski ile ilişkisinin gündeme gelmesi araştırmalara yeni bir boyut kazandırmıştır [6-8]. Meme dansitesinin daha yoğun olduğu hastalarda diğerlerine göre ileri evre meme kanseri riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir [7, 9].

Meme dansitesinin meme kanseri hastalarında patolojik ve immünolojik özellikler açısından prognostik önemi olduğunu da gösteren çalışmalar bulunmaktadır [9].

Meme dansitesi ve meme kanseri ile ilgili literatürdeki ilk çalışmalar çoğunlukla Batı kökenli hasta gruplarında yapılmış, daha sonra Doğu ülkelerinden bildirilen çalışmalar ile farklı toplumlar arasındaki benzerlikler ve farklılıklar üzerinde durulmuştur [10, 11].

Türkiye'nin konumunun Doğu ve Batı arasında olması nedeniyle Türk uyruklu kadınlardaki meme dansite oranlarının ve dansitenin meme kanseri ile ilişkisinin bildirilmesi önemlidir.

Çalışmamızın amacı, hastanemizde tedavi edilen Türk uyruklu meme kanseri hastalarında meme dansitesi ile meme kanseri arasındaki ilişkileri değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda hastanemize 01.01.2018-01.01.2021 tarihleri arasında başvuran meme kanseri tanısı almış, Türk uyruklu hastalarının retrospektif olarak dosya verilerine ulaşılarak memenin radyolojik dansitesinin hastanın yaşı, menopoz durumu, vücut kitle indeksi, tümörün patolojik belirteçleri ile ilişkisi değerlendirildi.

Hastaların meme dansitelerinin değerlendirilmesi için Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) görsel değerlendirme kriterleri uygulandı. Tüm hastaların dijital mamografileri tek radyolog tarafından değerlendirildi.

Hastaların menopoz durumu, boy ve kilo değerleri için dosya kayıtları değerlendirildi. Dosya kayıtlarında veri eksikleri olan hastalar telefon ile aranarak meme kanseri teşhisi konduğu zamanki menopoz, boy ve kilo değerleri sorgulandı.

Hastaların obezite derecesini değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanıldı. VKİ'si 25 kg/m²'nin altında olanlar normal, 25-29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde olanlar ise obez olarak değerlendirildi.

Patolojik olarak meme kanseri hastalarından alınan doku örneklerinden tümör boyutu, tümör tipi, Östrojen ve Progesteron reseptör durumu, HER 2 pozitifliği, Ki 67 proliferasyon indeksi ve tümörün grade'i değerlendirildi.

Tümör boyutu değerlendirilirken TNM sınıflandırmasındaki tümör çapı değerleri baz alınarak hastalar tümör çapı 2 cm ve altında olanlar, 2-5 cm arasında olanlar ve 5 cm üzerinde olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Tümörün histolojik tipi değerlendirilirken hastalar, spesifik alt grubu olmayan duktal, lobüler, dukto-lobuler miks tip olan ve özel tip meme kanseri gruplarına ayrıldı.

Östrojen (ER) ve progesteron reseptör (PR) pozitifliği değerlendirilirken güncel American Society of Clinical Oncology (ASCO) / College of American Pathologists (CAP) rehberine göre hastalar pozitif ve negatif gruplara ayrıldı.

Meme kanserinin hücrelerinin invaziv olma potansiyelini gösteren HER 2 reseptör durumu immunohistokimyasal teknikler ile ölçüldü. Tümörün immunohistokimyasal alt tiplendirilmesi

Luminal A (ER + / PR +, HER 2 -), Luminal B (ER + / PR +, HER 2 +), HER 2 pozitif (ER -, PR -, HER 2 +) ve triple negatif (ER -, PR -, HER 2 -) olarak yapıldı.

Ki 67 değeri günümüzde tümörün prognozunu değerlendirilmesi ve verilecek neoadjuvan - adjuvan tedavinin seçilmesinde yol gösterici olmaktadır. Bizim çalışmamızda Penault Llorca ve ark. [12] yaptığı derleme sonucu belirttiği %25 sınırı değerlendirme limiti olarak seçildi.

Hastaların tümör gradeleri değerlendirilirken Nottingham Histolojik Skor skalasından faydalanıldı.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin meme dansitesine göre durumları çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında sıklıklar bakımından fark olup olmadığı Pearson Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma için, İstanbul Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Bulgular

Türk uyruklu olmayan 5 hasta ve mamografi filmlerine ulaşılamayan 4 hasta çalışma dışına alındı. Çalışmaya dahil edilen 113 hastanın yaş dağılımı 28 ile 93 arasındaydı. Hastaların yaş ortalaması 53,95 olarak bulundu.

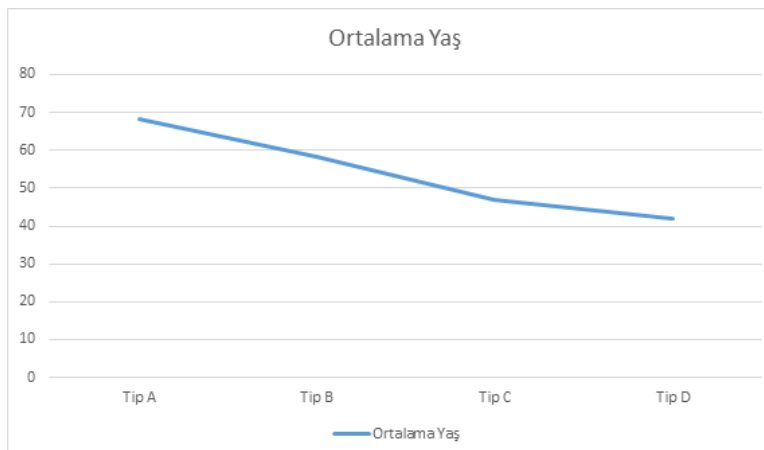
Mamografik olarak değerlendirilen meme dansitelerine göre 15 (%13,3) hasta Tip A, 49 (%43,4) hasta Tip B, 33 (%29,2) hasta Tip C, 16 (%14,2) hasta Tip D meme yapısına sahipti.

Hastaların meme dansite gruplarına göre ortalama yaşları değerlendirildiğinde, meme dansitesi Tip A olanlarda ortalama yaş 68,33, Tip B grubunda 58,18, Tip C grubunda 46,97, Tip D'de ise 41,94 olarak hesaplandı. Meme dansitesi düşük olan gruplarda yaş ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak Tip C ile Tip D grupları arasında yaş dağılımı açısından net istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 1) (Grafik 1).

Tablo 1. Meme dansitelerine göre yaş ve menopoiz durumları

	Tip A		Tip B		Tip C		Tip D		p değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hasta sayısı	15	13,3	49	43,4	33	29,2	16	14,2	
Yaş (ortalama±SS)	68,33±12,97		58,18±11,14		46,97±5,67		41,94±8,35		<0,001
Menopoiz									
Pre-menopoiz	1	6,66	14	28,57	24	72,72	12	75,00	<0,001
Post-menopoiz	14	93,33	35	71,42	9	27,27	4	25,00	

SS; standart sapma



Grafik 1. Meme dansitesi - ortalama yaş

Hastaların 51'i (%45,13) pre-menopozal, 62'si (%54,87) post-menopozal dönemdeydi. Meme dansitesi ve menopoz durumu değerlendirildiğinde, meme dansitesi yüksek olan hastaların daha sıklıkla pre-menopozal dönemde olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 1).

Hastaların ortalama VKİ değeri 27,99 olarak hesaplandı. Hastaların meme dansitelerinin VKİ'lerine göre dağılımları değerlendirildiğinde meme dansitesi arttıkça ortalama VKİ değerinin düştüğü ($p=0,05$), meme dansite yoğunluğu düşük olan gruplarda fazla kilolu ve obez

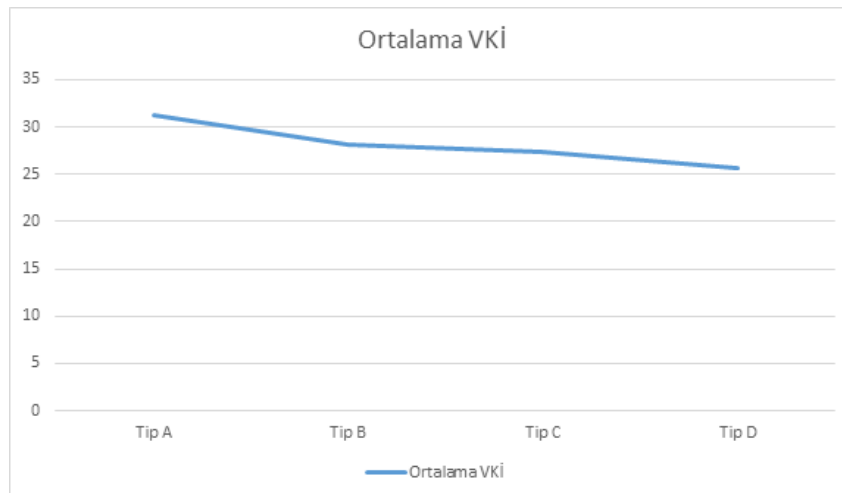
hastaların daha sık görüldüğü saptandı ($p=0,001$) (Tablo 2) (Grafik 2).

Hastaların ortalama tümör boyutu 24,44 mm olarak hesaplandı. Meme dansitesi ile ortalama tümör boyutları değerlendirildiğinde, Tip A meme paterni olan hastalarda 30,73 mm, Tip B olan hastalarda 23,00 mm, Tip C olan hastalarda 23,61 mm, Tip D olan hastalarda ise 24,69 mm bulundu. Ortalama tümör çapının meme dansitesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p=0,120$) (Tablo 3).

Tablo 2. Meme dansitelerine göre VKİ değerleri

	Tip A		Tip B		Tip C		Tip D		p değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
VKİ									
Ortalama VKİ	31,27		28,09		27,44		25,74		0,05
<25 kg/m ²	2	13,33	5	10,20	6	18,18	5	31,25	0,001
25-29,9 kg/m ²	3	20,0	32	65,30	20	60,60	11	68,75	
≥30 kg/m ²	10	66,66	12	24,48	7	21,21	0	0,0	

VKİ; Vücut Kitle İndeksi



Grafik 2. Meme dansitesi – ortalama VKİ

VKİ; Vücut Kitle İndeksi

Tümör çapı 2 cm ve daha küçük, 2-5 cm arasında ve 5 cm'den büyük gruplara ayrıldığında dansite ile tümör çapı arasındaki dağılımın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,353$) (Tablo 3).

Tümörler histolojik olarak alt gruplara ayrıldığında spesifik alt tip içermeyen duktal invaziv tümörlerin, lobüler, mix tip ve spesifik alt tip içeren gruplara göre her dansite grubunda daha sık görüldüğü saptandı (%72,56) ($p=0,030$) (Tablo 3).

Östrojen reseptörü pozitif (%79,64), Progesteron reseptörü pozitif (%68,14), HER 2 negatif (%69,91) tümörlerin toplamda daha sık görüldüğü ancak östrojen reseptörü, Progesteron reseptörü ve HER 2 pozitifliğinin meme dansite grupları ile ilişkisi değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Sırasıyla ($p=0,547$), ($p=0,120$), ($p=0,161$) (Tablo 3).

İmmunohistokimyasal alt tiplendirme yapıldığında Luminal A, Luminal B, HER

Tablo 3. Meme dansitelerine göre patolojik bulgular

	Tip A		Tip B		Tip C		Tip D		p değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hasta sayısı	15	13,3	49	43,4	33	29,2	16	14,2	
Tümör boyutu									
T1 ≤2 cm	3	20,0	23	46,93	14	42,42	5	31,25	0,353
T2 2-5 cm	11	73,33	24	48,97	19	57,58	11	68,75	
T3 ≥5 cm	1	6,66	2	4,0	0	0,0	0	0,0	
Tümör Çapı (mm) (ortalama±SS)	30,73±14,30		23,00±10,67		23,61±10,97		24,69±8,001		0,120
Tümör tipi									
Duktal	7	46,66	39	79,59	26	78,78	10	62,50	0,030
Lobuler	4	26,66	2	4,08	2	6,06	1	6,25	
Mix	0	0,0	2	4,08	1	3,03	3	18,75	
Özel tip	4	26,66	6	12,24	4	12,12	2	12,50	
Reseptör									
ER +	13	86,66	41	83,67	24	72,72	12	75,0	0,547
ER -	2	13,33	8	16,33	9	27,28	4	25,0	
PR +	11	73,33	37	75,52	22	66,66	7	43,75	0,120
PR -	4	26,66	12	24,48	11	33,33	9	56,25	
HER 2 +	2	13,33	15	30,61	9	27,27	8	50,0	0,161
HER 2 -	13	86,77	34	69,33	24	72,73	8	50,0	
Luminal tip									
Luminal A	5	31,25	10	20,40	6	18,18	0	0,0	0,179
Luminal B	7	46,66	21	42,85	12	36,36	5	31,25	
HER 2 pozitif	2	13,33	15	30,61	9	27,27	8	50,0	
Triple negatif	1	6,66	3	6,12	6	18,18	3	18,75	
Ki 67									
<%25	6	40,0	16	32,65	8	24,25	3	18,75	0,500
>%25	9	60,0	33	67,35	25	75,75	13	81,25	
Grade									
I	3	20,0	13	26,53	10	30,30	4	25,0	0,986
II	8	53,33	24	48,97	17	51,51	8	75,0	
III	4	26,67	12	24,59	6	18,19	4	25,0	

SS; standart sapma, ER; Östrojen Reseptörü, PR; Progesteron Reseptörü

2 pozitif ve triple negatif tümörlerin meme dansitesine göre dağılımında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,179$) (Tablo 3).

Toplam hastaların %70,8'inde Ki 67 değerinin %25'in üstünde olduğu saptandı. Meme dansite gruplarına göre Ki 67 değerinin %25'in altında ve üstünde olduğu hastalar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptandı ($p=0,500$) (Tablo 3).

Tüm hastalar değerlendirildiğine en sık grade II tümörler (%50,44) görülmekle beraber, meme dansite gruplarına göre tümör

grade'leri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p=0,986$) (Tablo 3).

Tartışma

Meme dansitesinin yüksek olması günümüzde kabul gören meme kanseri risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilmektedir [7, 13]. Meme dansitesinin meme kanseri için yaştan ve diğer değişkenlerden bağımsız bir risk faktörü olduğunun gösterilmesi ile önemi artmıştır [7, 14, 15].

Memeyi oluşturan yapılardan stromal ve epitelial dokular yağ dokusundan daha fazla X ışını tutar. Bunun sonucunda fibroglandüler dokular mamografik olarak beyaz renkli görünürken, yağ dokusu siyah görünür [16].

Meme dansitesini ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Meme dansitesinin ölçümü görsel değerlendirme ile ya da yarı

otomatik ve tam otomatik dansite değerlendirme yazılımları ile yapılmaktadır [17].

Meme dansitesinin görsel değerlendirilmesi en sık American Collage of Radiology, Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) değerlendirme kriterlerine göre yapılmaktadır. Tablo 4'de BI-RADS kriterlerine göre meme dansite ölçümleri açıklanmıştır [18].

Tablo 4. BI-RADS kriterlerine göre meme dansitesinin değerlendirilmesi

Dansite değerlendirmesi	Meme dokusu özellikleri
Tip A	Tama yakın yağ (glandüler yapı <%25)
Tip B	Dağınık yoğunluklar (glandüler yapı %25-50)
Tip C	Heterojen olarak yoğun (glandüler yapı %50-75)
Tip D	Aşırı yoğun (glandüler yapı >%75)

Diğer sık kullanılan iki görsel yöntem Wolfe ve Tabar Sınıflandırmalarıdır. Değerlendiren radyologun subjektif olarak değerlendirme riskini en aza indirebilmek üzere geliştirilmiş olan otomatik yazılımlardan en sık kullanılanlar Volpra ve Quantra'dır [19].

Meme dansitesi yaş, vücut kitle indeksi, bireyin östrojen maruziyeti, emzirme öyküsü, menopoz durumu gibi faktörlere bağlı olarak ömür boyunca aynı bireyde ve farklı bireyler arasında değişmektedir [20]. Bireylerin genetik yapısının dansite üzerinde etkili olduğu ikizler ve akrabalar üzerinde yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu farklı etnik kökenleri olan bireylerde meme dansite oranlarının değişik olduğu gösterilmiş ve toplumlar arası farklılıkların bildirilmesi önerilmiştir [20, 21].

Tüm Dünya'da meme dansitesi, klinik ve patolojik değişkenlere göre değerlendirilmekte ve farklı genetik yapılara sahip toplumlar kendi verilerini sunmaktadır [20].

Çalışmamızda daha önce Batı ve Doğu ülkelerinde yapılan çalışmaların literatür verileri ile uyumlu olarak yaş ve meme dansitesinin negatif ilişkili olduğu, yaş arttıkça meme dansitesindeki düşüşün anlamlı olduğu gösterilmiştir.

İlerleyen yaş ile meme kanseri riski artmasına rağmen, meme dansite değerinin düşmesi paradoks oluşturmuştur. Bu durumu açıklamak için meme dansitesinin yüksek olduğu hastalarda görüntüleme yöntemlerinde ve fizik

muayenede memedeki kitlenin tanınmasının zor olduğu ve interval meme kanseri oranlarının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [22].

Yine Doğu ve Batı ülkelerinde yapılan çalışmalara benzer olarak hastaların menopoz durumu ile meme dansitesinin ilişkili olduğu, dansitesi yüksek olan hastaların daha çok premenopozal dönemde olduğu gösterilmiştir [7, 11, 23].

Meme dansitesi yüksek hastalar için radyolojik açıdan karşılaşılabilecek sıkıntılar göz önüne alındığında memenin değerlendirilmesi için gereklilik halinde meme ultrasonu, meme manyetik rezonans görüntülemesi ve meme tomosentezi gibi ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir [6, 24]. Ülkemizde premenopozal meme kanseri hastaları ve meme koruyucu cerrahi tedavi seçenekleri artmaktadır. Bu hastalar için görüntülemenin önemi tedavi ve takip aşamasında artmaktadır.

Hasta grubumuzda hastaların genel olarak aşırı kilolu ve obez grupta olduğu, kilo artışı ile beraber meme dansite oranlarında düşme olduğu saptanmıştır. Kilo artışı ve meme dansite düşüşü arasındaki negatif ilişki daha önce yapılan çalışmalarda meme dokusunda artan yağ oranı ile açıklanmıştır. Elde ettiğimiz veriler literatür verileri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Engmann ve ark.'nın [19] yaptığı çalışmada obezitenin arttığı durumlarda meme dansite yüksekliğinin kanser riskinde daha fazla artışa neden olduğu saptanmış, meme kanserinden korunma stratejileri arasında kilo kontrolünün önemi vurgulanmıştır.

Meme dansitesine göre meme kanserinin patolojik bulguları değerlendirildiğinde literatürde çok değişik veriler sunulmuştur [25].

Meme dansitesinin yüksek olduğu durumlarda meme kanserinin radyolojik olarak saptanmasının zor olduğu, bu nedenle daha büyük çapta tümörler ile karşılaşıldığı bildirilmiştir. Meme dansitesi yüksek hastaların daha sık takip edilmesi gerektiği, ek görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması ve hastaların meme dansitesi yüksekliğinin bir risk faktörü olduğu hakkında bilgilendirilmesi önerilmiştir [24]. Buna karşın meme dansitesi ile tümör çapı arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Çalışmamızda her bir dansite grubunda ortalama tümör boyutu 2 cm'nin üzerinde bulunmuştur. Meme dansite grupları arasında tümör boyutunun dağılımında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Özmen ve ark. [3] tarafından 20.000 Türk meme kanseri hastaları üzerinde yapılan çalışmada ortalama tümör çapı $2,5 \pm 1,7$ cm olarak bulunmuştur. Bu değer bizim çalışmamızda bulunan ortalama tümör çapı ile benzerlik göstermektedir.

Türkiye ve diğer ülkelerden yapılan çalışmaların literatür verileri ile uyumlu olarak tüm meme dansite grupları arasında tümör tipi olarak en sık invaziv duktal karsinom saptanmıştır.

Meme dansitesinin yüksekliği ile ER, PR pozitifliği arasında pozitif yönde bir etkileşim olacağı öne sürülmüş ancak Batı ülkelerinde yapılan çok merkezli, yüksek hasta sayılı çalışmalar sonucunda meme dansitesi ile ER, PR reseptör dağılımı arasında pozitif yönde bir ilişki bulunamamıştır [9, 25]. Bun karşın Kenya'da 123 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ER pozitif tümörlerin meme dansitesi yüksek olan grupta, triple negatif tümörlerin ise meme dansitesi düşük olan grupta daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde genel literatür verilerine göre meme dansitesi ile HER 2 pozitifliği arasında pozitif ya da negatif yönde bir ilişki bildirilmemiştir [9, 25]. Türkiye verileri ile uyumlu olarak bizim hasta grubumuzda da ER +, PR +, HER 2- tümörler ile daha sık karşılaşılmıştır. Hasta grubumuzda meme dansitesine göre ER, PR, HER 2 pozitifliği açısından anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Tümörlerin immünohistokimyasal alt tipleri değerlendirildiğinde kendi hasta grubumuzda meme dansitesi ile arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu konuda literatürdeki veriler

de oldukça heterojendir. Arora ve ark. [25] ile Ma ve ark.'nın [22] yaptığı çalışmalarda meme dansitesi yüksek hastalarda Luminal Tip A tümörlerin daha sık saptandığı ancak triple negatif tümörler için farklılıklar olduğu bildirilmiştir.

Yapılan moleküler çalışmalarda meme dansitesinin yüksekliği ile Ki 67 seviyesinin artacağı ön görülmesine rağmen, klinik çalışmamızda Ki 67 indeksinin seviyesi ile meme dansitesi arasında anlamlı bir etkileşim olmadığı gösterilmiştir [9].

Hasta grubumuzda Türkiye verileri ile uyumlu olarak en sık grade 2 tümörler görülmüş, diğer patolojik değişkenlerde olduğu gibi meme dansitesi ve tümör grade'i arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu ilişkiye dair literatür verileri bizim bulgularımızla uyumlu olmakla beraber Duffy ve ark. [26] yaptığı çalışmada meme dansitesi yüksek olan grupta grade 3 tümörlerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri arasına hasta sayımızın az olduğunu, meme dansitelerinin değerlendirilmesinde subjektif değerlendirme riski olan görsel BIRADS değerlendirme yöntemi kullanılmasını dahil edebiliriz. Bununla beraber hastaların boy, kilo ve menopoz durumu değerlendirilmesinde bazı hastaların verilerine dosya kayıtlarından ulaşamadık. Bu hastalarda telefon ile arayarak alınan bilgilerde hastaların o zamanki verilerini hatırlamalarında hatalar olabilmektedir. Meme kanseri risk faktörlerinden meme dansitesinin etkisini değerlendirmeye yönelik olarak, çok merkezli, radyolojik açıdan güçlendirilmiş, dosya verileri kayıt anında eksiksiz tutulmuş, meme dansitesi ve tümör biyolojisi ilişkisinin moleküler düzeyde de değerlendirileceği çalışmaların faydası olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, meme dansitesi meme kanseri için modifiye edilebilen bir risk faktörüdür. Obezite durumu ve ortalama tümör boyutunun yüksek olması primer koruyucu önlemler üzerinde durmamız gerektiğini göstermektedir. Meme kanserine yönelik bilinçliliği artırmak ve kanserden koruyucu hayat tarzı değişikliklerine adapte olmak gerekmektedir. Meme dansitesi yüksek kişiler için daha sık aralıklarla ve ek görüntüleme yöntemleri ile rutin takiplerinin yapılması hayati önem arz eder.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Özmen V. Breast Cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health* 2014;10:98-105. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2014.1988>
3. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast cancer in Turkey; an analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health* 2019;15:141-146. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4890>
4. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:651-672. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239>
5. Fortner RT, Katzke V, Kühn T, Kaaks R. Obesity and breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2016;208:43-65. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42542-9_3
6. Huo CW, Chew GL, Britt KL, et al. Mammographic density-a review on the current understanding of its association with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:479-502. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2901-2>
7. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-1169. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034>
8. Sherratt MJ, McConnell JC, Streuli CH. Raised mammographic density: causative mechanisms and biological consequences. *Breast Cancer Res* 2016;18:45. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0701-9>
9. Huo CW, Chew G, Hill P, et al. High mammographic density is associated with an increase in stromal collagen and immune cells within the mammary epithelium. *Breast Cancer Res* 2015;17:79. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0592-1>
10. Shaikh AJ, Mullooly M, Sayed S, et al. Mammographic breast density and breast cancer molecular subtypes: the Kenyan-African aspect. *Biomed Res Int* 2018;2018:10. <https://doi.org/10.1155/2018/6026315>
11. Salem C, Atallah D, Safi J, et al. Breast density and breast cancer incidence in the Lebanese population: results from a retrospective multicenter study. *Biomed Res Int* 2017;2017:9. <https://doi.org/10.1155/2017/7594953>
12. Penault Llorca F, Radosevic Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology* 2017;49:166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
13. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density: a hormonally responsive risk factor for breast cancer. *Br Menopause Soc J* 2006;12:186-193. <https://doi.org/10.1258/136218006779160436>
14. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabár L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1219-1228. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1028>
15. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:1-11. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju078>
16. Johns PC, Yaffe MJ. X-ray characterisation of normal and neoplastic breast tissues. *Phys Med Biol* 1987;32:675-695. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/32/6/002>
17. Oliver A, Tortajada M, Lladó X, et al. Breast density analysis using an automatic density segmentation algorithm. *J Digit Imaging* 2015;28:604-612. <https://doi.org/10.1007/s10278-015-9777-5>
18. Destounis SV, Santacroce A, Arieno A. Update on breast density, risk estimation, and supplemental screening. *Am J Roentgenol* 2020;214:296-305. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21994>
19. Engmann NJ, Scott CG, Jensen MR, et al. Combined effect of volumetric breast density and body mass index on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177:165-173. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05283-z>
20. Ursin G, Lillie EO, Lee E, et al. The relative importance of genetics and environment on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:102-112. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2857>
21. Crest AB, Aiello EJ, Anderson ML, Buist DS. Varying levels of family history of breast cancer in relation to mammographic breast density (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:843-850. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0026-6>
22. Ma I, Dueck A, Gray R, et al. Clinical and self breast examination remain important in the era of modern screening. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1484-1490. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2162-9>
23. Bae JM, Kim EH. Breast density and risk of breast cancer in Asian women: a meta-analysis of observational studies. *J Prev Med Public Health* 2016;49:367-375. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.054>
24. Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, Greuter MJW, de Bock GH. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18:380. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4263-3>
25. Arora N, King TA, Jacks LM, et al. Impact of breast density on the presenting features of malignancy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:211-218. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1237-3>

26. Duffy SW, Morrish OWE, Allgood PC, et al. Mammographic density and breast cancer risk in breast screening assessment cases and women with a family history of breast cancer. Eur J Cancer 2018;88:48-56. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.022>

Etik kurul onayı: Çalışma için, İstanbul Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13 Ocak 2021 tarih ve 2021/71 karar numarası ile onay alındı.

Yazarların makaleye olan katkıları

N.T. çalışmanın ana fikrini kurgulamış, D.Y. verileri toplamıştır. L.Y. mamografi filmlerini, D.Y. patoloji verilerini analiz etmiştir. N.T. makalenin yazımında ana katkıyı sağlamıştır. Tüm yazarlar eleştirel geri bildirim sağlayarak ve araştırmanın, analizin ve makalenin şekillenmesine yardımcı oldular.

Sağlık alanında öğrenim gören üniversite birinci sınıf öğrencilerinde sosyal görünüş kaygısını etkileyen faktörlerin belirlenmesi: gözlemsel araştırma

Determining the factors affecting social appearance anxiety in the first-year university students who study in the field of health: observational research

Ayla Açıkgöz, Alper Yılmaz, Beste Yıldırım, Ceren Yıldız, Leyla Yıldız, Umut Yıldırım

Gönderilme tarihi:06.07.2021

Kabul tarihi:26.10.2021

Öz

Amaç: Sosyal görünüş kaygısı kişinin görünüşünden dolayı başkaları tarafından olumsuz değerlendirileceği korkusudur. Bu araştırmanın amacı sağlık alanında öğrenim gören birinci sınıf üniversite öğrencilerinde sosyal görünüş kaygısını etkileyen etmenlerin belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem: Kesitsel tipteki bu araştırmanın evreni Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu birinci sınıf öğrencilerinden oluşmaktadır. Veriler araştırmacılar tarafından oluşturulan bir anket, Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği, Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği ve Oxford Mutluluk Ölçeği-Kısa Formu ile toplanmıştır.

Bulgular: Araştırmaya 836 öğrenci katılmıştır. Araştırmaya katılan öğrencilerin sosyal görünüş kaygısı puan ortalaması $32,5 \pm 12,7$ olarak bulundu. Çocukluğunda köyde yaşayan, anne-babası ayrı ya da ölmüş olan, bedensel ve ruhsal sağlık durumunu "kötü" olarak algılayan, fazla kilolu ya da obez olan, arkadaşlarıyla olumsuz sosyal ilişkisi olan, sosyal medya paylaşımlarına gelen beğeni sayısını önemseyen, benlik saygısı düşük olan öğrencilerde sosyal görünüş kaygısı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Öğrencinin sosyal görünüş kaygısı arttıkça mutluluk düzeyi azaldı ($p < 0,05$).

Sonuç: Öğrencilerin yetiştiği ortam, sosyal ilişkisi, beden kütle indeksi, benlik saygısı ve mutluluk algısı sosyal görünüş kaygısını etkilemekteydi. Öğrencilerin kaygısının azaltılması, öz-saygı ve mutluluk gibi olumlu duygularının artırılmasında gençlerin ruh sağlığını koruyan, özgüvenini artıran eğitim ortamı sağlanması önerilir. Okullarda sosyal olanakların sağlanması öğrencilerin ruh sağlığının gelişmesinde, sosyalleşerek özgüveninin artmasında yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Benlik saygısı, mutluluk, sosyal görünüş kaygısı, üniversite öğrencisi.

Açıkgöz A, Yılmaz A, Yıldırım B, Yıldız C, Yıldız L, Yıldırım U. Sağlık alanında öğrenim gören üniversite birinci sınıf öğrencilerinde sosyal görünüş kaygısını etkileyen faktörlerin belirlenmesi: gözlemsel araştırma. Pam Tıp Derg 2022;15:319-330.

Abstract

Purpose: Social appearance anxiety is the fear that one will be negatively evaluated by others because of one's appearance. This study aimed to determine the factors affecting social appearance anxiety in the first-year university students studying in the field of health.

Materials and methods: The population of this cross-sectional study consisted of first-year students from Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, School of Physical Therapy and Rehabilitation and Vocational School of Health Services. The data were collected by a questionnaire created by the researchers, the Social Appearance Anxiety Scale, the Rosenberg Self-Esteem Scale, and the Oxford Happiness Scale-Short Form.

Results: 836 students participated in the study. The average score of social appearance anxiety of the students participating in the study was found to be 32.5 ± 12.7 . Social appearance anxiety of students who lived in a village in their childhood, whose parents died or separated, who perceive their physical and mental health as "bad", who are overweight or obese, who have negative social relationships with their friends, who care about the number of likes on social media, who have low self-esteem was found to be high ($p < 0.05$). As the social appearance anxiety of the student increased, his happiness level decreased ($p < 0.05$).

Ayla Açıkgöz, Doç. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye, e-posta: ayla.acikgoz@deu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-7749-705X) (Sorumlu Yazar)

Alper Yılmaz, Tıp Fakültesi Dönem IV Öğrencisi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, e-posta: alpervesteryilmaz@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8108-4474)

Beste Yıldırım, Tıp Fakültesi Dönem IV Öğrencisi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, e-posta: bestyldm99@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9618-3264)

Ceren Yıldız, Tıp Fakültesi Dönem IV Öğrencisi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, e-posta: cerenyildiz63@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4980-626X)

Leyla Yıldız, Tıp Fakültesi Dönem IV Öğrencisi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, e-posta: leylayl2@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3416-4818)

Umut Yıldırım, Tıp Fakültesi Dönem IV Öğrencisi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, e-posta: umutyildirim@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5034-9855)

Conclusion: The environment in which the students grew up, their social relationships, body mass index, self-esteem, and perception of happiness affected social appearance anxiety. It is recommended to provide an educational environment that protects the mental health of young people and increases their self-confidence to reduce students' anxiety and increase their positive feelings such as self-esteem and happiness. Providing social facilities in schools can be beneficial in the development of the mental health of students and increase their self-confidence by socializing.

Key words: Self-esteem, happiness, social appearance anxiety, university student.

Acikgoz A, Yilmaz A, Yildirim B, Yıldız C, Yıldız L, Yildirim U. Determining the factors affecting social appearance anxiety in the first-year university students who study in the field of health: observational research. Pam Med J 2022;15:319-330.

Giriş

Bireyler yakın ilişki ve iletişim kurarken kendilerini başkalarına tanıtmaya gereksinimi duyarlar. Bazı kişiler, karşısındaki birey üzerinde istediği etkiyi bırakamadıklarından kaygılanır. Böyle durumlarda bireyler sosyal kaygı yaşayabilmektedir [1, 2]. Sosyal kaygı kişilerin başka insanların bulunduğu bir ortamda kendilerini rahat hissetmemeleri ya da başka insanlar tarafından değerlendirilmeleri korkusuyla sosyal iletişimden kaçınmaları olarak ifade edilebilmektedir. Sosyal görünüş kaygısı ise kişinin görünüşünden dolayı başkaları tarafından olumsuz değerlendirileceği korkusudur [3, 4]. Sosyal görünüş kaygısı yaşayan bireyler fiziksel görünüşlerinin diğer kişiler tarafından incelenmesi nedeniyle mutsuzluk, üzüntü ve sosyal kaygı yaşayabilmektedirler. Sosyal görünüş kaygısı, bireyin bedeniyle ve görünüşüyle ilgili olumsuz beden imajının bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Sosyal görünüş kaygısına sahip olan çoğu kişi, depresyondaki gibi kendi değeri ve önemine ilişkin olumsuz inançlara da sahiptir. Farklı gruplarda ve ülkelerde yapılan çalışmalarda bireylerin sosyodemografik özelliklerinin yanında kendine yönelik olumsuz algısı, saygı düşüklüğü, olumsuz duygu ve tutumu gibi çok farklı değişkenlerin sosyal görünüş kaygısını etkileyebildiği belirlenmiştir [3, 5-9].

Bireyin sosyal görünüş kaygısını etkileyebilen diğer bir etken ise benlik saygısıdır [9]. Benlik saygısı, bireyin kendine atfettiği olumlu ya da olumsuz değerdir [6]. Sağlıklı bir benlik kavramı için yaşantı ile uyum içinde olma temel ilkedir. Bireyin yakın çevresinin tutumu, hoşnut bırakan ya da düş kırıklığına uğratan yaşantılar sonucunda kendine değer verme duygusu şekillenmektedir [10, 11]. Benlik saygısı yüksek olan bireylerin kendilerini değerli olarak

algıladıkları, benlik saygısı düşük olan bireylerin ise, kendilerini reddettikleri, küçük gördükleri ve kendilerinden memnun olmadıkları belirtilmiştir [8, 9, 12, 13]. Benlik saygısını tanımlayan bu özelliklerin tümü, bireyin sağlıklı bir kişilik geliştirmesinde çok önemlidir [8, 13].

Mutluluk, yaşamın duyuşsal ve bilişsel bakımdan değerlendirilmesidir. Bireyin sevinç, gurur, güven, heyecan gibi olumlu duyguları sık yaşaması; öfke, korku, kaygı, nefret gibi olumsuz duyguları az yaşaması ve yaşamın çeşitli alanlarından yeterli doyumunu alması mutlu olduğunun göstergesi olarak değerlendirilmektedir [7, 14, 15]. Mutluluk üzerine yapılan araştırmalar, mutlu bireylerin kendilerini iyi hissetmeleri ve olumlu duygular yaşamalarının yanı sıra, kişilerarası ilişkilerinde de daha başarılı olduklarını, yaratıcılıklarının yüksek olduğunu, bağışıklık sistemlerinin daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur [8, 14]. Literatürde sosyal görünüş kaygısı, olumsuz duygu durumu, mutsuzluk, depresyon ve anksiyete belirtilerinin birbirleriyle ilişkili olduğu belirtilmektedir [6, 16, 17].

Yapılan literatür taramasında ülkemizde sağlık alanındaki okullarda öğrenime yeni başlayan öğrencilerde sosyal görünüş kaygısını etkileyen etmenleri inceleyen araştırma bulunmamıştır. Geleceğin sağlık çalışanı adaylarının sosyal görünüş kaygısını etkileyen etmenlerin üniversiteye yeni başladıkları dönemde saptanması, eğitimi sırasında multidisipliner bir yaklaşımla sorunlara yönelik çözümler aranması bakımından önemlidir. Saptanan sorunlara çözümler üretildiğinde öğrencilerin sosyal görünüş kaygı düzeyi azaltılarak, daha özgüvenli gençlerin yetişmesi sağlanabilir. Bu yönde gösterilecek çabalar, sağlık hizmeti verenlere ve alanlara verilen değeri, dolayısıyla ülkemizin sağlık hizmet kalitesini artırabilir.

Araştırmanın amacı sağlık alanında öğrenim gören birinci sınıf üniversite öğrencilerinde sosyal görünüş kaygısını etkileyen etmenlerin belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem

Özel Çalışma Modülü (ÖÇM)

Tıp Fakültesi eğitim sistemi içerisinde uygulama ve değerlendirme yöntemi olarak yer alan "Dönem III ÖÇM" araştırması olarak planlanan bu çalışmada öğrencilerin halk sağlığı alanında deneyimli bir öğretim elemanı yönetiminde bilimsel bir konuda (sağlık kampüsü öğrencilerinde benlik saygısı, mutluluk ve sosyal görünüş kaygısı) saha araştırması planlamaları, uygulamaları ve rapor ederek sunmaları hedeflenmiştir. Modülün uygulanması sırasında ÖÇM grubu öğrencilerinde araştırmanın konusu ve değişkenleri hakkında bireysel farkındalık gelişmiştir. Modülün tamamlanması sonrasında öğrenciler SPSS veri tabanına veri girişi, analiz yöntemleri ve bilimsel verilerin raporlanması konusunda deneyim kazanmıştır. Elde edilen araştırmanın sonuçları bilimsel literatüre katkı sağlamak amacıyla yayına hazırlanmıştır.

Örneklem ve Veri toplanması

Kesitsel tipte yapılmış olan araştırmanın evreni 2019-2020 eğitim-öğretim yılında Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi (TF, n=367), Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu (FTR, n=113) ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu (SHMYO, n=559) birinci sınıfta okuyan 1039 öğrenciden oluşmaktadır. Okul yönetimlerinden öğrenci sayıları öğrenilerek evren belirlenmiştir. Bu çalışmada örnek seçimi yapılmaksızın evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Bu çalışmanın yapılabilmesi için fakülte ve yüksekokulların yönetiminden, DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır. Araştırmanın verileri toplanmaya başlanmadan önce katılımcı öğrencilere araştırmacılar tarafından çalışmanın amacı açıklanmış, araştırmaya katılıp, katılmama konusunda özgür oldukları, araştırma kapsamında verilerin gizli tutulacağı konusunda bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş gönüllü onamları alınmıştır. Araştırmanın verileri Kasım 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında toplanmıştır. Veriler, literatürden yararlanarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuş olan bir anket (Veri Kayıt Formu), Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği, Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği ve Oxford

Mutluluk Ölçeği Kısa Formu ile toplanmıştır. Anketler araştırmacıların gözetiminde teorik ders öncesi dağıtılarak katılımcı öğrenciler tarafından doldurulması sağlanmıştır. Anketlerde isim ya da öğrencinin kimliğini belirten herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. 836 öğrenci anketi tam olarak doldurmuştur. Araştırmaya katılma oranı %80,5'tir.

Veri Kayıt Formu

Bu anket 24 sorudan oluşmaktadır. Anket, öğrencilerin sosyodemografik, bireysel ve ailesel özellikleri, sigara ve alkol kullanımı, sosyal medya kullanım özelliklerini belirlemeye yönelik soruları içermektedir.

Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği (SGKÖ)

Ölçek 2008 yılında Hart ve ark. [1] tarafından bireyin görünüşüyle ilgili olarak yaşadığı duygusal, bilişsel ve davranışsal kaygıları ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir kendini değerlendirme ölçeğidir. SGKÖ, 16 maddeden oluşan, beşli Likert tipinde (1=Hiç Uygun Değil-5=Tamamen Uygun) yanıtlanma anahtarına sahiptir. Ölçeğin birinci maddesi tersten kodlanmaktadır. Tek boyutlu olarak sosyal görünüş kaygısını ölçen SGKÖ'den alınan yüksek puanlar sosyal görünüş kaygısının yüksek olduğuna işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlaması ve geçerlik güvenirlik çalışması 2009 yılında Doğan tarafından yapılmıştır [4].

Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RBSÖ)

Ölçek Rosenberg tarafından 1963 yılında geliştirilmiştir. Rosenberg, benlik saygısının ölçümünde, kişinin kendi kendisini değerlendirmesinde bütüncül bir tutum üzerinde durmuştur. Ölçek 12 alt alandan oluşmakta olup, ilk 10 madde benlik saygısını ölçmektedir [11]. Bu çalışmada öğrencilerin benlik saygısını ölçmek için bu 10 madde kullanılmıştır. Ölçekte beş pozitif, beş negatif ifade içeren maddeler bulunmakta olup, verilen yanıtlara (çok doğru, doğru, yanlış, çok yanlış) göre hesaplama yapılmaktadır. Her sorudaki seçenek farklı puanla değerlendirilmektedir. Ölçekten alınabilecek en az puan 0, en yüksek puan 6'dır. Benlik saygısı alt testinden 0-1 puan alanların "yüksek", 2-4 puan alanların "orta", 5-6 puan alanların ise "düşük" benlik saygısına sahip oldukları kabul edilir. Ölçeğin Türkçeye uyarlanması, geçerlik ve güvenirlik çalışması Çuhadaroğlu tarafından yapılmıştır [13].

Oxford Mutluluk Ölçeği Kısa Formu (OMÖ-KF)

Yirmi dokuz maddeden oluşan Oxford Mutluluk Envanteri'ne dayanarak Hills ve Argyle tarafından ölçeğin 8 maddelik kısa formu geliştirilmiştir [14]. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Doğan ve Akıncı Çötök [15] tarafından yapılmıştır. Türkçe geçerlik çalışması sırasında madde analizi sonucu 4. maddenin (Çekici görüdüğümü düşünmüyorum) madde toplam korelasyonu değerinin 0,30'dan düşük olduğu için ölçekten çıkarılmasına karar verilmiştir. Bu nedenle ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik analizleri geriye kalan 7 madde üzerinden yapılmıştır. Ölçeğin iç tutarlık ve test tekrar test güvenilirlik katsayıları sırasıyla 0,74 ve 0,85 olarak saptanmıştır. OMÖ-KF'nin Türk üniversite öğrencilerinin mutluluğunu ölçmede kullanılabilir geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu belirtilmektedir. Ölçeğin kesim noktası bulunmamaktadır; ölçekten alınan yüksek puanlar mutluluk düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Araştırmanın bağımlı değişkeni öğrencilerin sosyal görünüş kaygısı düzeyidir. Bağımsız değişkenleri ise öğrencinin yaşı, cinsiyeti, kaldığı yer, bireysel gelir algısı, sağlık ve sosyal ilişki algısı, beden kütle indeksi (BKİ), sigara ve alkol kullanımı, anne ve babanın öğrenimi, çalışma ve birlikte olma durumu, ailenin ekonomik durumu, öğrencinin sosyal medya kullanım durumu ve alışveriş alışkanlığıdır. Çalışmaya katılan öğrencilerin beyan ettiği boy ve ağırlığına göre beden kütle indeksi (BKİ) hesaplanmıştır. BKİ'yi hesaplamak için ağırlık (kg), boyun (m) karesine bölünmüştür (kg/m^2). BKİ, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sınıflandırılmıştır (<18,50 kg/m^2 : zayıf; 18,50-24,99 kg/m^2 : normal; 25,00-29,99 kg/m^2 : fazla kilolu; $\geq 30,00 \text{ kg/m}^2$: obez). Çalışmanın analizinde obez öğrenci sayısı az (12 öğrenci) olduğu için fazla kilolu ve obez öğrenciler tek grupta değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı bulgular için kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, en düşük değer ve en yüksek değerlerle sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmış ve verilerin normal

dağılım gösterdiği belirlenmiştir. İstatistiksel çözümlemede bağımsız değişkenlerle bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi belirlemede bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Varyans analizi ile grup ortalamaları arasında anlamlı fark bulunduğunda 'post hoc' analiz yöntemlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Öğrencilerin mutluluk düzeyi ile sosyal görünüş kaygısı arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Çok değişkenli bir çoklu regresyon (doğrusal regresyon modeli) kullanılarak farklı prediktörlerin öğrencilerin sosyal görünüş kaygısı üzerindeki bağımsız etkileri incelenmiştir. İki değişkenli analizlerde anlamlı bulunanlar regresyon analizine alınmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması $19,3 \pm 1,6$ 'dır (min:18, maks:37). Araştırma grubunun SGKÖ puan ortalaması $32,5 \pm 12,7$ 'dir (min:16, maks:78). Yaşı ≤ 19 olan öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması daha büyük yaşta olanlara göre yüksektir ($p < 0,05$). FTR öğrencilerinin SGKÖ puan ortalaması Tıp Fakültesi ve SHMYO öğrencilerinden daha yüksek, Tıp Fakültesi öğrencilerinin ise SHMYO öğrencilerinden daha yüksektir ($p < 0,05$). Yalnız ya da arkadaşlarıyla birlikte evde kalan öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması ailesiyle birlikte kalanlardan daha yüksektir ($p < 0,05$). Çocukluğunda köyde yaşayan öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması il ve ilçe yaşayanlardan daha yüksektir ($p < 0,05$). Gelirinin giderini karşılamadığını belirten öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması geliri giderini karşıladığını ve gelirinin giderinden çok olduğunu belirtenden daha yüksektir ($p < 0,05$, Tablo 1).

Annesinin çalışmadığını ve işsiz olduğunu belirten öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması annesinin serbest meslekte çalıştığını ve ev hanımı olduğunu belirten öğrencilerden daha yüksektir ($p < 0,05$). Ailesinin ekonomik durum algısı 'çok kötü ve kötü' olan öğrencilerinin SGKÖ puan ortalaması 'çok iyi-iyi' olan öğrencilerden daha yüksektir ($p < 0,05$). Anne-babası ayrı ya da ölmüş olan öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması birlikte olduğunu belirten öğrencilerden daha yüksektir ($p < 0,05$). Ailesiyle sosyal ilişkisi 'orta' olan öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması ilişkisi iyi olanlardan yüksek, ilişkisi kötü olanlardan

Tablo 1. Öğrencilerin bazı sosyodemografik özellikleri ile sosyal görünüş kaygısı ilişkisi

Özellikler (n=836)	n (%)	SGKÖ Puanı Ort.±SS	p
Yaş			
≤19 yaş	583 (69,7)	33,29±12,96	0,010*
≥20 yaş	253 (30,3)	30,85±11,87	
Cinsiyet			
Erkek	295 (35,3)	33,19±13,17	0,281*
Kadın	541 (64,7)	32,20±12,41	
Okul			
TF	224 (26,8)	33,85±12,89 [†]	0,003**
FTR	106 (12,7)	35,31±12,79 ^{††}	
SHMYO	506 (60,5)	31,40±12,44	
Kaldığı yer			
Aile ile birlikte	220 (26,3)	30,55±12,15	0,005**
Yalnız/arkadaşla evde	211 (25,2)	34,55±13,05 [‡]	
Yurtta	405 (48,4)	32,60±12,63	
Çocuklukta yaşanan yer			
İl	402 (48,1)	31,62±12,40	0,002**
İlçe	282 (33,7)	32,12±12,14	
Köy	152 (18,2)	35,81±13,89 [§]	
Öğrencinin gelir algısı			
Gelirim giderimi karşılamıyor	372 (44,5)	33,32±12,55 [¶]	0,014**
Gelirim giderimi karşılıyor	419 (50,1)	32,41±12,69	
Gelirim giderimden çok	45 (5,4)	27,53±12,80	

SGKÖ: Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği, n: Sayı, Ort: Ortalama,

SS: Standart sapma, *Bağımsız gruplarda t testi, **Varyans Analizi

[†]SHMYO öğrencilerinden anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,047)

^{††}SHMYO ve TF öğrencilerinden anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,011)

[‡]Aileyle birlikte kalanlardan anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,003)

[§]İl ve ilçede yaşayanlardan anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla p=0,002; p=0,011)

[¶]Geliri giderimini karşılayan ve geliri giderimden çok olanlardan anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla p=0,042; p=0,011)

anlamlı olarak daha düşüktür. Ailesiyle sosyal ilişkisinin kötü olduğunu belirten öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması diğer iki gruptan daha yüksek bulunmuştur (p<0,05, Tablo 2).

Sigara içmeyen, sevgilisi olan, sosyal medya paylaşımlarına gelen beğeni sayısını önemseyen öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Fazla kilolu ve obez grupta olan öğrencilerin SGKÖ puan ortalamasının 'normal' ve 'zayıf' olan öğrencilerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,01). Bedensel/ruhsal sağlık durumunu 'orta' olarak algılayan öğrencilerin SGKÖ puan ortalaması 'çok iyi-iyi' olarak algılayanlardan daha yüksek, 'kötü-çok kötü' olarak algılayan öğrencilerin ise SGKÖ puan ortalaması diğer iki gruptan daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,05). Arkadaşlarıyla sosyal ilişkisinin 'orta' düzeyde olduğunu belirten öğrencilerin SGKÖ

puan ortalaması 'iyi' olduğunu belirtenlerden daha yüksek, 'kötü' olduğunu belirtenlerden daha düşük, ilişkisinin 'kötü' olduğunu belirten öğrencilerin ise SGKÖ puan ortalaması diğer iki gruptan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,01). Benlik saygısı 'orta' düzeyde olan öğrencilere göre 'yüksek' düzeyde olan öğrencilerin SGKÖ puanı ortalaması daha düşük bulunmuştur (p<0,01, Tablo 3).

Araştırma grubunun OMÖ-KF puan ortalaması 19,4±3,60'tır (min:7, maks:31). Öğrencilerin mutluluk düzeyi puanları ile sosyal görünüş kaygı puanları arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır (r=-0,194, p<0,01). Öğrencilerin sosyal görünüş kaygısı ile ilişkili faktörlerin çoklu regresyon analizi ile değerlendirilmesi Tablo 4'te sunulmuştur. Öğrencilerin çocuklukta kırsal bölgede yaşamaları, bedensel ve ruhsal sağlık

Tablo 2. Öğrencilerin ailesel özellikleri ile sosyal görünüş kaygısı ilişkisi

Özellikler (n=836)	n (%)	SGKÖ Puanı Ort.±SS	p
Babanın öğrenimi			
İlkokul ve altı	280 (33,5)	34,26±13,68	0,052**
Ortaokul	195 (23, 3)	31,61±12,12	
Lise	172 (20,6)	31,91±11,98	
Üniversite	189 (22,6)	31,58±12,15	
Annenin öğrenimi			
İlkokul ve altı	420 (50,2)	33,14±13,36	0,344**
Ortaokul	160 (19,1)	31,03±10,75	
Lise	161 (19,3)	32,78±12,55	
Üniversite	95 (11,4)	32,16±12,80	
Babanın çalışma durumu			
Çalışmıyor, işsiz	56 (6,7)	34,66±14,21	0,272**
İşçi	225 (26,9)	32,31±12,34	
Memur	114 (13,6)	31,68±11,83	
Serbest	236 (28,2)	33,61±14,13	
Emekli	205 (24,5)	31,52±11,17	
Annenin çalışma durumu			
Ev hanımı	513 (61,4)	32,09±11,83	0,006**
Çalışmıyor, işsiz	86 (10,3)	37,13±16,33†	
İşçi	99 (11,8)	31,97±12,58	
Memur	53 (6,3)	32,83±15,51	
Serbest	50 (6,0)	29,14±11,35	
Emekli	35 (4,2)	34,20±9,43	
Ailesinin ekonomik durumu algısı			
Çok iyi-iyi	174 (20,8)	30,29±12,45	0,015**
Orta	590 (70,6)	32,95±12,64	
Kötü- çok kötü	72 (8,6)	34,79±13,03‡	
Anne-babanın birlikte yaşama durumu			
Birlikte	730 (87,3)	32,17±12,25	0,021*
Ayrılmış/ölmüş	106 (12,7)	35,21±15,11	
Ailenizle sosyal ilişkiniz nasıldır?			
İyi	543 (65,0)	31,00±12,55	<0,001**
Orta	255 (30,5)	35,18±12,30§	
Kötü	38 (4,5)	37,08±13,41¶	

SGKÖ: Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği, n: Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

*Bağımsız gruplarda t testi, **Varyans Analizi

†Ev hanımı, serbest olarak çalışanlardan anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla p=0,009; p=0,006)

‡Çok iyi-iyi' olan öğrencilerinden anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,033)

§İyi olanlardan anlamlı olarak daha yüksektir (p=<0,001)

¶İyi ve orta olanlardan anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla p=0,001; p=0,012)

Tablo 3. Öğrencilerin sağlıklı yaşam alışkanlıkları ve sosyal ilişki durumu ile sosyal görünüş kaygısı ilişkisi

Özellikler (n=836)		n (%)	SGKÖ Puanı Ort.±SS	p
Sigara	Evet	221 (26,4)	31,04±11,99	0,038*
	Hayır	615 (73,6)	33,10±12,89	
Alkol	Evet	284 (34,0)	32,45±12,11	0,868*
	Hayır	552 (66,0)	32,61±12,98	
BKİ	Zayıf	120 (14,4)	32,19±12,76	0,001**
	Normal	589 (70,5)	31,80±12,12	
	Fazla kilolu-obez	115 (13,8)	36,39±14,46†	
Bedensel/ruhsal sağlık durumu algısı	Çok iyi-iyi	384 (45,9)	29,47±12,03	<0,001**
	Orta	325 (38,9)	34,08±11,94††	
	Kötü- çok kötü	127 (15,2)	37,96±13,96†††	
Arkadaşlarınızla sosyal ilişkiniz nasıldır?	İyi	520 (62,2)	30,26±11,77	<0,001**
	Orta	290 (34,7)	36,23±13,03‡	
	Kötü	26 (3,1)	37,46±15,46††	
Erkek/Kız arkadaşınız (sevgiliniz) var mı?	Evet	261 (31,2)	33,49±13,11	0,001*
	Hayır	575 (68,8)	30,48±11,43	
Sosyal medya sitelerinde zaman geçirmekten mutlu oluyor musunuz?	Evet	626 (74,9)	32,89±12,66	0,179*
	Hayır	210 (25,1)	31,53±12,72	
Sosyal medyanın saygınlık ihtiyacınızı karşılandığını düşünüyor musunuz?	Evet	171 (20,5)	32,91±13,59	0,683*
	Hayır	665 (79,5)	32,46±12,45	
Sosyal medyada paylaşımlarınıza gelen beğeni sayısını önemsiyor musunuz?	Evet	228 (27,3)	36,09±12,84	<0,001*
	Hayır	608 (72,7)	31,23±12,37	
Benlik saygısı	Yüksek	690 (82,5)	30,73±11,35	<0,001*
	Orta	146 (17,5)	41,18±14,95	

n: Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, †Bağımsız gruplarda t testi, ††Varyans Analizi

‡Normal ve zayıf olan öğrencilerinden anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,027$)

†††Çok iyi-iyi olanlardan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$)

‡‡Orta ile çok iyi-iyi olanlardan anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=<0,001$; $p=0,008$)

‡‡‡İyi olanlardan anlamlı olarak daha yüksek, kötü olanlardan anlamlı olarak düşüktür

(sırasıyla $p=<0,001$; $p=0,011$)

†††İyi ve orta olanlardan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=<0,001$)

durumunun kötü olması, anne-babanın ayrı yaşamaması, BKİ'nin fazla olması, arkadaşlarla olan sosyal ilişkisinin kötü olması, sosyal medya paylaşımlarına gelen beğeni sayısını önemsememesi ve düşük benlik saygısı öğrencinin sosyal görünüş kaygısının artmasına neden olmaktadır ($p<0,05$, Tablo 4).

Tartışma

Öğrencilerin kendi görünüşü konusunda olumlu algıya sahip olması, kendini mutlu hissetmesi, benlik saygısı düzeyinin yüksek olması özgüveni ve umutları üzerinde etkili olmaktadır. Bu öğrenciler daha sağlıklı ilişkiler kurabilmekte ve gerek akademik gerekse özel yaşamda daha başarılı olabilmektedirler. Araştırmamızda üniversite öğrencilerinin sosyal görünüş kaygısını etkileyen etmenler

incelenmiştir. Öğrencilerin çocukluğunda köyde yaşamış olması, bedensel ve ruhsal sağlık durumunu "kötü" olarak algılaması, anne-babasının ayrı ya da ölmüş olması, BKİ düzeyinin yüksek olması, arkadaşlarıyla olumsuz sosyal ilişkisinin olması, sosyal medya paylaşımlarına gelen beğeni sayısını önemsememesi ve benlik saygısının düşük olması öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının yüksek olmasıyla ilişkilidir. Öğrencilerin sosyal görünüş kaygısı arttıkça mutluluğu azalmaktadır.

Araştırmamızda çocukluğunda köyde yaşayan öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının daha yüksek olduğu görülmüştür. Amil ve Bozgeyikli [6] bizim bulgumuzla ters olarak şehirde yaşamış olan üniversite öğrencilerinin sosyal görünüş kaygılarının daha yüksek

Tablo 4. Öğrencilerin sosyal görünüş kaygısıyla ilişkili faktörlerin çoklu regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Özellikler (n=836)	B	p	%95 güven aralığı	
Yaş	-0,3411	0,159	-0,817	0,134
Okul	-0,854	0,088	-1,835	0,127
Kaldığı yer	0,068	0,890	-0,900	1,037
Çocuklukta yaşanan yer	2,012	<0,001	1,046	3,079
Öğrencinin gelir algısı	-0,774	0,303	-2,248	0,699
Bedensel/ruhsal sağlık durumu algısı	2,083	0,001	1,873	3,295
Annenin çalışma durumu	-0,710	0,061	-1,202	-0,251
Ailesinin ekonomik durumu algısı	0,657	0,416	-0,930	2,244
Anne-babanın birliktelik durumu	2,352	0,046	0,286	4,711
Aile ile sosyal ilişki	1,245	0,106	-0,264	2,320
Sigara	2,349	0,051	0,545	2,755
BKİ	2,031	0,003	0,690	3,372
Arkadaşlarla sosyal ilişki	2,697	0,001	1,168	4,227
Erkek/Kız arkadaş (sevgili) varlığı	1,728	0,051	0,013	3,442
Sosyal medya paylaşımlarına gelen beğeni sayısını önemseme	4,441	<0,001	1,178	5,704
Benlik Saygısı	7,565	<0,001	5,444	9,719
Durbin-Watson=1,66 (p<0,001)				

B: Regresyon katsayısı, p: anlamlılık değeri

olduğunu bulmuştur. Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada köyde büyüyen öğrencilerinin sosyal görünüş kaygılarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [12]. Küçük yerleşim yerinde büyüyen öğrencilerin sosyal çevrenin baskısına daha fazla maruz kalmış olması, sosyal olanakların yetersiz olması sosyal görünüş kaygısını etkilemiş olabilir. Kırsal kesimde yaşayan öğrencilerin gelir düzeyi daha düşük olabilir. Çalışmamızda iki değişkenli analizde gelir ile sosyal görünüş kaygısı arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda bizim bulgularımızla paralel olarak gelir düzeyi düşük olan öğrencilerin sosyal görünüş kaygılarının yüksek olduğu belirtilmektedir [6, 18]. Bu durum şehir, ilçe ve köy yapısı arasındaki sosyolojik, kültürel ve ekonomik farklılıklarla açıklanabilir. Öğrencilerin sosyal görünüş kaygısını içinde yaşadığı toplumun sosyal yapısı etkilemiş olabilir. Diğer yandan kırsal kesimden gelen öğrencilerin ülkemizin batı bölgesindeki modern bir ilde üniversiteye başlaması sosyal görünüş kaygılarını artırmış olabilir.

Araştırmamıza katılan öğrencilere bedensel ve ruhsal sağlık durumlarını nasıl algıladıkları sorulmuştur. Bedensel/ruhsal sağlık durumunu "kötü" olarak algılayan öğrencilerde sosyal görünüş kaygısı yüksek bulunmuştur.

Öğrencilerin ruhsal sağlık durumu ve ruhsal gelişimi ile sosyal görünüş kaygısı arasında ters yönde ilişki olduğu belirtilmektedir [19, 20]. Stres düzeyi yüksek olan ve stres yönetimi konusunda sorun yaşayan öğrencilerde sosyal görünüş kaygısının arttığı gözlenmektedir [19]. Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada öğrencilerin depresyon ölçeği puanı arttıkça sosyal görünüş kaygısının da arttığı görülmüştür [21]. Bireylerin fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklarında sağlığın korunması ve sürdürülmesi için sosyal destek çok önemlidir [22]. Öğrencilerin bedensel ve ruhsal sağlık sorunlarının çözülmesi için destek sağlanabilir. Böylece sosyal görünüşüne yönelik kaygıları azaltılabilir.

Sosyal görünüş, bir bireyin bedenine ve görünümüne ilişkin olumsuz beden imajının bir sonucu olarak kabul edilir. Araştırmamızda öğrencilerin bireysel bildirimleri doğrultusunda toplanan boy ve ağırlıklarına göre BKİ düzeyleri hesaplanmıştır. Fazla kilolu ve şişman olan öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının diğer öğrencilerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bizim bulgumuzla paralel olarak, benzer yaş grubunda yapılan çalışmalarda BKİ artışı ile sosyal görünüş kaygısı arasında pozitif ilişki saptanmıştır [20, 21]. Adolesan yaştaki kız

öğrencilerde yapılan bir çalışmada zayıf olmanın ideal olduğu görüşü ile yüksek sosyal görünüş kaygısının ilişkili olduğu bulunmuştur [23]. Fiziksel görünüşünü beğenmeyen öğrencilerde sosyal görünüş kaygısı daha yüksek olmaktadır [2, 24]. Kilo almaktan korkan ergenler daha fazla sosyal görünüş kaygısı yaşamaktadır [12, 25]. Literatürde olumsuz beden algısı ve yeme bozukluğu ile yüksek sosyal görünüş kaygısı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir [3, 20, 26]. Adolesan dönemde görülen fiziksel değişiklikler, toplum tarafından bireyin görünüşüne yönelik olumsuz değerlendirmeler, karşı cinsten bireyler için çekici görünme arzusu ve akran değerlendirmeleri gibi pek çok faktör ergenlik döneminde sosyal görünüş kaygısını artırabilmektedir [3, 12]. Bu bilgiyi destekler nitelikte araştırmamızda iki değişkenli analizde sevgilisi olan öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının yüksek olduğu görülmüştür. Üniversiteye yeni başlayan öğrencilere yönelik sağlık kampüsünde fiziksel aktivite yapabilecekleri olanakların tanıtılması, sağlıklı beslenme konusunda eğitimlerin yapılması sağlıklı beden yapısının gelişmesinde etkili olabilir. Öğrencilerin sağlıklı beden yapısına kavuşmaları sosyal görünüş kaygısını azaltabilir.

Araştırmamızda anne-babası ayrı ya da ölmüş olan öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aile yapısı öğrencinin sosyal görünüş kaygısını etkilemektedir [12]. Çalışmamızda, yapılan regresyon analizinde öğrencinin ailesiyle olan sosyal ilişkisi sosyal görünüş kaygısını öngörmede anlamlı bir faktör olarak bulunmamakla birlikte, iki değişkenli analizde ailesiyle sosyal ilişkisinin "kötü" olduğunu belirten öğrencilerin sosyal görünüş kaygılarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Anne-babası ayrı olan öğrencilerin aileden bekledikleri sosyal destek ihtiyaçları karşılanmamış olabilir, bu beklenti öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının yüksek olmasını etkileyebilir.

Sosyal görünüş kaygısı fazla olan bireylerde sosyal temastan kaçınma, özgüven eksikliği gibi olumsuz duygu ve tutumların birlikteliğinden söz edilmektedir [2]. Araştırmamızda arkadaşlarıyla sosyal ilişkisinin olumsuz olduğunu belirten öğrencilerde sosyal görünüş kaygısının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir araştırmada arkadaşlarıyla ilişkisi çok iyi olan öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının düşük

olduğu bulunmuştur [24]. Literatürde adolesan dönemde kişiler arası ilişkilerde sorun yaşayan öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının daha fazla olduğu belirtilmektedir [9, 19]. Öğrencilerin yalnızlık algısı düzeyi arttıkça sosyal görünüş kaygısının da arttığı belirtilmektedir [6, 12]. Öğrencilerin sosyal görünüş kaygı düzeyleri ne kadar yüksekse, çevrelerinden gelen tepkileri olumlu yorumlama, ihtiyaçları olduğunda sosyal destek alma ve aktif başa çıkma davranışlarının o kadar düştüğü gösterilmektedir [22]. Teknolojinin hızla ilerlemesi, ülkemizde sosyal ve ekonomik boyutta yaşanan sıkıntılar bireylerin duygu durumu, sosyal ve psikolojik durumunu olumsuz olarak etkilemiştir. Gençler çoğunlukla dışarıda sosyalleşmek yerine sosyal medya ilişkilerine değer vermeye başlamıştır. Sürekli başkalarına beğendirme kaygısı gençleri negatif yönde etkilemektedir. Literatür, sosyal çevreden alınan doğal destek sistemlerinin psikolojik sorunların çözümünü kolaylaştırmada ve sosyal desteğe olan gereksinimi belirtmede etkili olduğunu göstermektedir [22]. Araştırmamızda sosyal medya paylaşımlarına gelen beğeni sayısını önemseyen öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Sosyal ağları kullanmak bireylerin motivasyonunu artırır ve sosyal gereksinimlerini karşılar, ancak sosyal görünüş kaygılarının artmasına da neden olur [27]. Hemşirelik öğrencilerinde yapılan bir çalışmada yüksek sosyal görünüş kaygısı ile sosyal medya kullanım sıklığı arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [28]. Bireyler adolesan dönemde dış görünümüne daha fazla önem vermekte, bedeninden memnun olmayıp, olumsuz özelliklerine odaklanıp özgüven duygusu azalarak sürekli kendilerini başkalarıyla karşılaştırmaktadır [18]. Böylece sosyal medyadan gelen beğenileri daha önemser hale gelmektedir [27]. Sosyal anksiyete düzeyi yüksek olan öğrencilerin sosyal görünüş kaygılarının da yüksek olduğu belirtilmektedir [25].

Üniversite döneminde yeni bir ortamda eğitime başlayan öğrencilerin çevreleriyle kurdukları sosyal ilişkilerde dış görünüşlerine daha fazla önem verdiği belirtilmektedir [12]. Dış görünüşünü olumsuz değerlendiren öğrenciler kendi benliğini de olumsuz değerlendirebilmekte, dolayısıyla benlik saygısı azalabilmektedir. Araştırmamıza katılan öğrencilerin benlik saygısı düzeyi düştükçe sosyal görünüş

kaygısı düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Kılıç [12], çalışmasında bizim bulgumuzla paralel olarak, öğrencilerin benlik saygısı azaldıkça sosyal görünüş kaygısının arttığı bulunmuştur. Adolesanlarda duygusal değişiklikler pek çok faktörden etkilenmektedir. Benlik saygısı, mutluluk, depresyon anksiyete gibi duygu durumunu yansıtan göstergeler birbirini tetiklemekte ya da birliktelik göstermektedir [8]. Gençlerde düşük benlik saygısı mutsuzluk, depresyon, anksiyete, karamsar düşünceler ve olumsuz beden algısı gibi duyguları tetiklemektedir [9, 16, 29]. Bizim çalışmamızda da öğrencilerin mutluluk düzeyi puanları ile sosyal görünüş kaygısı puanları arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Öğrencilerin sosyal görünüş kaygısı arttıkça mutluluğu azalmaktadır. Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada mutluluk düzeyi arttıkça psikolojik sağlamlığın da arttığı saptanmıştır [30]. Sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada olumlu duygu durumu ile sosyal görünüş kaygısı arasında ters yönde ilişki olduğu, olumlu duygusu fazla olanlarda sosyal görünüş kaygısının daha düşük olduğu bulunmuştur [17]. Adolesan dönemde mutsuzluk ve depresyonun olumsuz duygu durumu, kendinden memnuniyetsizlik ve intihar eğilimi üzerinde doğrudan etkileri olduğu belirtilmektedir [8]. Bu sonuçlar, öğrencilere yönelik danışmanlık çalışmalarında mutluluk, benlik saygısı ve sosyal görünüş kaygısı ile ilişkili psikososyal faktörlerin belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Etkili bir okul sağlığı programı kapsamında öğrencilerin psikososyal sorunlarının çözümüne yönelik girişimlerin yapılması ve izlenmesi önerilir.

Bu çalışmanın en temel kısıtlılığı kesitsel tipte bir araştırma olduğu için sosyal görünüş kaygısı ile ilişkili etmenler arasındaki neden-sonuç ilişkisini mutlak olarak belirlemede yeterince güçlü olmamasıdır. Veriler anketle öz-bildirme dayalı olarak toplanmıştır. Araştırmanın değişkenleri olan sosyal görünüş kaygısı, benlik saygısı, mutluluk düzeyi gibi duygusal durumu yansıtan değişkenler zamana ve koşullara göre değişebileceğinden ortaya konan sonuçlar sadece verilerin toplandığı zamanki durumu yansıtabilir. Araştırmanın diğer bir kısıtlılığı da BKİ değerlerinin boy ve ağırlık ölçümü sonuçlarına göre değil, öğrencilerin beyan ettikleri değerlere göre hesaplanmış olmasıdır. Yapılan literatür taramasında ülkemizde sağlık

alanındaki okullarda öğrenime yeni başlayan öğrencilerde sosyal görünüş kaygısını etkileyen etmenleri inceleyen araştırma bulunmaması nedeniyle bu araştırma konuyu inceleyen ilk çalışma olarak değerlendirilebilir. Bu araştırma, üniversitemizin sağlık kampüsünde sağlık ile ilgili alanlarda öğrenime yeni başlayan öğrencilerde sosyal görünüş kaygısı prevalansının belirlenmesi için yapılmış bir "durum saptama" araştırması olarak tanımlanabilir. Araştırmanın sonuçları öğrencilerin eğitiminin devamında sorunlara çözüm aranması bakımından yol gösterici niteliğindedir.

Sonuç olarak, araştırmaya katılan öğrencilerin çocukluğunda kırsal alanda yaşamış olması, bedensel ve ruhsal sağlık durumunun kötü olması, anne-babasının ayrı olması, fazla kilolu ya da obez olması, arkadaşlarıyla olan olumsuz sosyal ilişkisi, sosyal medya paylaşımlarına gelen beğeni sayısını önemsemesi, benlik saygısının düşük olması öğrencilerin sosyal görünüş kaygısının yüksek olmasını etkilemektedir. Öğrencilerin sosyal görünüş kaygısı arttıkça mutluluğu azalmaktadır. Öğrencilerin ruh sağlığının korunması ve geliştirilmesi için üniversite ortamındaki gençlik ruh sağlığı destek biriminden destek alabilmeleri için olanaklar artırılabilir, bu konuda öğrenciler bilgilendirilebilir. Öğrencilerin sosyal görünüş kaygısı, benlik saygısı ve mutluluk düzeyinin artırılması, eğitsel ve sosyal sorunların çözülmesi için gençlerin ruh sağlığını koruyucu, özgüvenini artıran eğitim ortamı sağlanması önerilir. Okulların sosyal olanaklarının öğrencilerin beklentileri doğrultusunda artırılması, öğrenci toplulukları ve sosyal kulüplerin aktifleştirilmesi öğrencilerin ruh sağlığının gelişmesinde, sosyalleşerek özgüveninin artmasında yararlı olabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Hart TA, Flora DB, Palyo SA, Fresco DM, Holle C, Heimberg RC. Development and examination of the social appearance anxiety scale. *Assessment* 2008;15:48-59. <https://doi.org/10.1177/1073191107306673>
2. Claes L, Hart TA, Smits D, Eynde FV, Mueller A, Mitchell JE. Validation of the social appearance anxiety scale in female eating disorder patients. *Eur Eat Disord Rev* 2012;20:406-409. <https://doi.org/10.1002/erv.1147>

3. Dakanalıs A, Carra G, Calogero R, et al. The social appearance anxiety scale in Italian adolescent populations: construct validation and group discrimination in community and clinical eating disorders samples. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016;47:133-150. <https://doi.org/10.1007/s10578-015-0551-1>
4. Doğan T. Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği'nin (SGKÖ) Türkçe uyarlaması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2010;39:151-159.
5. Milić J, Škrlec I, Milić VI, Podgornjak M, Heffer M. High levels of depression and anxiety among Croatian medical and nursing students and the correlation between subjective happiness and personality traits. *Int Rev Psychiatry* 2019;31:653-660. <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1594647>
6. Amil O, Bozgeyikli H. Investigating the relationship between social appearance anxiety and loneliness of turkish university youth. *Journal of Studies in Social Sciences* 2015;11:68-96.
7. Doğan T, Sapmaz F. Öz-eleştiri ve mutluluk. *Kastamonu Eğitim Dergisi* 2013;1:391-400.
8. Choi YS, Shin HK, Hong DY, et al. Self-esteem as a moderator of the effects of happiness, depression, and hostility on suicidality among early adolescents in Korea. *J Prev Med Public Health* 2019;52:30-40. <https://doi.org/10.3961/jpmph.18.095>
9. Şahin E, Barut Y, Ersanlı E, Kumcağız H. Self-esteem and social appearance anxiety: an investigation of secondary school students. *J Basic Appl Sci Res* 2014;4:152-159.
10. Öner Altıok H, Ek N, Koruklu N. Üniversite öğrencilerinin benlik saygı düzeyi ile ilişkili bazı değişkenlerin incelenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi* 2010;1:99-120.
11. Rosenberg M. *Society and the adolescent self-image*, Princeton: Princeton University Press, 1965:6-50.
12. Kılıç M. Üniversite öğrencilerinin sosyal görünüş kaygıları ile benlik saygıları ve yalnızlık düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi*. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sosyal Hizmet Anabilim Dalı, Konya, 2015.
13. Çuharadarođlu F. *Adolesanlarda benlik saygısı*. *Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, 1986.
14. Hills P, Argyle M. The Oxford happiness questionnaire: a compact scale for the measurement of psychological well-being. *Pers Individ Dif* 2002;33:1073-1082. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(01\)00213-6](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(01)00213-6)
15. Doğan T, Akıncı Çötök N. Oxford mutluluk ölçeği kısa formunun Türkçe uyarlaması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi* 2011;4:165-172.
16. Özcan H, Subaşı B, Budak B, Çelik M, Can Gürel Ş, Yıldız M. Ergenlik ve genç yetişkinlik dönemindeki kadınlarda benlik saygısı, sosyal görünüş kaygısı, depresyon ve anksiyete ilişkisi. *Journal of Mood Disorders* 2013;3:107-113.
17. Kong X, Cao Y, Lou X, He L. The correlation analysis between the appearance anxiety and personality traits of the medical staff on nasal and facial pressure ulcers during the novel coronavirus disease 2019 outbreak. *Nurs Open* 2021;8:147-155. <https://doi.org/10.1002/nop2.613>
18. Çakmak A, Sakarya S. Farklı türde liselere devam eden öğrencilerin sosyal görünüş kaygıları ile sosyal karşılaştırma düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi* 2020;19:680-691. <https://doi.org/10.17755/esosder.582927>
19. Sanlıer N, Pehlivan M, Sabuncular G, Bakan Isguzar Y. Determining the relationship between body mass index, healthy lifestyle behaviors and social appearance anxiety. *Ecol Food Nutr* 2018;57:124-139. <https://doi.org/10.1080/03670244.2017.1419343>
20. Radix AK, Rinck M, Becker ES, Legenbauer T. The mediating effect of specific social anxiety facets on body checking and avoidance. *Front Psychol* 2019;9:2661. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02661>
21. Tayhan Kartal F, Kabakuş Aykut M. Üniversite öğrencilerinde sosyal fizik kaygısı ve depresyonun yeme bozukluğu riski ile ilişkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2019;47:20-29. <https://doi.org/10.33076/2019.BDD.1088>
22. Turan M, Özdemir Aydın G, Kaya H, Aksel G, Yılmaz A. Male nursing students' social appearance anxiety and their coping attitudes. *Am J Mens Health* 2019;13:1557988319825922. <https://doi.org/10.1177/1557988319825922>
23. Christian CB, Ngo BK, Brosos LC, Levinson CA. Social appearance anxiety moderates the relationship between thin-ideal internalization and eating disorder symptoms cross-sectionally and prospectively in adolescent girls. *Eat Weight Disord* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-01050-y>
24. Çetinkaya B, Gülaçtı F, Çiftçi Z. Lise öğrencilerinin sosyal görünüş kaygı düzeylerinin bazı değişkenlere göre incelenmesi, *Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi* 2019;10:904-922. <https://doi.org/10.26466/opus.523444>
25. Titchener K, Wong QJJ. A weighty issue: explaining the association between body mass index and appearance-based social anxiety. *Eat Behav* 2015;16:13-16. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2014.10.005>
26. Li Y. Linking body esteem to eating disorders among adolescents: a moderated mediation model. *J Health Psychol* 2020;25:1755-1770. <https://doi.org/10.1177/1359105319886048>

27. Doğan U, Çolak TS. Self-concealment, social network sites usage, social appearance anxiety, loneliness of high school students: a model testing. J Educ Train Stud 2016;4:176-183. <https://doi.org/10.11114/jets.v4i6.1420>
28. Ayar D, Özalp Gerçeker G, Özdemir EZ, Bektaş M. The effect of problematic internet use, social appearance anxiety, and social media use on nursing students' nomophobia levels. Comput Inform Nurs 2018;36:589-595. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000458>
29. Dindar M, Akbulut Y. Role of self-efficacy and social appearance anxiety on gaming motivations of MMOFPS players. Comput Educ 2015;81:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2014.09.007>
30. Can M, Cantez KE. Üniversite öğrencilerinin mutluluk, psikolojik sağlık ve öz yeterlik düzeyleri arasındaki ilişki. Aydın Toplum ve İnsan Dergisi 2018;4:61-76.

Etik kurul onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18 Kasım 2019 tarih ve 2019/28-07 karar numarası ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

A.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. A.A., A.Y., B.Y., C.Y., L.Y., U.Y. literatür taraması yapmışlardır. A.A., A.Y., B.Y., C.Y., L.Y., U.Y. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. A.A., A.Y., B.Y., C.Y., L.Y., U.Y. verileri toplamışlardır. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.A. yapmıştır. Makalenin yazılmasını A.A. yapmıştır, A.Y., B.Y., C.Y., L.Y., U.Y. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Denizli ve çevresi maksillofasiyal kırıkların son 5 yıllık epidemiyolojik analizi

Last 5 years epidemiological analysis of maxillofacial fractures in Denizli and its surrounding

Büşra Gedik Toprak, Enver Arpacı

Gönderilme tarihi:29.07.2021

Kabul tarihi:05.11.2021

Öz

Amaç: Maksillofasiyal travmaların epidemiyolojisi, farklı ülkelerde ve coğrafi bölgelerde değişiklik gösterir. Nüfus yoğunluğu, yaşam tarzı, kültürel geçmiş ve sosyoekonomik durum, maksillofasiyal travmaların prevalans ve etyolojisini etkileyebilir. Bu çalışmanın amacı retrospektif olarak yüz kırıklarının tespit edilmesi, gerekli önlemlerin alınması ve olası cerrahi yoğunluk yükünün belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem: Şubat 2015 ile Eylül 2020 arasında maksillofasiyal travma nedeniyle Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde tedavi edilen 4-70 yaş aralığındaki 107 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, travmanın yıllara, aylara ve mevsimlere göre dağılımı, etyolojisi, eşlik eden ek travmalar ve fraktürlerin anatomik dağılımları kriterlerine göre değerlendirilerek gruplara ayrıldı ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Yüz kırığına maruz kalan erkek/kadın oranının 4,6/1 ve en sık 21-30 yaş aralığında olduğu tespit edildi. Travmalar en çok yaz mevsiminde (özellikle Haziran ve Eylül aylarında) meydana geldi. Yüz kırıkları en sık orta yüz kemik bölgesinde (%51,2) tespit edildi. Orta yüz alt grupları ve diğer yüz bölgesi kırıkları karşılaştırıldığında, mandibula kırıkları daha yüksek orana sahipti (%35,5), bunu orbita duvar kırıkları takip etti (%31,3). En sık görülen etiyolojik faktör trafik kazası, ikinci sıklıkta düşme tespit edildi. En sık ortopedik travmaların eşlik ettiği görüldü.

Sonuç: Trafik kazalarının etiyolojik nedenin çoğunluğunu oluşturduğu çalışmamızda, özellikle motor kazaları dikkati çekmektedir. Ülkemizde kask kullanımı, yol güvenliği ve trafik kontrollerinin artırılmasının, meydana gelecek kazaları ve maksillofasiyal travmaları azaltmasındaki etkisi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Maksillofasiyal, orta-yüz, mandibula, kırık.

Gedik Toprak B, Arpacı E. Denizli ve çevresi maksillofasiyal kırıkların son 5 yıllık epidemiyolojik analizi. Pam Tıp Derg 2022;15:331-336.

Abstract

Purpose: The epidemiology of maxillofacial trauma varies in different countries and geographical regions. Population density, lifestyle, culture and socioeconomic status can affect the prevalence and etiology. The aim of this study is to retrospectively detect facial fractures, take the necessary precautions and determine the surgical density burden.

Materials and methods: Between February 2015-September 2020, 107 patients aged 4-70 years in the Pamukkale University School of Medicine Department of Plastic Surgery due to maxillofacial traumas were retrospectively analyzed. The patients were divided into groups, analyzed and compared according to criteria of age, gender, distribution of trauma by years, months and seasons, etiology of trauma, accompanying traumas and anatomical distribution of fractures.

Results: The ratio of men/women was 4.6/1. The most common age group was 21-30. Traumas most often occurred in the summer (June-September). According to facial regions, the most common fractures were in the midface region (51.2%). Mandible fractures had 35.5% higher rate, following by orbital wall fractures 31.3%, as midface subgroups and other facial area fractures were compared. The most common etiology was traffic accidents and falling was the second. It was observed that orthopedic traumas were the most common accompanying.

Conclusion: In our study, in which traffic accidents constitute the majority of the etiological cause, especially motor accidents draw attention. The effect of increasing helmet use, road safety and traffic controls are important in reducing accidents and maxillofacial traumas.

Key words: Maxillofacial, mid-face, mandible, fracture.

Gedik Toprak B, Arpacı E. Last 5 years epidemiological analysis of maxillofacial fractures in Denizli and its surrounding. Pam Med J 2022;15:331-336.

Büşra Gedik Toprak, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: busragedik4@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-2482-3389) (Sorumlu Yazar)

Enver Arpacı, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: enverarpaci@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-6713-8387)

Giriş

Sayısal olarak etkilenen insan popülasyonu değerlendirildiğinde, travmanın dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturduğu görülmektedir [1]. Yüz yaralanmaları, vücudun diğer bölgelerindeki yaralanmalarla birlikte veya izole acil servise başvuruların çoğunluğunu oluşturan ve cerrahi tedavi gerektiren travma türlerinden biridir.

Yüz bölgesindeki kemik yapıların bütünlüğünün bozulduğu travmalarda görme, solunum, çiğneme ve konuşma gibi fonksiyonel bozuklukların yanı sıra estetik görünüm açısından da ciddi deformiteler oluşmaktadır [2]. Yüz kemiği kırıklarının nedenleri ve etkilenen anatomik bölgelerin analizi, gelecekte meydana gelecek kırıkların önlenmesi ve tedavi stratejileri ile ilgili önemli ipuçları sağlar.

Bu çalışmanın amacı Denizli ili ve çevresinde meydana gelen yüz kemik kırıkları ve travmalarının retrospektif olarak incelenerek demografik özelliklerinin ortaya konulmasıdır.

Gereç ve yöntem

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi bölümü tarafından maksillofasiyal fraktür teşhisi ile kapalı redüksiyon, açık redüksiyon ve/veya internal fiksasyon uygulanan 107 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alınmıştır. Değerlendirmeye alınan kriterler hasta sayısı, yaş grubu, cinsiyet, travmanın yıl, ay ve mevsimlere göre dağılımı, travmaların etyolojisi, eşlik eden travma ve fraktürlerin anatomik dağılımlarıdır.

Hasta yaşları on yıllık dekadlara bölünerek incelendi.

Travma etyolojisine göre yedi kategori belirlendi. Bunlar darp, araç içi trafik kazası (AİTK), araç dışı trafik kazası (ADTK), düşme, ateşli silah yaralanması (ASY), iş kazası ve diğerleri şeklindeydi.

Maksillofasiyal fraktürlere eşlik eden travmalar ortopedik, torakal, intraabdominal, kraniyal-intrakraniyal-vertebral, orbital-periorbital yaralanmalar ve izole vakalar olarak alt gruplara ayrıldı. Eşlik eden travmaların etyolojik faktörler ile ilişkisi incelendi (Tablo 1).

Kemik kırıkları orta yüz ve mandibular kemik kırıkları şeklinde sınıflandırıldı. Orta yüz kemik kırıklarının dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. Mandibula kırıkları; dentoalveolar, simfiz, parasimfiz, corpus, angulus, ramus, kondil boynu, subkondil, kondil ve coronoid alt grupları şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 3). Kırık sayısı hasta sayısından bağımsız olarak birden fazla kırığa sahip vakalarda ayrı şekilde hesaplandı. Orta yüz kemik kırıkları içerisinde yüzde asimetriye yol açan 11 zygomatik ark fraktürüne kapalı redüksiyon uygulandı. Diğer bölge kırıklarında ise açık redüksiyon internal fiksasyon tercih edildi.

Bulgular

Toplam 107 hastanın 88'i (%82,2) erkek, 19'u (%17,8) kadındı. Hastaların yaş aralığı 4-77 ve en sık ortalama 21-30 yaş aralığındaydı (Tablo 3). Erkek/kadın oranı 4,6/1 olarak tespit edildi.

Kırık insidansı 2015'de 22 (%21,4) ve 2016'da 20 hasta (%18,6), ardından 2017'de 10 hasta (%9,3) olarak tespit edildi. 2018'de 13 hasta (%12,1), 2019'da 19 hasta (17,7) ve

Tablo 1. Eşlik eden multi travmalar ve etyolojik faktörler arası ilişki

Eşlik Eden Travmalar	Etyoloji						Toplam
	ADTK	AİTK	Düşme	Darp	ASY	İş Kazası	
Ortopedik Travmalar	12	6	3	-	-	2	23
İntraabdominal Yaralanmalar	1	1	2	-	-	-	4
Kraniya-İntrakraniyal-Vertebra Yaralanmaları	8	2	3	-	-	1	14
Toraks Yaralanmaları	8	4	2	-	-	-	14
Göz veya Göz Kanalı Hasarı	-	-	3	-	-	-	3

AİTK: Araç içi trafik kazası, ADTK: Araç dışı trafik kazası, ASY: Ateşli silah yaralanması

Tablo 2. Orta yüz kemik kırıklarının anatomik konumlarının sıklığı

Kırık hattı saptanan bölge	Hasta sayısı
Nasal Kemik	0
Orbital Duvar	16
Zigomatik Ark	3
Maksiller Duvar	3
N+O	0
N+Z	1
N+M	2
O+Z	3
O+M	11
Z+M	3
N+O+Z	0
N+O+M	2
O+Z+M	7
N+O+Z+M	11
Toplam	62

N: Nasal kemik, O: Orbital duvar, Z: Zigomatik ark.
M: Maksiller duvar olarak sunulmuştur

Tablo 3. Mandibula kırıklarının anatomik konumlarının sıklığı

Fraktürün Yeri	Hasta Sayısı
Dentoalveolar	3
Simfiz	7
Parasimfiz	29
Corpus	18
Angulus	17
Ramus	12
Kondil Boyun	1
Subkondil	1
Kondil	13
Coronoid	3
Toplam	104

2020'de 23 hasta (21,4) ile hasta sayısının yeniden arttığı görülmüştür (Şekil 1).

Yüz kırığı olan hastaların sıklığı da mevsimlere göre; sonbahar (n=27, %25,2), kış (n=12, %11,2), ilkbahar (n=30, %28) ve yaz (n=38, %35,5) olarak sınıflandırıldı (Şekil 2). En yüksek kırık oranı yaz aylarında (%35,5) meydana geldi. Nitekim en yüksek oranlar Eylül (%14) ve Haziran (%14,9) aylarında rapor edilmiştir. En düşük oran ise Aralık (%2,8) ayında kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen 107 hastada 166 kırık saptandı. En fazla kırık tespit edilen anatomik bölge %35,5 ile mandibula kırıkları, ardından %31,3 ile orbital kemik kırıkları (Orbita duvarları ve blow-out fraktürü) olarak tespit edildi. Kırıklar izole ve diğer kırıklarla birlikte değerlendirildi. Orta yüz ve mandibula ayrı ayrı ele alındığında, orta yüz kemik kırıkları mandibula kırıklarına göre daha yüksek bir orana sahipti. Hastaların %51,2'sinde sadece orta yüz kırıkları ve %37,1'inde sadece mandibula kırıkları mevcuttu. Eş zamanlı orta yüz ve mandibula kırığı insidansı %11,5 idi (Tablo 3, 4).



Şekil 1. Yıllara göre hasta dağılımı

Tablo 4. Sayı ve yüzdelerin yaş grubuna göre dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
0-10	7	6,5
11-20	15	14
21-30	28	26,1
31-40	15	14
41-50	18	16,8
51-60	14	13
61-70	8	7,4
71-80	2	1,8
81-90	0	0

Trafik kazaları (AİTK ve ADTK), maksillofasiyal travma ile ilişkili ana etiyolojik faktördür (%46,7). ADTK'nın %75'i motor kazaları şeklindeydi. Düşme ise %26,1 ile ikinci sıklıktaki etiyolojik faktördür.

Tartışma

Maksillofasiyal travma insidans oranı son yıllarda dünya çapında artmaktadır [3]. Yüz bölgesi açıkta ve korunmasız olduğu için diğer travma türlerine göre daha yüksek morbidite oranına sahiptir [2]. Yüz travmalarının çoğu oklüzyonel fonksiyon sorunları, şekil bozuklukları, yüz felci, görme, işitme ve çiğneme sorunları gibi problemlere neden olmaktadır. Sonuç olarak, maksillofasiyal kırıklar ve bunların komplikasyonları hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyerek büyük sosyal ve ekonomik yükler yol açmaktadır [2].

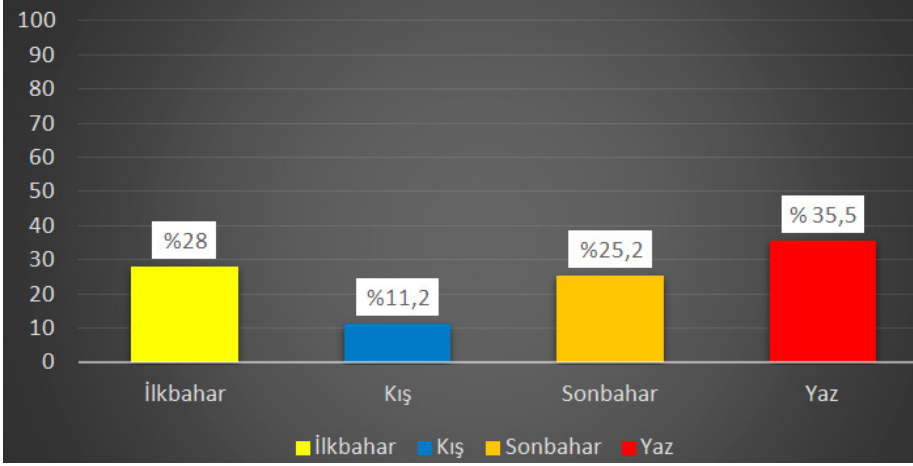
Maksillofasiyal fraktürlerin insidansı, etiyolojisi, tipleri ve ilişkili yaralanmaları, insanlar arasındaki çevresel, sosyoekonomik, kültürel ve

yaşam tarzı farklılıklarından dolayı farklı ülkeler ve hatta aynı ülkenin farklı bölgeleri arasında farklılık göstermektedir [4-6].

Çalışmamızda maksillofasiyal fraktürden etkilenen erkek popülasyon oranı, literatür ile uyumlu olarak kadın cinsiyete göre daha yüksek tespit edilmiştir [4, 7-11]. Öte yandan Grönland, Finlandiya ve Avusturya gibi kadınlar için daha fazla sosyal özgürlüğe sahip ülkelerde daha az farkla seyretmektedir [12].

Çalışmamızda en yüksek kırık insidansının 3. dekad içinde olduğu gösterilmiştir (%26,1). Benzer şekildeki çalışmalarda da bu yaş grubundaki hastalarda travma sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir [13]. Bu yaş grubunda fiziksel ve sosyal aktivitenin daha fazla olmasından dolayı yüksek bir kırık insidansının da ortaya çıkması olasıdır.

Çalışmamıza dahil edilen maksillofasiyal kırıkların etiyolojisinde en sık nedenin trafik kazaları olduğu ortaya çıkmıştır ve bu



Şekil 2. Mevsimlere göre hasta yüzdesi

literatür bilgisi ile uyumludur [14-16]. Diğer yandan, darp sonrası oluşan maksillofasiyal yaralanmaların gelişmiş ülkelerde daha yaygın olduğu bildirilmiştir [17, 18]. Çalışmamızda darp sonucu oluşan maksillofasiyal kırıklar, vakaların %12,1'ini oluşturuyordu.

Gelişmiş ülkelerde emniyet kemeri, motosiklet kaskı gibi koruyucu önlemlerin artan kullanımı ve sıkı bir şekilde uygulanan trafik kuralları kontrolü, trafik kazalarına bağlı maksillofasiyal kırıkların insidansında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir [19]. Bir ulaşım şekli olarak motosiklet kullanımındaki artış maksillofasiyal yaralanmaları önemli ölçüde etkilemiştir [4, 20].

Bu çalışmada mandibula ve orta yüz kırıkları ayrı olarak kendi içlerinde gruplandırıldı. İzole orta yüz kemiği kırığına sahip olan hastaların, izole mandibula kırığına sahip olan hastalardan daha fazla olduğu görüldü.

Travmaların yaz mevsiminde daha sık olduğu ve özellikle Haziran ile Eylül aylarında meydana geldiği tespit edildi. Bunun nedeninin, ülkemizde yaz tatili başlangıcı ve sonu olan bu aylarda tatile gidiş ve dönüş amaçlı kullanılan araç sayısı ve trafik kazalarının artmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Bazı çalışmalarda en sık eşlik eden travma türünün kafa travmaları olduğu, diğer bazı çalışmalarda ise ortopedik travmalar olduğunu bildirilmiştir [3]. Bizim çalışmamızda en sık eşlik eden travma türünün ortopedik kaynaklı olduğu ortaya çıkmıştır. Ardından kraniyal-intraktaniyal ve vertebra travmaları izledi. Etiyolojik sebeplerin en sık trafik kazaları, düşme ve darp olduğu göz önünde bulundurulduğunda, eşlik

eden travma türlerinin yukarıda belirtilen şekilde olması olağan olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada, trafik kazalarının etyolojik faktörlerin başında yer aldığı görülmüştür, özellikle trafik kazaları içinde motor kazaları dikkati çekmektedir. Ülkemizde kask kullanımı, yol güvenliği ve trafik kontrollerinin artırılmasının, meydana gelecek kazaları ve maksillofasiyal travmaları azaltmasındaki etkisi önemlidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Viozzi CF. Maxillofacial and mandibular fractures in sports. Clin Sports Med 2017;36:355-368. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2016.11.007>
2. Smith H, Peek Asa C, Nesheim D, Andrew N, Pamela N, Sherly S. Etiology, diagnosis, and characteristics of facial fracture at a midwestern level I trauma center. J Trauma Nurs 2012;19:57-65. <https://doi.org/10.1097/JTN.0b013e31823a4c0e>
3. Samieirad S, Tohidi E, Shahidi Payam A, Maryam Alsadar H, Ali A. Retrospective study maxillofacial fractures epidemiology and treatment plans in Southeast of Iran. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2015;20:729-736. <https://doi.org/10.4317/medoral.20652>
4. Lee K. Global trends in maxillofacial fractures. Craniomaxillofac Trauma Reconstr 2012;5:213-222. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1322535>
5. Boffano P, Kommers SC, Karagozlu KH, Forouzanfar T. Aetiology of maxillofacial fractures: a review of published studies during the last 30 years. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2014;52:901-906. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.08.007>

6. Bocchialini G, Ambrosi S, Castellani A, Negrini S, Zanetti U, Rossi A. Six years of experience in treating facial trauma in the province of Brescia, Italy. *Craniomaxillofacial Trauma Reconstruction Open* 2018;2:61-69. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675216>
7. Shahim FN, Cameron P, McNeil JJ. Maxillofacial trauma in major trauma patients. *Australian Dental Journal* 2006;51:225-230. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2006.tb00433.x>
8. Motamedi MHK. An assessment of maxillofacial fractures: a 5-year study of 237 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61:61-64. <https://doi.org/10.1053/joms.2003.50049>
9. Samieirad S, Tohidi E, Shahidi Payam A, Hashemipour MA, Abedini A. Retrospective study maxillofacial fractures epidemiology and treatment plans in Southeast of Iran. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20:729-736. <https://doi.org/10.4317/medoral.20652>
10. Ahmed HEA, Jaber MA, Abu Fanas SH, Karas M. The pattern of maxillofacial fractures in Sharjah, United Arab Emirates: a review of 230 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:166-170. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.01.020>
11. Agarwal P, Mehrotra D, Agarwal R, Kumar S, Pandey R. Patterns of maxillofacial fractures in Uttar Pradesh India. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2017;10:48-55. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597581>
12. Jeon EG, Jung DY, Lee JS, et al. Maxillofacial trauma trends at a tertiary care hospital: a retrospective study. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2014;36:253-258. <https://doi.org/10.14402/jkamprs.2014.36.6.253>
13. Kim HG, Son YH, Chung IK. Facial bone fracture patients visiting Pusan national university hospital in Busan and Yangsan: trends and risks. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2014;36:140-145. <https://doi.org/10.14402/jkamprs.2014.36.4.140>
14. Gassner R, Tuli T, Hächl O, Rudisch A, Ulmer H. Cranio-maxillofacial trauma: a 10 year review of 9,543 cases with 21,067 injuries. *J Craniomaxillofac Surg* 2003;31:51-61. [https://doi.org/10.1016/S1010-5182\(02\)00168-3](https://doi.org/10.1016/S1010-5182(02)00168-3)
15. Girotto JA, MacKenzie E, Fowler C, Redett R, Robertson B, Manson PN. Long-term physical impairment and functional outcomes after complex facial fractures. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:312-327. <https://doi.org/10.1097/00006534-200108000-00005>
16. Motamedi MH. An assessment of maxillofacial fractures: a 5-year study of 237 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:61-64. <https://doi.org/10.1053/joms.2003.50049>
17. Dimitroulis G, Eyre JA. 7-year review of maxillofacial trauma in a central London hospital. *Br Dent J* 1991;170:300-302. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4807522>
18. Telfer MR, Jones GM, Shepherd JP. Trends in the aetiology of maxillofacial fractures in the United Kingdom (1977-1987). *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991;29:250-255. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(91\)90192-8](https://doi.org/10.1016/0266-4356(91)90192-8)
19. Asadi SG, Asadi Z. Sites of the mandible prone to trauma: a two year retrospective study. *Int Dent J* 1996;46:171-173.
20. Eidt JMS, De Conto F, De Bortoli MM, Engelmann JL, Rocha FD. Associated injuries in patients with maxillofacial trauma at the hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Brazil. *J Oral Maxillofac Res* 2013;4:1 <https://doi.org/10.5037/jomr.2013.4301>

Etik kurul onayı: Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.10.2020 tarih ve 60116787-020/64739 sayı numarası ile etik onayı alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

E.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. B.G.T. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini B.G.T. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü B.G.T tarafından yazılmıştır. E.A. gözden geçirmek için gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Feasibility of percutaneous nephrolithotomy after urology residency training in the 2nd stage state hospital

Uzmanlık eğitimi sonrası perkütan nefrolitotominin 2. basamak ilçe devlet hastanesinde uygulanabilirliği

Mehmet Sevim, Okan Alkış, İbrahim Güven Kartal, Bekir Aras

Gönderilme tarihi:01.08.2021

Kabul tarihi:16.11.2021

Abstract

Purpose: It was aimed to evaluate the results and complications of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) in a second stage state hospital by a surgeon after Urology residency.

Materials and methods: Between January 2019 and January 2020, PCNL was applied to 102 renal units in 97 patients with kidney stones in a second stage state hospital. Standard PCNL was performed in all patients in the prone position with a 26 Fr rigid nephroscope and pneumatic lithotripter. The data of the patients were collected retrospectively. Success rates, length of stay, and complications were evaluated in the light of the literature.

Results: The average age of 97 patients who underwent PCNL was 41.7±10.5 (8-71) and 54 (55.7%) of these patients were male and 43 (44.3%) were female. Access was provided to 102 renal units. 42 (41.2%) of them were left and 60 (58.8%) were right. The mean stone surface area was 8.3±5.5 (2-34) cm² and the number of stones per patient was 2.4. Operation time was measured as 85±32 (40-170) minutes. The duration of fluoroscopy was observed as 1.2±0.2 (0.5-9) minutes. The stone free rate was achieved in 86 (84.3%) of 102 cases. Including clinically insignificant residual fragments (>4 mm), the overall success rate was 93.1%. The hospital stay of the patients was 2.7 (1-11) days. The number of patients with major and minor complications was 21 (20.6%).

Conclusion: We thought that PCNL can be applied safely and effectively in 2nd stage state hospitals with acceptable complications and success rates in line by the literature.

Key words: Percutaneous nephrolithotomy, kidney stone, complication.

Sevim M, Alkis O, Kartal IG, Aras B. Feasibility of percutaneous nephrolithotomy after urology residency training in the 2nd stage state hospital. Pam Med J 2022;15:337-343.

Öz

Amaç: Bu çalışmada; uzmanlık eğitimi sonrasında perkütan nefrolitotomi (PNL) 2. basamak ilçe devlet hastanesinde gerçekleştiren bir cerrahın başarı oranları ve karşılaşılan komplikasyonları değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında böbrek taşı olan 97 hastadaki 102 renal üniteye 2. basamak devlet hastanesinde PNL uygulandı. Tüm hastalara standart PNL 26 Fr rijit nefroskop ve pnömotik litotriptör kullanılarak prone pozisyonda uygulandı. Hastaların verileri retrospektif olarak toplandı. Başarı oranları, yatış süreleri, karşılaşılan komplikasyonlar literatür eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular: PNL yapılan 97 hastanın yaş ortalaması 41,7±10,5 ve bu hastaların 54'ü (%55,7) erkek, 43'ü (%44,3) kadındı. 42'si (%41,2) sol, 60'ı (%58,8) sağ böbrek olmak üzere 102 renal üniteye giriş sağlandı. Ortalama taş yükü 8,3±5,5 cm² ve ortalama taş sayısı 2,4 olarak tespit edildi. Operasyon süresi ortalama 85±32 dakika olarak ölçüldü. Skopi süresi ortalama 1,2±0,2 dakika olarak izlendi. Toplam 102 vakanın 86'sında (%84,3) taşsızlık sağlandı. Klinik önemsiz rezidüel fragmanlar (>4 mm) da dahil edildiğinde genel başarı oranı %93,1 idi. Hastaların hastanede kalış süresi 2,7 (1-11) gün olarak izlendi. Majör ve minör komplikasyon görülen hasta sayısı 21 (%20,6)'di.

Sonuç: PNL uzmanlık eğitimi sonrası 2. basamak ilçe devlet hastanelerinde literatürle uyumlu komplikasyon ve başarı oranları ile güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Perkütan nefrolitotomi, böbrek taşı, komplikasyon.

Sevim M, Alkış O, Kartal İG, Aras B. Uzmanlık eğitimi sonrası perkütan nefrolitotominin 2. basamak ilçe devlet hastanesinde uygulanabilirliği. Pam Tıp Derg 2022;15:337-343.

Mehmet Sevim, Ass. Prof. Kutahya Health Science University Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: drmehmetsevim@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7571-7669) (Corresponding Author)

Okan Alkış, Ass. Prof. Kutahya Health Science University Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: okanalks@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6116-9588)

İbrahim Güven Kartal, Ass. Prof. Kutahya Health Science University Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: igk84@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2313-3522)

Bekir Aras, Assoc. Prof. Kutahya Health Science University Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: bekiraras1@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7020-8830)

Introduction

Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is commonly used in the management of large upper renal tract stones since it was first described in 1976, and it has replaced open stone surgery as a minimally invasive method [1]. Along with the development of PCNL techniques and equipment over the years, it has now become a feasible option that is successfully applied in the treatment of kidney stones with appropriate indications, with its advantages such as high treatment success, shorter length of hospital stay, small surgical incision and short recovery time [1]. Although the success rates are affected by many factors such as the size, location and structure of the stone, anatomical factors of the patient, surgical technique and experience, and surgical possibilities, it has a high success rate in general and is recommended as the first option especially in the treatment of kidney stones larger than 2 cm [2]. However, it should not be forgotten that in addition to cases where simple interventions or clinical follow-up will be sufficient, complications at various sizes that may result in mortality may also occur in PCNL like every surgical procedure. PCNL is considered to be the most complex and difficult to learn surgery among stone surgeries. The main reason for the difficulty of learning is the difficulty in obtaining renal access. This difficulty can only be eliminated with a sufficient number of cases. In the studies, it was reported that competence was achieved in performing PCNL in 60 cases [3]. In this study, we evaluated the safe and effective feasibility of PCNL, which we learned during urology residency, in a second stage state hospital in the district, and the complications encountered.

Materials and methods

Between January 2019 and January 2020, PCNL was applied to 102 renal units in 97 patients with kidney stones in a second stage state hospital. All patients included in the study were retrospectively analyzed after obtaining the ethics committee approval. The patients were evaluated with hemogram, biochemistry, bleeding parameters, and urine culture before the operation. The patients with positive urine culture were taken into the operation after providing adequate duration and appropriate antibiotic therapy and negative urine cultures were observed. Prophylaxis was provided with

the first generation cephalosporin administered before anesthesia induction for the patients who had no growth in their urine cultures. The treatment of the patients using antiaggregants or anticoagulants was discontinued preoperatively and surgery was planned. All patients were evaluated preoperatively with computed tomography (CT). The stones were categorized as simple stones (pelvis or single calyx stones) and complex stones (coralliform, pelvis + calyx stones, partial coralliform, multiple calyx stones, etc.) to categorize the localizations of the stones, as in the study of Bayar et al. [4]. In the calculation of the stone surface area, the value obtained by multiplying the largest axis diameter of the stone with the diameter of the largest axis perpendicular to it was recorded as the stone surface area. In multiple stones, the stones were measured one by one, and the total value obtained was recorded as the stone surface area [4, 5].

Surgical technique: After general anesthesia was administered to all patients in the supine position, they were placed in the lithotomy position, and following the appropriate region cover, a 5 F open-ended straight ureteral catheter was inserted into the collecting system, where the surgical procedure would be performed, by inserting into the meatus urethra with a 9 F Ureteroscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany). Previously, if the patients had a ureteral stone, the necessary procedure was also applied to them. Then, a urethral catheter was inserted and the straight ureteral catheter was fixed to the catheter. The patient was placed in the prone position. The body parts that might have pressure were supported with silicone pillows. Then, the collecting system was opacified by administering a maximum of 1/3 diluted contrast material (Urografin® 76%) through the ureteral catheter, and the collecting system was entered through the targeted calyx with an 18 G diamond-tipped percutaneous access needle, accompanied by biplanar C-arm fluoroscopy. Intercostal or subcostal access was performed according to the location of the calyx planned to be entered. It was performed during the expiration of the patient by talking with access anesthesia in all patients with intercostal access, and attention was paid to prefer the upper limit of the 11th or 12th level according to the access location to minimize the risk of intercostal vessel-nerve damage

and bleeding. A 0.035-inch guidewire was advanced through the access needle. Attention was paid to ensure that the guidewires would be passed into the ureter as much as possible in eligible patients. Then, dilatation up to 30 F was achieved with the Amplatz dilatation set under fluoroscopy control, and the 30 F Amplatz sheath was placed in the collecting system. Then, the collecting system was accessed with a 26 F nephroscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany). Two renal accesses were performed for the stones that could not be accessed from a single access. The stones were crushed with pneumatic lithotripter (Vibrolith-Elmed, Ankara, Turkey) and removed with the help of stone forceps. During the surgical procedure, the ureteral catheter of all patients was removed and a 16 F re-entry malecot nephrostomy catheter was inserted. During the placement of the nephrostomy catheter, nephrostograms were taken by giving opaque through the catheter to see the correct placement of the nephrostomy, to observe the preservation of renal integrity, and to get an idea about possible injuries. In cases with hemorrhage, the patient's nephrostomy was clamped intermittently. Nephrostomy of the patients without active bleeding was left open. Ureteral catheters of the patients were removed during the case, urethral catheters were removed on the first postoperative day, and nephrostomy catheters were removed in the first 3 days, mostly on the first postoperative day. The patients were called to the outpatient clinic control examination after 3 months and the entire abdomen was evaluated with CT for the presence of residual stones. While the presence of stones of ≥ 4 mm was considered as residual stones, and smaller stones were considered as clinically insignificant residual stones. The operation time was calculated as the time from the start of anesthesia induction until the patient was extubated. The complications that occurred during or within the first month after surgery were evaluated using the validated Clavien classification for PCNL [6].

Statistical analysis

In this study, the IBM Statistical Package for the Social Science version 11.0 (SPSS Chicago, Illinois, USA) program was used for statistical analysis. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables were shown as percentages.

Results

The average age of 97 patients who underwent PCNL was 41.7 ± 10.5 (8-71) and 54 (55.7%) of these patients were male and 43 (44.3%) were female. Since five patients had bilateral stones, two sessions of PCNL were performed with an interval of 3 months, and access was provided to 102 renal units, and 42 (41.2%) of them were left and 60 (58.8%) were right. Two renal accesses were performed in 5 (4.9%) patients, and single access was performed in all other cases. Renal anomalies were present in a total of 7 (6.9%) patients, including horseshoe kidney in 1 patient, malrotated kidney in 2 patients, and double collecting system in 4 patients. The solitary kidney was present in 2 (1.9%) patients. Including 5 patients who underwent double access, while 78 of a total of 107 renal accesses were performed from the lower calyx, 25 and 4 of them were performed from the middle calyx and the upper calyx, respectively. While subcostal access was performed in patients with lower calyx access, intercostal access was performed in others. The mean stone surface area was 8.3 ± 5.5 cm², and the number of stones per patient was 2.4. The mean Hounsfield Unit (HU) was 1059 ± 314 (Table 1).

When evaluated according to the location of the stones, 31 (30.4%) and 71 (69.6%) of them were simple and complex stones, respectively. Concerning simple stones, while 1 (0.9%) of them was located in the isolated upper calyx, 21 (20.6%) and 9 (8.8%) of them were located in the isolated pelvis and isolated lower calyx, respectively. Concerning complex stones, while 3 (2.9%) of them were in the staghorn localization, 9 (8.8%) of them were in the partial staghorn localization, 5 (4.9%) of them were located in the pelvis and upper calyx, 36 (35.3%) of them were located in the pelvis and lower calyx, 10 (9.8%) of them were located in the pelvis and multiple calyces, and 8 (7.9%) of them were located in the multiple calyces. Since 11 (10.8%) patients had ureteral stones in addition to kidney stones, their stones were broken and extracted by ureteroscopy (Table 2).

Ureteral catheters of all patients who underwent PCNL were removed intraoperatively, and 16 F re-entry malecot nephrostomy catheters were inserted in all of them. The duration of the nephrostomy after PCNL was 1.8 (1-3) days. The mean operation time was measured

Table 1. Patients and stone characteristics

	n (%)
Number of patients	97
Number of renal units	102
Number of Renal Accesses	107
Average age	41.7±10.5
Gender	
Female	43 (44.3%)
Male	54 (55.7%)
Side	
Right	60 (58.8%)
Left	42 (41.2%)
Stone radiopacity	
Opaque	83 (81.4%)
Semiopaque	19 (18.6%)
Radiolucent	0
Mean stone surface area (cm²)	8.3±5.5
Mean Number of Stones	2.4
Mean Hounsfield Unit	1059±314

n: Number

as 85±32 minutes, and the mean duration of fluoroscopy was measured as 1.2±0.2 minutes. The hospital stay of the patients was 2.7 (1-11) days (Table 3).

While complications were observed in a total of 21 (20.6%) cases, more than one complication was observed in some cases. No vital complication that required the termination of the procedure was observed during the operation. No additional surgical procedures (open, laparoscopic, etc.) were performed during the operation in any of the patients. No adjacent organ injury requiring invasive procedure was observed. Urinary extravasation was observed in 5 (4.9%) patients and they were followed up without any intervention. Blood transfusion was performed in 7 (6.9%) patients who had a decrease in hemoglobin values observed postoperatively. After the procedure, 3 (2.9%) patients developed a fever that decreased with antipyretics and did not recur, and 4 (3.9%) patients developed fever and complicated urinary tract infection although the preoperative urine cultures were negative. Two of these patients were diagnosed with diabetes mellitus. These patients were consulted with infectious diseases department and treated with broad-spectrum antibiotics in the urology service, and septic shock was not observed in these patients.

Table 2. Localization of stones

	n (%)
Simple Stones	31 (30.4%)
Isolated Upper Calyx	1 (0.9%)
Isolated Pelvis	21 (20.6%)
Isolated Lower Calyx	9 (8.8%)
Complex Stones	71 (69.6%)
Staghorn	3 (2.9%)
Partial Staghorn	9 (8.8%)
Pelvis + Upper Calyx	5 (4.9%)
Pelvis + Lower Calyx	36 (35.3%)
Pelvis + Multiple Calyx	10 (9.8%)
Multiple Calyx	8 (7.9%)
Patients with ureteral stones	11 (10.8%)

n: Number

It was needed to insert a Double J catheter in a total of 4 patients (3.9%), due to the descent of the residual stone into the ureter after the removal of the postoperative nephrostomy catheter in 2 patients, and due to the prolonged urinary discharge from the nephrostomy tract in 2 patients (Table 4).

Abdominal CT was performed at the 3rd-month follow-up of the patients and the stone-free rates were checked. During the controls of the patients who underwent PCNL, the presence of residual stones and clinically insignificant residual stone fragments were detected in 7 (6.9%) and 9 (8.8%) of them, respectively. It was observed that 4 of 7 patients with residual stones had multiple calyx stones filling the pelvis, and 1 patient had staghorn stones. The complete stone-free rate in 102 cases was 84.3% (86), and the overall success rate, which we calculated as clinically insignificant residual fragments (>4 mm) and complete stone-free, was 93.1% (95) (Table 3). ESWL was recommended for 1 patient and PCNL was recommended again for 1 patient. 5 patients were followed up clinically.

Discussion

Despite the developments in endourology, PCNL keeps its place in the treatment of kidney

Table 3. Perioperative data

Mean duration of fluoroscopy (min)	1.2±0.2
Operation time (min)	85±32
Duration of the nephrostomy (day)	1.8 (1-3)
Length of hospital stay (day)	2.7 (1-11)
Complete stone-free rate	84.3% (86)
Overall success rate	93.1% (95)

min: Minute

Table 4. Complications according to the Clavien classification system

Clavien Grade 1	n (%)
Fever	3 (2.9%)
Urinary extravasation (reversible with conservative treatment)	5 (4.9%)
Clavien Grade 2	n (%)
Bleeding requiring transfusion	7 (6.8%)
urinary tract infection	4 (3.9%)
Urine discharge from the nephrostomy tract lasting less than 12 hours	6 (5.8%)
Clavien Grade 3A	n (%)
D/J catheter placement due to prolonged urine discharge from the nephrostomy tract	2 (1.9%)
Clavien Grade 3B	n (%)
URS + D/J catheter placement due to stone falling into the ureter	2 (1.9%)

stones. Nowadays, PCNL is recommended as the first-line treatment for kidney stones of >2 cm in the European Association of Urology (EAU) urolithiasis guideline [2]. Even for smaller-sized stones, mini, ultra-mini, and micro PCNL methods are available at minimalized sizes. In large-series studies on PCNL, it was reported that 3 main factors affecting the success were appropriate patient selection, sufficient surgical experience, and equipment adequacy [7]. In a multicenter study, stone-free rates after PCNL were shown to be 75.7% [8]. It was reported that stone-free rates with PCNL varied between 51% and 100% in different series, and that the rate of minor and major unwanted side-effects was between 0-38% [9]. The success rate was reported as 80% in the study conducted in the 2nd stage state hospital by Benli et al. [10]. In the study conducted by Bıçaklıoğlu et al. [5], this rate was observed to be 83.3%. In our study, the stone-free rate was observed to be 84.3% when clinically insignificant residual fragments and the presence of residual stones were excluded. The overall success rate was 93.1%. It was reported that the success rate with PCNL was more than 70% in cases with staghorn stones [11]. We consider that operating more eligible patients affects the success and complication rates. This may be a result of more complicated

patients being able to go to tertiary hospitals instead of the 2nd stage state hospital when necessary. When staghorn, partial staghorn, and multiple calyceal stones, which have a higher probability of remaining residual, were evaluated as isolated, we observed that the overall success rate in our study was 83.3%. In our study, this rate was observed to be slightly lower than the overall success rate. We considered that this rate was caused by the lack of surgical experience and the rigidity of the nephroscope we used. Although there are many factors affecting success after PCNL, one of the most important factor is surgical experience. Therefore, we think that with the acquisition of surgical experience, the success rates will increase and the complication rates will decrease.

In The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) global PCNL study, the overall complication rate was observed to be 20.5%, and Clavien Grade 1-2 was observed in 16.4% of them, Clavien Grade 3 was observed in 3.6% of them, and Clavien Grade 4 and Clavien Grade 5 were observed in 0.5% and 0.03% of them, respectively [8, 12, 13]. Considering all patients, unwanted side-effects were observed by 20.6% (21 cases). Clavien

grade 1 complication occurred in 8 patients, including fever that responded to antipyretics and did not recur in 3 (2.9%) patients, and urinary extravasation in 5 (4.9%) patients. Transient fever is a complication that can be encountered frequently after PCNL application [6]. Since the urine and blood cultures of the patients were mostly sterile and there was no deterioration in hemodynamics, it was thought that the source of the fever was not an infection. Urinary extravasation may occur due to renal access and displacement of the Amplatz tube during surgery. After the removal of the nephrostomy, urinoma may occur due to urine extravasation and collection from the percutaneous tract to the retroperitoneal space. In our study, urinary extravasations were followed conservatively and no additional surgical intervention was required. Clavien Grade 2 complications occurred in a total of 17 patients, including bleeding requiring transfusion in 7 (6.8%) patients, urinary tract infection that responded to broad-spectrum antibiotics and did not develop sepsis in 4 (3.9%) patients, and urinary discharge that occurred following the removal of the nephrostomy and usually lasted for less than 12 hours in 6 (5.8%) patients. Another common complication is hemorrhage. Although hemorrhage constitutes a serious problem for the hemodynamics of the perioperative patient, it may also lead to early termination of the operation by preventing the image during surgery. Blood transfusion are related to the stone surface area of the patient, the operation time, the number of entries and the Amplatz diameter, and the incidence varies between 0.4-24% in the literature [6, 14]. Although it is performed by evaluating with routine bleeding parameters, there are case reports or series with a small number of patients showing that PCNL can be performed in rare bleeding disorders such as coagulation factor deficiencies or von Willebrand disease [15]. Patients with bleeding disorders should only be operated in hospitals where a multidisciplinary team, including a surgeon and an experienced hematologist, exists [15]. We also did not operate the patients with bleeding disorders in the second stage state hospital due to the absence of a hematologist and it was not possible to obtain coagulation factors when necessary. We referred these patients to the university hospital. Fresh blood from the nephrostomy and/or urethral catheter, pulsatile bleeding, enlarging retroperitoneal hematoma that occurs

with hemodynamic deterioration should bring to mind serious vascular complications such as AV fistula and pseudoaneurysm. In the studies, AV fistula or pseudoaneurysm was observed to be less than 0.5% during PCNL [16]. No serious vascular complication was observed in our study.

Clavien Grade 3 complication requiring ureteroscopy (URS) and DJ catheter placement occurred due to prolonged urinary discharge from the nephrostomy tract in two (1.9%) patients, and the stones falling into the ureter in 2 (1.9%) patients. While urine coming from the nephrostomy tract is generally a condition that can be followed conservatively, its prolongation should bring to mind the reasons that may lead to ureteral obstruction. No Clavien grade 4 or higher complications were observed in our study.

It is reported that the average length of hospital stay after PCNL varies between 3 and 11.4 days [17]. In some kidney stones, daily and ambulatory PNL can also be performed in selected cases [18, 19]. In our study, the length of stay of the patients was 2.7 (1-11). We see that this period is prolonged in patients with high stone surface area, long surgical time, or unwanted side-effects and requiring additional treatment.

In our study, we revealed the results of PCNL in 102 renal units performed by a single physician after urology residency. Based on these study data, we think that PCNL can be applied safely and effectively in 2nd stage state hospitals with acceptable complications and success rates in line by the literature. However, we think that the controlled randomized prospective studies should be conducted in second stage state hospitals with a larger number of patients in order to reveal the results more clearly.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy: a new extraction technique. *Scand J Urol* 1976;10:257-259. <https://doi.org/10.1080/21681805.1976.11882084>
2. Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69:475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>

3. De la Rosette JJ, Laguna MP, Rassweiler JJ, Pierre-Conort P. Training in percutaneous nephrolithotomy a critical review. *Eur Urol* 2008;54:994-1003. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.03.052>
4. Bayar G, Kadıhasanoğlu M, Aydın M, Sariogulları U, Tanrıverdi O, Kendirici M. The effect of stone localization on the success and complication rates of percutaneous nephrolithotomy. *Urol J* 2014;11:1938-1942. <https://doi.org/10.22037/uj.v11i06.2507>
5. Bıçaklıoğlu F, Koparal MY, Bulut EC. Perkütan nefrolitotomi'ye 2. basamak devlet hastanesinde başlamak güvenli ve etkin mi?: ilk 60 vaka. *Kocaeli Med J* 2019;8:115-124. <https://doi.org/10.5505/kt.2019.05826>
6. Tefekli A, Karadağ MA, Tepeler K, et al. Classification of percutaneous nephrolithotomy complications using the modified Clavien grading system: looking for a standard. *Eur Urol* 2008;53:184-190. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.049>
7. Ramakumar S, Segura JW. Renal calculi: percutaneous management. *Urol Clin North Am* 2000;27:617-622. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70111-7](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70111-7)
8. De La Rosette JJ, Denstedt J, Geavlete P, et al. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25:11-17. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0424>
9. Skolarikos A, Alivizatos G, De La Rosette JJ. Percutaneous nephrolithotomy and its legacy. *Eur Urol* 2005;47:22-28. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.08.009>
10. Benli E, Keleş İ, Geçit İ, et al. Perkütan Nefrolitotripsi Deneyimimiz. *Van Med J* 2012;19:102-107.
11. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005;173:1991-2000. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a>
12. De La Rosette JJ, Opondo D, Daels FP, et al. Categorisation of complications and validation of the Clavien score for percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2012;62:246-255. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.055>
13. Ganpule AP, Bhattu AS, Desai M. PCNL in the twenty-first century: role of Microperc, Miniperc, and Ultraminiperc. *World J Urol* 2015;33:235-240. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1415-1>
14. Ketsuwan C, Pimpanit N, Phengsalae Y, Leenanupunth C, Kongchareonsombat W, Sangkum P. Peri-operative factors affecting blood transfusion requirements during PCNL: a retrospective non-randomized study. *Res Rep Urol* 2020;12:279-285. <https://doi.org/10.2147/RRU.S261888>
15. Zumrutbas AE, Toktas C, Baser A, Tuncay OL. Percutaneous nephrolithotomy in rare bleeding disorders: a case report and review of the literature. *J Endourol Case Rep* 2016;2:198-203. <https://doi.org/10.1089/cren.2016.0105>
16. Kervancioglu S, Gelebek Yılmaz F, Erturhan S. Endovascular management of vascular complications after percutaneous nephrolithotomy. *Vasa* 2014;43:459-464. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000393>
17. Yalçın V, Önder AU, Demirkesen O, Önal B, Kalkan M, Kural AR. Böbrek taşlarının tedavisinde perkütan nefrolitotomi. *Turk J Urol* 2002;28:194-200.
18. Fareed R, Shamim H. The pattern of day case (ambulatory) percutaneous (PCNL): a descriptive retrospective study from a tertiary care hospital. *Nephro-Urol Mon* 2021;13:e103332. <https://doi.org/10.5812/numonthly.103332>
19. Pai A. Ambulatory management of renal stone disease. *Ambulatory Urology and Urogynaecology* 2021:159-165. <https://doi.org/10.1002/9781119052258.ch13>

Ethics committee approval: This study was initiated by obtaining the permission of Kutahya Health Science University Ethics Committee dated 18.02.2021 and numbered 2020/03-11.

Contributions of the authors to the article

M.S. set up the main idea and hypothesis of the study. O.A., M.S. and B.A. developed the theory and edited the material method section. M.S., O.A., I.G.K. made the evaluation of the data in the results section. The discussion part of the article was written by M.S., O.A., B.A., I.G.K. have reviewed and made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

COVID-19 salgınının ileri yaşta kişilerde psikolojik etkileri

The psychological impacts of COVID-19 outbreak among older adults

Bengü Yücens, Ahmet Büber

Gönderilme tarihi:24.12.2021

Kabul tarihi:03.02.2022

Öz

Amaç: COVID-19 salgınının ve karantina süreçlerinin önemli psikososyal sonuçları olmuştur. Bu çalışmanın amacı ileri yaşta kişilerde salgın sürecinin anksiyete ve depresyon belirtileri üzerine etkilerinin ve bu belirtiler ile ilişkili faktörlerin ortaya konmasıdır.

Gereç ve yöntem: Online anket yöntemiyle ulaşılan 65 yaş ve üstünde olan 306 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara birinci derece yakınında sağlık çalışanının olup olmadığı, COVID-19 hastalığını geçirip geçirmediği, salgın sonrasında fiziksel aktivitesinde azalma olup olmadığı gibi COVID-19 ile ilişkili soruları da içeren sosyodemografik veri formu ve Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADÖ) uygulanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların (167'si kadın, %54,6) yaş ortalaması $69,46 \pm 4,69$ 'du. Katılımcıların 29'u (%9,5) COVID-19 geçirdiğini, 247'si (%80,7) salgın sonrasında fiziksel aktivitesinde azalma olduğunu bildirmiştir. Depresyon ve anksiyete alt ölçeklerinden eşik üstü puan alanların sıklıkları sırasıyla %28,8 ve %28,4 olarak saptanmıştır. Eşik üstü depresyon semptomu sıklığı birinci derece yakınlarında sağlık çalışanı olanlarda daha az, fiziksel aktivitesinde azalma olanlarda daha sık; eşik üstü anksiyete semptomu sıklığı ise kadınlarda, kırsal alanlarda yaşayanlarda ve eğitim düzeyi düşük olanlarda daha sık olarak saptanmıştır. Lojistik regresyon analizlerinde salgından sonra fiziksel aktivite azalması eşik üstü depresif semptom varlığını; kırsal alanda yaşamak ve daha kısa süre eğitim almış olmak eşik üstü anksiyete semptomu varlığını öngörmüştür. Ayrıca birinci derece yakınlarında sağlık çalışanı olması da depresyon semptomu riski açısından koruyucu bulunmuştur.

Sonuç: İleri yaşta kişilerde COVID-19 salgınının olumsuz psikolojik sonuçları olmuştur. Bu sonuçları engelleyebilmek için önlem alınırken kırsal alanda yaşayan, eğitim düzeyi düşük ileri yaşta kişiler öncelikle hedeflenmeli ve fiziksel aktivitelerini artırıcı yöntemler kullanılmalıdır. Bu sonuçlar ileri yaşta kişilerde ortaya çıkabilecek psikiyatrik bozuklukların önlenmesinde ve tedavisinde yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, depresyon, pandemik, yaşlı.

Yücens B, Büber A. COVID-19 salgınının ileri yaşta kişilerde psikolojik etkileri. Pam Tıp Derg 2022;15:345-354.

Abstract

Purpose: The COVID-19 outbreak and the quarantine period had important psychosocial consequences. This study aimed to reveal the effects of the outbreak on anxiety and depression symptoms in older people and the factors associated with these symptoms.

Materials and methods: Three hundred six people over the age of 65 were included in this study. Sociodemographic data form containing questions related to COVID-19 such as whether there is a health worker in their first-degree relatives, whether they have had COVID-19, whether there is a decrease in the frequency of physical activity and Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) were applied in the online survey.

Results: The mean age of the participants was 69.46 ± 4.69 (167 women, 54.6%). Twenty-nine (9.5%) of the participants reported that they had COVID-19, and 247 (80.7%) reported that their physical activity decreased after the outbreak. The frequencies of those with above-threshold scores in depression and anxiety subscales were 28.8% and 28.4%, respectively. The frequency of above-threshold depression symptoms was less in those whose first-degree relatives are healthcare worker and more frequently in those with a decrease in daily physical activity. The frequency of above-threshold anxiety symptoms was more common in women, those living in rural areas, and those with low education. In the logistic regression analysis the decrease in physical activity after the epidemic predicted the presence of above-threshold depression symptoms; living in a rural area and having a shorter education level predicted the presence of above-threshold anxiety symptoms. In addition, having a first-degree relative of a healthcare worker was also found to be protective in terms of depression symptom risk.

Conclusion: The COVID-19 outbreak had negative psychological consequences on older adults. While taking precautions to prevent these results, older people living in rural areas with low education should be targeted first, and physical activity should be increased. Knowing these results can guide the prevention and treatment of psychiatric disorders that may occur in older people.

Key words: Anxiety, depression, elderly, pandemic.

Yucens B, Buber A. The psychological impacts of COVID-19 pandemic among older adults. Pam Med J 2022;15:345-354.

Bengü Yücens, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr.bengubaz@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-4721-7288) (Sorumlu Yazar)

Ahmet Büber, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ahmetbuber@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6293-2565)

Giriş

Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve 2019 yılının mart ayında ülkemizde de ortaya çıkan Koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19) milyonlarca insanın sağlığını tehdit etmiştir. COVID-19'un dünya genelinde salgın haline gelmesiyle birlikte hastalığın yayılmasını azaltmak için birçok önlem alınmıştır. Vaka sayılarındaki artışla birlikte ileri yaştaki kişilerin genç yaştaki yetişkinlere göre hastalıktan daha çok etkilendiği, mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür [1]. Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 kaynaklı ölümlerin %80'inden fazlasını 60 yaş üstü kişiler oluşturmuştur [2, 3]. Bu nedenlerle dünya genelinde yüksek riskli kişileri koruyabilmek, mortaliteyi azaltmak, yükü hızlı bir şekilde artan sağlık sistemlerinin işleyişini sürdürebilmek amacıyla özellikle ileri yaştaki kişilerin mümkün olduğunca daha çok evde kalması önerilmiştir.

Ülkemizde de karantina süreçleri yüksek riskleri nedeniyle 65 yaş üstü kişiler için genç yetişkinlere göre daha uzun süreli olarak düzenlenmiştir. Hafta içi günde sadece 3-4 saat süreyle sokağa çıkma, hafta sonu boyunca sokağa çıkmama, bazen 1-2 hafta süreli sokağa çıkmama şeklinde karantina uygulamaları olmuştur. Uzun karantina süreçleri insanların özgürlüklerinin kısıtlanmasına, akrabalarıyla ve arkadaşlarıyla görüşmemelerine, yalnızlık hissetmelerine neden olabilmektedir. Sosyal katılımın ileri yaştaki kişilerin sağlığı için koruyucu etkilerinin olduğu, fiziksel aktivite düzeyini ve bilişsel işlevleri artırıcı bir uyarıcı olarak görüldüğü çeşitli araştırmalarda bildirilmektedir [4, 5]. Ülkemizde çocuklarıyla, torunlarıyla birlikte sık vakit geçiren hatta birlikte yaşayan ileri yaştaki kişilerin birçoğu salgın boyunca hastalık riskini azaltabilmek için sosyal izolasyona maruz kalmıştır. Sosyal izolasyon psikolojik durumu olumsuz etkilemektedir ve depresyon, anksiyete riskini artırmaktadır [6]. Anksiyete ve depresyon belirtileri de yaşam kalitesinde düşme, fiziksel sağlıkta bozulma ve mortalite artışı ile ilişkili olduğundan ileri yaştaki kişilerde bu belirtilerin saptanması ve tedavilerinin sağlanması önem taşımaktadır [7, 8]. İleri yaştaki kişilerde depresyon tanısı sıklıkla gözden kaçabilmekte ve tedavisiz kalabilmektedir [9]. COVID-19 salgını sürecinde hastalık bulaşma riski ve uzayan karantina

süreçleri nedeniyle ileri yaştaki kişilerin hastaneye başvuruları da kısıtlanmıştır. Bu kısıtlılık tanı alamama ve tedavisiz kalma ihtimalini daha da artıracak bir durumdur.

Salgınlar sırasında hastalığın bulaşmasını azaltabilmek için karantina etkili ve gerekli bir yöntem olabilir ancak bu yöntem uygulanırken özellikli bazı grupların ruhsal sağlıklarının korunabilmesi için önlemler alınması uygun olacaktır. Bu önlemlerin belirlenebilmesi için de COVID-19 salgınının psikolojik etkilerinin gösterilmesine ihtiyaç vardır. Bu alanda ülkemizde çok sayıda çalışma yapılmış olsa da salgın sürecinde mortalite riski yüksek olan ve sosyal alanda kısıtlılıklara daha çok maruz kalan ileri yaştaki kişiler üzerinde görece az çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada da COVID-19 salgınının ileri yaştaki kişilerin anksiyete ve depresyon belirtileri üzerine etkilerinin açığa çıkarılması ve bu belirtiler ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın hipotezleri ileri yaştaki kişilerden birinci derece sağlık çalışanı yakını olanlarda, fiziksel aktivitesinde azalma olanlarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, kendisi veya yakını COVID-19 geçirmiş olanlarda eşik üstü anksiyete ve depresyon belirtilerinin daha yüksek olabileceğidir.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya başlamadan önce T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Konusunda Bilimsel Araştırma Platformundan ve Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır.

Çalışmaya alınacak kişi sayısı için örneklem hesaplaması evreni bilinmeyen örneklem formülü ile yapılmıştır. Anksiyete ve depresyon belirtilerinin eşik üstü değerde görülme sıklığı çalışmanın yapılacağı grupta %10 olarak kabul edilmiştir [10]. Kişi sayısının belirlenmesi için sapma payı $d=0,03$ olacak şekilde hesaplama yapıldığında, 384 kişinin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır. Çalışmaya 541 kişi katılmıştır. Katılımcılardan 156 tanesi 65 yaşın altında olduğu için, 79 kişi de anketi tam olarak doldurmadığı için çalışma dışında bırakılmış, böylece nihai olarak 306 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

COVID-19 hastalığı yakın temas ile bulaşabildiğinden, 65 yaş ve üstündeki örneklem grubuna ulaşabilmek için araştırma

internet ortamı üzerinden yapılmıştır. Online anket oluşturulmuş ve anket linkleri mesajlaşma programları üstünden paylaşılmıştır. Anketin ilk sayfasında araştırma ile ilgili detaylı bilgi verilmiş, araştırmaya katılmayı kabul edenler anket formunu doldurmuştur. Sosyal medya veya internet kullanamayan katılımcılarda akrabaları yüz yüze görüşme ile katılımcıların anketini doldurmuştur. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 65 yaş ve üzerinde olmak, okur yazar olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlenmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise anketleri doldurmaya engel olabilecek nörobilişsel bozukluk (demans, deliryum) veya mental retardasyonun bulunması ve anketlerin eksik doldurulması olarak belirlenmiştir. Araştırma salgın başlangıcından yaklaşık bir yıl sonra Şubat 2021-Nisan 2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

Veri toplama araçları

Sosyodemografik veri formu

Tarafımızca hazırlanan bu ankette katılımcıların cinsiyet, yaş, medeni durum, nerede yaşadığı, kiminle yaşadığı, eğitim durumu, gelir düzeyi, kronik bir hastalığının olup olmadığı, psikiyatrik bozukluk tanısının olup olmadığı gibi sosyodemografik verilerle ilgili sorular yer almaktadır. Bunun yanı sıra birinci derece yakınlarında sağlık çalışanının olup olmadığı, COVID-19 geçirip geçirmediği, birinci derece yakınında COVID-19 geçiren birinin olup olmadığı, fiziksel aktivitesinde azalma olup olmadığı, yakın akrabaları ile görüşme sıklığında azalma olup olmadığı gibi COVID-19 ile ilişkili sorular da yer almaktadır. Anket toplamda 23 sorudan oluşmaktadır ve yaklaşık 5-10 dakika sürmektedir.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ), Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin amacı tanı koymak değildir, hastaların psikolojik durumlarını ölçmek ve gerekli önlemleri alabilmektir. Anksiyete ile ilişkili 7 sorudan oluşan anksiyete ölçeğinden ve depresyon ile ilişkili 7 sorudan oluşan depresyon ölçeğinden oluşmaktadır. Her soruda, dört farklı seçenek vardır ve bu seçenekler 0-3 puan olarak puanlanır. HADÖ anksiyete ve depresyon alt ölçekleri için en iyi sonucun 11 veya üzeri bir puan olduğu bulunduğundan [11] bu çalışmada

da depresyon ve anksiyete alt ölçekleri için kesme puanı 11 olarak kabul edilmiştir. Ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Aydemir ve ark. [12] tarafından yapılmıştır ve çalışmamızda ölçeğin Cronbach's alfa değeri 0,86 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu ölçeğin kullanılmasının sebebi, tıbbi hastalıkların sık görüldüğü ileri yaştaki kişilerden oluşan örneklemimizde depresyon ve anksiyete belirtilerinin taranmasını sağlayacağını ve çevrimiçi uygulanmasının kolay olacağını öngörülmesidir.

İstatistiksel değerlendirme

Veriler SPSS Statistics 25.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kolmogorov Smirnov testi ile sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Sosyodemografik özellikler, COVID-19 ilişkili bilgiler ile HADÖ puanları açısından gruplar arasında karşılaştırma kategorik değişkenler için Ki-kare analizi ile; sürekli değişkenler için normal dağılım sağlandığından Student t test ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde normal dağılım sağlandığından Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Depresyon ve anksiyete semptomlarının öngörücü faktörlerinin belirlenebilmesi için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bu analizlerde depresyon/anksiyete semptomu eşik üstü olan ve olmayan gruplar arasında farklılık gösteren değişkenler bağımsız değişken olarak alınmıştır. Depresif belirtilerin varlığını öngören faktörlerin belirlenmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde depresyon bağımlı değişken; birinci derece sağlık çalışanı yakını olması ve salgından sonra fiziksel aktivite azalması bağımsız değişkenler olarak alınmıştır. Anksiyete belirtilerinin varlığını öngören faktörlerin belirlenmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde ise anksiyete bağımlı değişken; cinsiyet, yaşadığı yer ve eğitim durumu bağımsız değişkenler olarak alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen kişi sayısı 306'dır. Katılımcıların 167'si kadın (%54,6), 139'u erkekti (%48). Katılımcıların yaşları 65-90 arasındaydı ve yaş ortalaması 69,46±4,69'du. Katılımcılardan 92 kişinin (%30,1) birinci

derece yakınlarında sağlık çalışanı vardı. Katılımcılardan 29 kişi COVID-19 hastalığını geçirmiş (%9,5) olduğunu bildirdi. 75 kişi yakınlarından birinin COVID-19 hastalığını geçirmiş olduğunu (%24,5) belirtmiştir. Haftada ortalama fiziksel aktivite $2,70 \pm 2,51$ gün, günde yapılan fiziksel aktivite $1,04 \pm 1,23$ saat olarak bulunmuştur. COVID-19 salgını sonrasında 247 kişi (%80,7) fiziksel aktivitesinde azalma olduğunu bildirmiştir. Katılımcıların diğer sosyodemografik özelliklerine ait bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kadın ve erkek cinsiyet sosyodemografik ve COVID-19 ile ilişkili özellikler açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 2'de yer almaktadır. Kadınlarda yalnız yaşama ($p < 0,001$) ve bekar medeni durumun ($p < 0,001$) erkeklere göre anlamlı olarak daha sık olduğu ayrıca eğitim süresi ($p = 0,001$) ve gelir düzeyinin ($p = 0,001$) de anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Katılımcıların HADÖ depresyon alt ölçeği ortalama puanı $8,47 \pm 3,85$ olup, katılımcıların %28,4'ü ($s = 87$) eşik üstü puan almıştır. HADÖ anksiyete alt ölçeği ortalama puanı ise $8,06 \pm 4,14$ olup katılımcıların %28,8'i ($s = 88$) eşik üstü puan almıştır.

HADÖ depresyon alt ölçek puan ortalamalarına göre eşik üstü puan alanlar ve olmayanlar arasında birinci derece sağlık çalışanı yakını olması ve salgından sonra fiziksel aktivite azalması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Birinci derece yakınlarında sağlık çalışanı olanlarda depresyon semptomu sıklığı daha az, günlük fiziksel aktivitesinde azalma olanlarda depresyon semptomu sıklığı daha fazla olarak tespit edilmiştir. HADÖ anksiyete alt ölçek puan ortalamalarına göre eşik üstü puan alanlar ve olmayanlar arasında kadınların oranı erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Anksiyete alt ölçek puanı eşik üstü olanlarla olmayanlar arasında yaşadığı yer ve eğitim durumu açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Diğer parametrelerde depresyon veya anksiyete alt ölçek puanları eşik üstü olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Fiziksel aktivite yapılan haftalık gün sayısı depresyon alt ölçek puanı eşik üstü olanlarda $2,18 \pm 2,34$, eşik üstü olmayanlarda $2,91 \pm 2,55$ 'ti ve depresyon alt ölçek puanı eşik üstü olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık vardı ($p = 0,022$, $t = 2,305$). Fiziksel aktivite yapılan

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

		n (%)
Yaşadığı yer	Kırsal	97 (31,7)
	Kentsel	209 (68,3)
Kiminle yaşıyor	Yalnız	54 (17,6)
	Ailesiyle	252 (82,4)
Medeni durumu	Bekar	59 (19,3)
	Evli	247 (80,7)
Eğitim durumu	İlköğretim ve altı Lise mezunu	88 (28,8)
	Üniversite mezunu	43 (14,1)
		175 (57,2)
Gelir durumu	0-3000 lira	75 (24,5)
	3000-5000 lira	90 (29,4)
	5000 üstü	141 (46,1)
Kronik hastalık	Yok	166 (54,2)
	Var	140 (45,8)
Psikiyatrik hastalık	Yok	278 (90,8)
	Var	28 (9,2)
Yakın akrabalarla görüşme sıklığında azalma	Var	295 (96,4)
	Yok	11 (3,6)
Yakın akrabalarla görüşme	Ayda 1'den az	189 (61,8)
	Ayda 1-2 kez	58 (19,0)
	Ayda 3-4 kez	31 (10,1)
	Ayda 4'ten fazla	28 (9,1)

Tablo 2. Kadın ve erkek cinsiyetin diğer sosyodemografik özellikler, COVID-19 ile ilişkili özellikler, depresyon ve anksiyete düzeyleri açısından karşılaştırılması

		Kadın n (%)	Erkek n (%)	X ²	p
Kiminle yaşıyor	Yalnız	47 (28,1)	7 (5,0)	27,872	<0,001
	Ailesiyle	120 (71,9)	132 (95,0)		
Medeni durumu	Bekar	53 (31,7)	6 (4,3)	36,647	<0,001
	Evli	114 (68,3)	133 (95,7)		
Eğitim durumu	İlköğretim ve altı Lise mezunu	88 (37,1)	26 (18,7)	14,714	0,001
	Üniversite mezunu	43 (15,0)	18 (12,9)		
	Üniversite mezunu	175 (47,9)	95 (68,3)		
Gelir durumu	0-3000 lira	51 (30,5)	24 (17,3)	14,282	0,001
	3000-5000 lira	55 (32,9)	35 (25,2)		
	5000 üstü	61 (36,5)	80 (57,6)		
Kronik hastalık	Yok	94 (56,3)	72 (51,8)	0,616	0,433
	Var	73 (43,7)	67 (48,2)		
COVID-19 geçirme öyküsü	Yok	149 (89,2)	128 (92,1)	0,726	0,394
	Var	18 (10,8)	11 (7,9)		
Yakın akrabalarla görüşme sıklığında azalma	Yok	7 (4,2)	4 (2,9)	0,378	0,539
	Var	160 (95,8)	135 (97,1)		
Fiziksel aktivitede azalma	Yok	36 (21,6)	23 (16,5)	1,223	0,269
	Var	131 (78,4)	116 (83,5)		
		Kadın	Erkek	t	p
Yaş	ort±SS	69,62±5,14	69,27±4,10	0,661	0,509
HADÖ-depresyon	ort±SS	8,92±3,84	8,80±4,17	2,245	0,025
HADÖ- anksiyete	ort±SS	7,93±3,81	7,17±3,94	3,483	0,001

HADÖ: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği, SS: Standart Sapma

günlük saat depresyon alt ölçek puanı eşik üstü olanlarda 0,68±0,86, eşik üstü olmayanlarda 1,19±1,33'tü ve depresyon alt ölçek puanı eşik üstü olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$, $t=3,891$).

Fiziksel aktivite yapılan haftalık gün sayısı anksiyete alt ölçek puanı eşik üstü olanlarda 2,35±2,38, eşik üstü olmayanlarda 2,84±2,55'ti ve anksiyete alt ölçek puanı eşik üstü olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,119$, $t=1,277$). Fiziksel aktivite yapılan günlük saat anksiyete alt ölçek puanı eşik üstü olanlarda 0,99±1,24, eşik üstü olmayanlarda 1,07±1,23'tü ve anksiyete alt ölçek puanı eşik üstü olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,621$, $t=0,496$).

Depresyon skoru ile haftalık fiziksel aktivite yapılan gün sayısı ($r=-0,136$, $p=0,018$) ve günlük yapılan fiziksel aktivite saati ($r=-$

0,205, $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı fakat zayıf korelasyon bulunmuştur. Anksiyete skoru ile haftalık fiziksel aktivite yapılan gün sayısı ve günlük yapılan fiziksel aktivite saati arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Lojistik regresyon analizinde HADÖ depresyon alt ölçek puanına göre eşik üstü depresyon semptomu varlığı bağımlı değişken, sağlık çalışanı yakını olmak, salgından sonra fiziksel aktivitede azalma olması bağımsız değişkenler olarak alınmıştır. Enter metod ile yapılan analiz sonucunda bağımsız değişkenlerin eşik üstü depresyon semptomu varlığının %5'ini açıkladığı ve hem sağlık çalışanı yakını olmamasının hem de salgından sonra fiziksel aktivite azalmasının eşik üstü depresyon semptomu varlığını öngürücü olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 3. Eşik üstü depresyon ve anksiyete semptomu olanlar ile olmayanların sosyodemografik ve COVID-19 ile ilişkili özellikler açısından karşılaştırılması

	Eşik üstü depresyon semptomu olanlar	Eşik üstü depresyon semptomu olmayanlar	p X^2	Eşik üstü anksiyete semptomu olanlar	Eşik üstü anksiyete semptomu olmayanlar	p X^2
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Cinsiyet						
Kadın	54 (62,1)	113 (51,6)	0,097	58 (65,9)	109 (50,0)	0,011
Erkek	33 (37,9)	106 (48,4)	2,754	30 (34,1)	109 (50,0)	6,401
Yaşadığı yer						
Kırsal	28 (32,2)	69 (31,5)	0,909	38 (43,2)	59 (27,1)	0,006
Kentsel	59 (67,8)	150 (68,5)	0,013	50 (56,8)	159 (72,9)	7,522
Medeni durum						
Bekar	20 (23,0)	39 (17,8)	0,300	21 (23,9)	38 (17,4)	0,197
Evli	67 (77,0)	180 (82,2)	1,074	67 (76,1)	180 (82,6)	1,667
Kiminle yaşıyor?						
Yalnız	20 (23,0)	34 (15,5)	0,122	20 (22,7)	34 (15,6)	0,139
Aileyle	67 (77,0)	185 (84,5)	2,387	68 (77,3)	184 (84,4)	2,194
Eğitim durumu						
İlköğretim ve altı	30 (34,5)	58 (26,5)	0,363	52 (40,9)	52 (23,9)	0,001
Lise	12 (13,8)	31 (14,2)	2,026	27 (18,2)	27 (12,4)	13,566
Üniversite	45 (51,7)	130 (59,4)		139 (40,9)	139 (63,8)	
Gelir düzeyi						
0-3000TL	24 (27,6)	51 (23,3)	0,560	28 (31,8)	47 (21,6)	0,094
3000-5000TL	27 (31,0)	63 (28,8)	1,161	27 (30,7)	63 (28,9)	4,732
5000TL üstü	36 (41,4)	105 (47,9)		33 (37,5)	108 (49,5)	
Kronik hastalık						
Var	43 (%49,4)	123 (%56,2)	0,286	47 (%53,4)	119 (%54,6)	0,851
Yok	44 (%50,6)	96 (%43,8)	1,139	41 (%46,6)	99 (%45,4)	0,035
Sağlık çalışanı yakını						
Var	19 (%21,8)	73 (%33,3)	0,048	25 (%28,4)	67 (%30,7)	0,688
Yok	68 (%78,2)	146 (%66,7)	3,912	68 (%71,6)	151 (%69,3)	0,161
Yakın akrabalarla görüşmede azalma						
Evet	86 (%98,9)	209 (%95,4)	0,148	85 (%96,6)	210 (%96,3)	0,912
Hayır	1 (%1,1)	10 (%4,6)	2,098	3 (%3,4)	8 (%3,7)	0,012
COVID-19 geçirme						
Evet	9 (%10,3)	20 (%9,1)	0,744	11 (%12,5)	18 (%8,3)	0,251
Hayır	78 (%89,7)	199 (%90,9)	0,107	77 (%87,5)	200 (%91,7)	1,316
1. derece yakınında COVID-19 geçiren						
Var	20 (%23,0)	55 (%25,1)	0,697	21 (%23,9)	54 (%24,8)	0,867
Yok	67 (%77,0)	164 (%74,9)	0,152	67 (%76,1)	164 (%75,2)	0,028
Fiziksel aktivitede azalma						
Var	78 (%89,7)	169 (%77,2)	0,013	77 (%87,5)	170 (%78,0)	0,056
Yok	9 (%10,3)	50 (%22,8)	6,237	11 (%12,5)	48 (%22,0)	3,650

Tablo 4. Eşik üstü depresyon semptomu varlığını öngörücü faktörleri gösteren lojistik regresyon analizi

	B	Wald	p	Odds oranı	%95 Güven aralığı
Sağlık çalışanı yakını olması	-0,603	4,057	0,044	0,547	0,304-0,984
Fiziksel aktivitede azalma olması	0,961	6,102	0,014	2,614	1,220-5,604

Lojistik regresyon analizinde HADÖ anksiyete alt ölçek puanına göre eşik üstü anksiyete semptom varlığı bağımlı değişken; cinsiyet, yaşadığı yer ve eğitim durumu bağımsız değişkenler olarak alınmıştır. Enter metod ile yapılan analiz sonucunda bağımsız

değişkenlerin eşik üstü anksiyete semptomu varlığının %9'unu açıkladığı kırsal alanda yaşamak ve daha kısa süre eğitim almış olmanın eşik üstü anksiyete semptomu varlığını öngörücü olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Eşik üstü anksiyete semptomu varlığını öngörücü faktörleri gösteren lojistik regresyon analizi

	B	Wald	p	Odds oranı	%95 Güven aralığı
Kadın cinsiyet	0,530	3,740	0,053	0,589	0,344-1,007
Kırsal yerde yaşamak	0,564	4,178	0,041	1,757	0,331-0,977
Eğitim durumu		7,197	0,027		
Eğitim durumu- ilköğretim ve altı	0,755	6,367	0,012	2.128	1,184-3,825
Eğitim durumu- lise	0,657	3,039	0,081	1,930	0,922-4,041

Tartışma

COVID-19 salgın sürecinin farklı demografik özelliklere sahip kişilerde çeşitli olumsuz psikolojik etkileri olmuştur. Hastalığın gidişatı ve bulaş riski bağlamında salgının olumsuz etkileri sağlık çalışanları ve ileri yaştaki kişilerde daha ön plana çıkmıştır. Bu çalışma da özellikli bir grup olmasına rağmen üzerine yapılan çalışmalar yetersiz olan ileri yaştaki kişileri hedef almıştır. İleri yaşta kişilerde COVID-19 salgını sürecinde eşik üstü depresyon ve anksiyete belirtilerinin sırasıyla %28,8 ve %28,4 gibi yüksek oranlarda ortaya çıktığı, depresif belirtiler ile günlük fiziksel aktivite azalmasının; anksiyete belirtileri ile kırsal alanda yaşamının ve daha kısa süre eğitim almış olmanın ilişkili olduğu ayrıca sağlık çalışanı yakını olmanın depresif belirtiler için koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada saptanan eşik üstü depresyon ve anksiyete belirtileri sıklığı COVID-19 salgını sürecinde yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına [13] yakın olmakla birlikte salgın öncesinde yapılan toplum temelli çalışmaların oranlarına göre daha yüksektir [14-16]. Ülkemizde 104 ileri yaşta kişide yapılan çalışmada COVID-19 salgını sırasında depresif semptom sıklığı %37,5, anksiyete semptom sıklığı %29,8 [17]; 136 ileri yaşta kişiyle yapılan başka bir çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %16,9 ve %25,7 saptanmıştır [13]. Çalışmamızda eşik üstü depresyon ve anksiyete belirtilerinin sık ortaya çıktığının belirlenmesi bu belirtilerle ilişkili faktörlere yönelik önlemlerin alınması gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Salgın sürecindeki karantinalarla birlikte depresyon ve anksiyete belirtilerinin ortaya çıkması ile ilgili en çok öne çıkan faktörlerden birisi sosyal izolasyon olmuştur. Sosyal kopukluk, depresyon ve anksiyete belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür [18]. Çin'de yetişkinlerde yapılan bir çalışmada karantinadan etkilenenlerde etkilenmeyenlere göre anksiyete ve depresyon belirtilerinin daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir [19]. Sosyal toplantılara ve etkinliklere katılmak fiziksel aktiviteyi artıran bir uyarandır ayrıca diğer yaşlı yetişkinlerle etkileşim duygusal sistemleri, benlik saygısını, affektiviteyi, duygusal ve psikolojik destek algısını da uyarır [20, 21]. Bu çalışmada yüksek saptanan eşik üstü depresyon ve anksiyete belirtileri de ileri yaşta kişilerde uzayan sosyal mesafe ve karantina süreçleriyle ilişkili olabilir.

Garcia Portilla ve ark. [22] anksiyete ve depresyon sıklığının hem kadınlarda hem de erkeklerde 60 yaş altı olanlardan daha az olduğunu saptamıştır. Bu çalışma sadece ileri yaşlı kişileri değerlendirmiştir ve literatürde önceki çalışmalara bakıldığında depresyon ve anksiyete belirtilerinin daha sık olduğu gösterilmiş olsa da genç yaştaki kişilerle ileri yaştaki kişileri karşılaştırmamıştır. Ancak yaşlı yetişkinlerin, özellikle duygusal düzenleme ve problem çözme konusunda, genç olanlara göre psikolojik olarak daha dayanıklı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [23]. Salgın sürecinde birçok genç yetişkin birey işlerine gitmeyi ve internet aracılığıyla sosyal ilişkilerini sürdürmeyi kısmen de olsa devam

ettirebilmişken ileri yaştaki kişiler çoğunlukla çalışmadıklarından ve internet kullanımları da genç yaştakiler kadar aktif olmadığından sosyal etkileşimleri daha kısıtlı kaldığından dayanıklılıklarını artıran faktörlerin etkileri azalmış olabilir. Bu koruyucu faktörlere rağmen ileri yaştaki kişilerin anksiyete ve depresyon risklerinin yüksek saptanması bu konuda önlem alma ve tedavi sağlama gerekliliğini vurgulamaktadır.

Genel popülasyonda olduğu gibi ileri yaşta kişilerde de sosyodemografik özellikler depresyon ve anksiyete belirtilerinin ortaya çıkmasını etkileyebilir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada [13] olduğu gibi bu çalışmada da 65 yaş üstü kişilerde depresyon sıklığı kadın ve erkeklerde benzer, anksiyete sıklığı kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. Ancak Garcia Portilla ve ark.'nın [22] yaptıkları çalışmada 60 yaş üstü olanlarda depresyon sıklığının kadınlarda %28,5, erkeklerde %14,2, anksiyete sıklığının kadınlarda %2,7, erkeklerde %1,3 olduğunu ve kadınlarda depresyon riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da hem depresyon hem anksiyete belirtisi düzeyleri kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmıştır ancak eşik üstü semptom varlığının sıklığı değerlendirildiğinde depresyon belirtileri açısından bu farklılık tekrar gözlenmemiştir. Değerlendirme yöntemlerine ve örneklemelerin diğer demografik özelliklerine göre depresyon veya anksiyetenin cinsiyetlere göre sıklığı değişim gösteriyor olabilir ancak bu belirtilerin birlikte görülme durumunun oldukça sık olduğu göz önünde bulundurulduğunda her iki cinsiyette de bu belirtilerin varlığının ortaya çıkarılmasının önemi açıktır. Diğer demografik özelliklerle ilişkili olarak da ileri yaştaki kişileri hedefleyen bu çalışmada düşük eğitim ve gelir düzeyinin, kırsal alanda yaşamının depresyon ve anksiyete semptomu sıklığını etkilediği görülmektedir. Hem yetişkinlerde hem de ileri yaşta kişilerde yapılan çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir [17, 19]. Hipotezimizle de uyumlu olarak eğitim düzeyinin düşük olmasının eşik üstü anksiyete semptomları açısından bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hastalık riskiyle karşı karşıya kalındığında eğitim düzeyi veya gelir düzeyi düşük olan, kırsal alanda yaşayan kişiler tehditle baş etme güçlerini daha düşük değerlendirebilirler. COVID-19 bazı yönleriyle belirsizliğin yüksek olduğu bir konuyken bilgiye erişimi kısıtlı olan kişilerde belirsizlik hissi çok

daha fazla yaşanmış olabilir. Bu nedenlerle de günümüzde bilginin temel kaynağı olan internete erişimi ekonomik nedenlerle kısıtlı olan veya erişebilse de kullanma bilgisi kısıtlı olan eğitim düzeyi düşük kişiler anksiyete belirtilerine daha yatkın olabilirler.

İleri yaştaki kişilerde depresyon için risk faktörleri bulunmakla birlikte fiziksel aktivite gibi depresyondan koruyucu faktörler de bulunmaktadır [24]. Bu çalışmanın sonuçlarında %80,7 gibi yüksek bir oranda salgından sonra fiziksel aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir ve hipotezimizle uyumlu olarak depresif belirtilerin fiziksel aktivitede azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Callow ve ark.'nın [25] 1046 ileri yaşta kişi ile yaptıkları çalışmada da bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer şekilde daha çok fiziksel aktivite yapanların depresyon düzeylerinin daha düşük olduğu ancak fiziksel aktivite düzeyi ile anksiyete düzeyi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Depresyon semptomu düzeyi ile haftalık fiziksel aktivite yapılan gün sayısı ve günlük yapılan fiziksel aktivite süresinin de ilişkili olduğu sonucu göz önünde bulundurulduğunda ileri yaştaki kişileri depresyondan korumak için fiziksel aktivitenin önemi ortaya çıkmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar da karantina süreçlerinin fiziksel aktivitede azalmaya yol açtığını ve bu durumun olumsuz psikolojik etkileri olduğunu vurgulamıştır [13, 26, 27]. Fiziksel aktivite ruhsal hastalık riskinde azalma ile ilişkili olduğundan [28] özellikle salgın süreçlerinde ileri yaşta kişilerin ruhsal sağlığını koruyabilmek için fiziksel aktiviteyi azaltacak durumların önüne geçilmeli hatta artırmayı sağlayacak koşullar sağlanmalıdır.

Bu çalışmayı diğer çalışmalardan farklı yapan özellikleri arasında COVID-19 geçiren kişileri de kapsamı, sağlık çalışanı yakını olup olmasının da sorgulanması ve salgının psikolojik etkilerini bu açılarından da değerlendirebilmesi yer almaktadır. Elde edilen sonuçlar kendisi veya yakını COVID-19 geçirenlerle geçirmeyenlerin, kronik hastalığı olanlarla olmayanların depresyon ve anksiyete düzeylerinin benzer olduğunu ancak hipotezimizle uyumsuz olarak ileri yaşta kişilerin sağlık çalışanı yakını olmasının depresyon riski açısından koruyucu olabileceğini göstermektedir. Sağlık çalışanı yakını olan kişilerde bulaş riski daha çok bekleneceği için bu çalışmada sağlık çalışanı yakını olan kişilerde

daha yüksek depresyon ve anksiyete semptom düzeyleri olacağı hipotez edilmiştir. Saptanan bu farklı sonuç sağlık çalışanlarının bulaşa yönelik önlemleri daha katı alması, yakınlarını daha iyi bilgilendirme olanakları olması ve sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırabilmeleri nedenleriyle ilişkili olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda yakını COVID-19 geçiren kişilerde anksiyete düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [29]. Ancak yakını COVID-19 geçirmiş olmasına rağmen yaşamaya devam ediyorsa ileri yaştaki kişilerin bu durumu risk olarak algılaması azalmış olabilir ve bu nedenle de bu kişilerin depresyon ve anksiyete riski yüksek çıkmamış olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında kesitsel tasarımda olması, yüz yüze klinik görüşme yapılmamış olması, salgın öncesi dönemdeki durumlarına göre kişilerin psikolojik belirtilerindeki değişikliğin saptanamamış olması yer almaktadır. Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken verilerin salgının başlangıcından 1 yıl sonra, salgının ülkemizdeki ikinci dalgasının olduğu ve aşılmanın henüz başlamadığı dönemde toplandığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın yapıldığı tarihlerde 65 yaş ve üstü olanlara hafta içi 3-4 saat sokağa çıkma izni mevcuttu ve hafta sonu sokağa çıkma yasakları uygulanıyordu. Sonuçların da bu koşullara göre yorumlanması uygun olacaktır. İleri yaşta kişiler üzerinde salgının etkilerinin daha net belirlenebilmesi için aşılma gibi süreçteki değişiklikleri de değerlendirecek uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Salgın sürecinde ileri yaştaki kişilerin fiziksel sağlığının yanı sıra ruhsal sağlığının korunması da önemlidir. COVID-19 salgınında da ileri yaşta kişilerde depresyon ve anksiyete belirtileri sıklıkla ortaya çıkmaktadır. İleri yaşta kişilerden özellikle kırsal alanda yaşayan, eğitim düzeyi düşük olanların psikolojik durumları daha sık takip edilmelidir ve ileri yaşta kişilerin fiziksel aktivitelerini sürdürmelerini sağlayacak önlemler alınmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Applegate WB, Ouslander JG. COVID-19 Presents high risk to older persons. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:681. <https://doi.org/10.1111/jgs.16426>

2. Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:343-346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
3. Hua W, Xiaofeng L, Zhenqiang B, Jun R, Ban W, Liming L. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020;41:145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
4. Loyola WS, Camillo CA, Torres CV, Probst VS. Effects of an exercise model based on functional circuits in an older population with different levels of social participation. *GeriatrGerontol Int GeriatrGerontol Int* 2018;18:216-223. <https://doi.org/10.1111/ggi.13167>
5. Sepúlveda Loyola W, Ganz F, Maciel RPT, et al. Social participation is associated with better functionality, health status and educational level in elderly women. *Brazilian J Dev* 2020;6:20690-20701. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n4-299>
6. Santini ZI, Nielsen L, Hinrichsen C, et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. *Lancet Public Heal* 2020;5:62-70. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30230-0)
7. Adamson JA, Price GM, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Are older people dying of depression? Findings from the medical research council trial of the assessment and management of older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1128-1132. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53355.x>
8. Canuto A, Weber K, Baertschi M, et al. Anxiety disorders in old age: psychiatric comorbidities, quality of life, and prevalence according to age, gender, and country. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018;26:174-185. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.08.015>
9. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, et al. Diagnosis and treatment of depression in late life: consensus statement update. *JAMA* 1997;278:1186-1190.
10. Kirmizioglu Y, Doğan O, Kuğu N, Akyüz G. Prevalence of anxiety disorders among elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:1026-1033. <https://doi.org/10.1002/gps.2215>
11. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-29>
12. Aydemir O, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale. *Turk PsikDerg* 1997;8:280-287.
13. Yurumez Korkmaz B, Gemci E, Cosarderioglu C, et al. Attitudes of a geriatric population towards risks about COVID-19 pandemic: in the context of anxiety and depression. *Psychogeriatrics* 2021;21:730-737. <https://doi.org/10.1111/psyg.12731>

14. Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:489-496. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.35>
15. Andreas S, Schulz H, Volkert J, et al. Prevalence of mental disorders in elderly people: the European MentDis_ICF65+ study. *Br J Psychiatry* 2017;210:125-131. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.180463>
16. Yaka E, Keskinoglu P, Ucku R, Yener GG, Tunca Z. Prevalence and risk factors of depression among community dwelling elderly. *Arch GerontolGeriatr*2014;59:150-154. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.03.014>
17. Cigiloglu A, Ozturk ZA, Efendioğlu EM. How have older adults reacted to coronavirus disease 2019? *Psychogeriatrics* 2021;21:112-117. <https://doi.org/10.1111/psyg.12639>
18. Santini ZI, Jose PE, York Cornwell E, et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. *Lancet Public Health* 2020;5:62-70. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30230-0)
19. Lei L, Huang X, Zhang S, Yang J, Yang L, Xu M. Comparison of prevalence and associated factors of anxiety and depression among people affected by versus people unaffected by quarantine during the COVID-19 epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit* 2020;26:1-12. <https://doi.org/10.12659/MSM.924609>
20. Douglas H, Georgiou A, Westbrook J. Social participation as an indicator of successful aging: an overview of concepts and their associations with health. *Aust Health Rev* 2017;41:455-462. <https://doi.org/10.1071/AH16038>
21. Tomioka K, Kurumatani N, Hosoi H. Social participation and the prevention of decline in effectance among community-dwelling elderly: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0139065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139065>
22. García Portilla P, de la Fuente Tomás L, Bobes Bascarán T, et al. Are older adults also at higher psychological risk from COVID-19? *Aging Ment Heal* Routledge 2021;25:1297-1304. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1805723>
23. Gooding PA, Hurst A, Johnson J, Tarrier N. Psychological resilience in young and older adults. *Int J GeriatrPsychiatry* 2012;27:262-270. <https://doi.org/10.1002/gps.2712>
24. Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA. Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol* 2002;156:328-334. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf047>
25. Callow DD, Arnold Nedimala NA, Jordan LS, et al. The mental health benefits of physical activity in older adults survive the COVID-19 pandemic. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28:1046-1057. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.06.024>
26. Rogers NT, Waterlow NR, Brindle H, et al. Behavioral change towards reduced intensity physical activity is disproportionately prevalent among adults with serious health issues or self-perception of high risk during the UK COVID-19 lockdown. *Front Public Health* 2020;8:575091. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.575091>
27. Lesser IA, Nienhuis CP. The impact of COVID-19 on physical activity behavior and well-being of Canadians. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:3899. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113899>
28. Teychenne M, White RL, Richards J, Schuch FB, Rosenbaum S, Bennie JA. Do we need physical activity guidelines for mental health : what does the evidence tell us? *Ment Health Phys Act* 2020;18:100315. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2019.100315>
29. Mazza C, Ricci E, Biondi S, et al. A nationwide survey of psychological distress among Italian people during the covid-19 pandemic: Immediate psychological responses and associated factors. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1-14. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093165>

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.02.2021 tarih ve 03 sayılı izin alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

B.Y. ve A.B. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. B.Y. ve A.B. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar bölümündeki verilerin değerlendirmesini B.Y. ve A.B. yapmışlardır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Koronavirüs 19 hastalığı ve kuru göz

COVID-19 and dry eye

Semra Acer

Gönderilme tarihi:28.01.2022

Kabul tarihi:11.02.2022

Öz

Amaç: Koronavirüs 19 (COVID-19) geçiren hastalarda kuru göz varlığının araştırılması.

Gereç ve yöntem: Çalışma prospektif olarak planlandı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine rutin göz muayenesi için başvuran ve son 6 ay içerisinde COVID-19 geçirmiş 27 hastanın 54 gözü ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 30 sağlıklı bireyin 60 gözü çalışmaya dâhil edildi. Tüm olgulara gözyaşı kırılma zamanı (BUT) ve Schirmer 1 (anestezisiz) testi uygulandı.

Bulgular: Ortalama yaş hasta grubunda $30,1\pm 7,7$, kontrol grubunda $29,6\pm 6,2$ idi. COVID-19 geçirilmesi üzerinden geçen zaman ortalama $11,6\pm 7,2$ hafta (min 2-maks 24) idi. BUT değeri hasta grubunda ortalama $11,46\pm 3,96$, kontrol grubunda ise $11,70\pm 3,52$ saniye idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Schirmer testi hasta grubunda ortalama $18,75\pm 7,82$, kontrol grubunda ise $17,31\pm 6,23$ mm idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Covid grubunda rastlanan oküler bulgular gözde sulanma ve kızarıklık (%11) ve peribulber ağrı (%7) idi.

Sonuç: COVID-19 geçirmiş bireylerin gözyaşı testlerinin normal bireylerden farklı olmadığı görüldü. COVID-19'un kuru göze neden olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: COVID-19, kuru göz, post-covid sendrom.

Acer S. Koronavirüs 19 hastalığı ve kuru göz. Pam Tıp Derg 2022;15:355-360.

Abstract

Purpose: To evaluate the dry eye in patients with Corona virus 19 disease (COVID-19).

Materials and methods: In this prospective study 54 eyes of 27 patients who had COVID-19 within last 6 months and 60 eyes of 30 age and sex matched healthy controls were included. After the eye examination the tear film break-up time (BUT) and Schirmer 1 test (without anesthesia) was performed in all subjects.

Results: The mean age was 30.1 ± 7.7 in study group and 29.6 ± 6.2 in controls. The mean time after recovery of COVID-19 was 11.6 ± 7.2 weeks (min 2-max 24). The mean BUT value was 11.46 ± 3.96 seconds in the study grup and 11.70 ± 3.52 seconds in controls and the difference between two groups was not statically significant ($p>0.05$). The mean Schirmer 1 test value was 18.75 ± 7.82 mm in the study group and 17.31 ± 6.23 mm in controls and the difference between two groups was not statically significant ($p>0.05$). There was no ocular findings other than epiphora and hyperaemia (11%) and periocular pain (7%) in COVID-19 group.

Conclusions: There was no difference in dry eye tests between COVID-19 patients and healthy subjects. COVID-19 may not cause dry eye in patients.

Key words: COVID-19, dry eye, post-covid syndrome.

Acer S. COVID-19 and dry eye. Pam Med J 2022;15:355-360.

Giriş

Koronavirüs 19 hastalığı (COVID-19) esas olarak solunum yollarını tutan enfeksiyöz bir hastalıktır. Enfeksiyona neden olan ajan, SARS-CoV-2, koronavirüs ailesine ait zarflı bir RNA virüsüdür. Koronavirüsler insanda geçmiş yıllarda hafif şiddette enfeksiyonlara neden olurken son 2 dekatta SARS-CoV ve MERS-CoV ciddi ve mortalitesi yüksek solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmuşlardır [1, 2]. COVID-19 Mart 2020'de dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak kabul edilmiş ve yüksek bulaş oranı ile 5 milyona yakın insanın ölümüne ve ciddi ekonomik kayıplara neden olmuştur [1-3]. Hastalığın başlıca semptomları yüksek ateş, öksürük, solunum güçlüğü, güçsüzlük, miyalji ve diyaredir. Mortalite oranı yaklaşık %2 civarında olup en sık karşılaşılan mortalite nedenleri solunum güçlüğü ve kardiyovasküler sorunlardır [1, 2].

COVID-19 hastalarında göz ile ilgili sorunların varlığı farklı çalışmalarda %5-10 arasındadır [4-8]. Literatürde COVID-19 hastalarında başta sulanma ve kızarıklık olmak üzere, konjunktivit, 3. Sinir felci, oftalmik ve retinal arter oklüzyonu bildirilmiştir [5, 9-16].

Hastalık atlatıldıktan sonra bazı hastalarda COVID benzeri semptomlar devam etmiş ve bu durum Persistan Post-Covid Sendromu (PPCS) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 enfeksiyonuna karşı verilen anormal ve abartılı immün yanıt sonucu ortaya çıktığı düşünülen bu bulguların COVID-19 geçiren bireylerde hayat kalitesini olumsuz etkilediği görülmüştür [17, 18].

Göz kuruluğu gözyaşı film tabakasının bozulduğu, yanma, batma, kızarıklık, bulanık görme gibi semptomların eşlik ettiği bir oküler yüzey hastalığıdır. Gözyaşı filminde instabilite, hiperosmolarite, oküler yüzeyde inflamasyon ve nörosensoryel değişiklikler kuru göze neden olabilirler [19, 20]. COVID-19'un oküler yüzey, gözyaşı film stabilitesi ve sentezi üzerinde etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı COVID-19 geçiren hastalarda kuru göz varlığının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Çalışma prospektif olarak planlandı. Sağlık Bakanlığı izni ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar

Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışma Helsinki deklarasyonunda yer alan etik prensiplere uyularak yapıldı. Çalışmaya 2021 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine rutin göz muayenesi için başvuran ve son 6 ay içerisinde COVID-19 geçirmiş 27 hastanın 54 gözü ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 30 sağlıklı bireyin 60 gözü dâhil edildi. Çalışmaya kuru göze neden olabilecek oküler yüzey sorunları olan hastalar, gözyaşı sentezini etkileyebilecek oküler veya sistemik hastalığı olan hastalar ve gözyaşı üretimine etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar ile günlük 5 saatten uzun bilgisayar ve benzeri dijital cihaz kullanımı olan hastalar dahil edilmedi.

Gözyaşı kırılma zamanı hastalara %2'lik fluorescein boyanın alt fornikse damlatılmasının ardından biyomikroskop mavi ışığı altında hastanın gözünü bir kere tam kırpması istendikten sonra ilk boyasız nokta görülünceye kadar geçen zaman olarak değerlendirildi.

Ardından tüm hastalara Schirmer 1 testi uygulandı. Hastalara filtre kağıdı korneaya temas etmeksizin alt göz kapağının 1/3 dış kısmına yerleştirildi. Hastalara test süresi boyunca gözlerini açmamaları söylendi. 5 dakika sonunda gözyaşı ile ıslanan kısım mm olarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS statistical software 21.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD ve kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar independent samples t test kullanılarak yapıldı. $P<0,05$ değeri için istatistiksel sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Ortalama yaş hasta grubunda $30,1\pm 7,7$, kontrol grubunda $29,6\pm 6,2$ idi. COVID-19 geçirilmesi üzerinden geçen zaman ortalama $11,6\pm 7,2$ hafta (min 2-maks 24) idi. BUT değeri hasta grubunda ortalama $11,46\pm 3,96$ saniye, kontrol grubunda ise $11,70\pm 3,52$ saniye idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Schirmer testi hasta grubunda ortalama $18,75\pm 7,82$ mm, kontrol grubunda ise $17,31\pm 6,23$ mm idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hasta grubu tat veya koku kaybı olanlar ve

olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. COVID-19 grubunda 13 hastada tat ve/veya koku kaybı varken 14 hastada kayıp yoktu. Bu iki alt grup arasında BUT ve Schirmer testinin sonuçları kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Hasta grubunda COVID-19'a eşlik etmiş herhangi bir göz bulgusu olup olmadığı sorgulandığında 3 hasta akut dönemde birkaç gün süren gözde kızarıklık ve sulanmadan (%11), 2 hasta hastalık geçtikten sonra da devam eden tam tarif edemedikleri göz küresi çevresinde ağrıdan şikâyet etti (%7). Hiçbir hasta hastalık döneminde bir oftalmolog tarafından muayene edilmemişti ve tanı konmuş bir konjunktivit öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirinde görsel bir şikâyete rastlanmadı.

Tartışma

Koronavirüsler insan ve hayvanlarda enfeksiyona neden olan geniş bir virüs ailesidir. Genellikle geçmişte hafif mevsimsel gribal enfeksiyonlar şeklinde izlenirken 2002 yılında SARS-CoV ve 2012 yılında MERS-CoV ve son 2 yılda SARS-CoV-2 ciddi üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmuşlardır. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2, en sık ACE-2 ve TMPRSS2 reseptörlerine bağlanarak insanda hastalığa neden olur. Solunum yollarında virüsün bağlandığı reseptörlere sıklıkla rastlanması nedeniyle solunum yolu en sık giriş yoludur [1, 2]. ACE-2 reseptörleri konjunktiva epitel ve fibroblastları yanında kornea epitelinde de bulunur. Teorik olarak virüs bu reseptörlere bağlanarak oküler yüzeyde enfeksiyona neden olabilir. Ancak virüsün oküler tutulumu sık değildir. Bunun nedenleri arasında oküler yüzeyde ACE-2 reseptörlerinin solunum yolları veya kalp hücrelerine göre çok daha az sayıda bulunması, gözyaşında bulunan laktoferrinin virüsün bağlanmasını zorlaştırması, virüsün spike protein için kullandığı furin proteinin oküler yüzeyde bulunmaması ve bağlanması için gerekli diğer reseptör olan TMPRSS2'in oküler yüzeyde değil yüzeyin altında bulunması sayılabilir [4, 5]. Bu nedenlerle virüsün konjunktiva yoluyla vücuda girmesi veya oküler yüzeyde enfeksiyon yapması sık değildir. Yüksek bulaş riskinden dolayı akut dönemde ayrıntılı göz muayenesi yapılamaması nedeniyle COVID-19'un göz tutulumu hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Literatürde hastaların yaklaşık %5-10'unda oküler bulgular mevcuttur. En sık belirtilen şikâyetler gözde kızarıklık,

sulanma, kaşıntı, yabancı cisim hissi, ışığa karşı hassasiyet ve daha az sıklıkla görme bulanıklığı şeklindedir [4-8]. Hastalığın konjunktivite neden olduğu görülmüş ve konjunktivit hastalığın başlangıç bulgusu olabileceğini belirtmiştir [7]. Gözde sulanma, kızarıklık, akıntı gibi konjunktivit bulguları olan ancak hastalığa ait başka semptomları olmayan olgularda oküler sıvıların virüs yönünden incelenmesi yüksek bulaş riskinden dolayı tartışmalıdır. Ayrıca oküler sıvılardan virüsün izolasyonu güç olup literatürde virüsün izole edildiği konjunktivit olguları oldukça azdır [4, 7, 8, 21]. Bu olgularda çoğunlukla konjunktivit süresinin 10 günü geçmediği ve tablonun sekelsiz olarak iyileştiği bildirilmiştir. Konjunktivit hastalığın başında görülebileceği gibi hastalığın ilerleyen döneminde de izlenebilir. Literatürde bir olguda hastalığın 13. gününde konjunktivit bulgularının ortaya çıktığı ve konjunktiva örneklerinden virüsün izole edildiği bildirilmiştir [22]. Konjunktivit geçiren hastalarda COVID-19'un daha ciddi seyirli olduğu, göz tutulumu olmayan hastalara göre lökosit sayıları ve serum CRP ve laktoferrin düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [5, 23]. Maymunlar üzerinde yapılan bir hayvan deneyinde direkt olarak trakea, mide veya konjunktiva yoluyla virüs inoküle edilmiş ve serumda virüse karşı en yüksek seviyede antikora konjunktival yolla virüs verilen kobaylarda rastlanılmıştır [24]. Bu bilgiler ışığında oküler yüzeyin virüs vücuda girmesi için bir giriş yolu olabileceği gibi hastalığın seyri sırasında sekonder olarak tutulabileceği söylenebilir. Virüse bağlı diğer oküler tutulumlar ise nadiren izlenmiştir. Literatürde üçüncü sinir felci ve buna bağlı diplopi [9, 10], oftalmik arter oklüzyonu [11], retinal arter ve ven oklüzyonu [12-16], retina iç tabakalarında optik koherens tomografi ile saptanan hiperreflektif lezyonlar, atılmış pamuk görünümü (cotton-wool spotlar) ve mikrohemorajiler bildirilmiştir [25]. Virüsün hiperkoagulopatiye eğilimi artırdığı ve tromboemboliye bağlı komplikasyonlar ile birçok hastanın kaybedildiği bilinmektedir [26, 27]. Bu nedenle oldukça ince olan oküler damarlarda da tıkanıklık görülebilir. Özellikle arter oklüzyonları tedavi edilse bile kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilir ancak bu komplikasyonlar literatürde sık değildir.

Akut COVID-19 geçiren bireylerde hastalık atlatıldıktan haftalar hatta aylar sonra bir takım bulgular izlenebilmektedir. Şiddeti kişiden kişiye

değişen bu bulgular hastalığın akut evresindeki bulgulardan farklı da olabilmektedir. PPCS olarak nitelendirilen bu durumda egzersiz ile tetiklenen solunum güçlüğü, kuru öksürük gibi pulmoner sorunlar, önceden var olan kardiyak hastalıkların alevlenmesi veya kötüleşmesi, depresyon, anksiyete, psikoz, konsantrasyon güçlüğü gibi nörolojik veya psikiyatrik sorunlar bildirilmiştir [17, 18]. Nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte COVID-19 enfeksiyonuna karşı verilen anormal immün yanıt, enfeksiyonun kendisinin veya yoğun bakım şartlarının neden olduğu travma suçlanmaktadır. Bunun yanında halk arasında hastalığın önemli bir belirteci olarak kabul edilen tat ve koku alma duyusu kaybının yeniden kazanılması için geçen süreler hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Tat duyusunun daha erken geri döndüğü, koku duyusunun kısmi veya tam düzelmesinin ise ortalama dört ayı bulduğu görülmüştür [28, 29]. Hatta koku duyusu kaybının 1 yıla kadar uzadığı da bildirilmiştir [30].

Kuru göz gözyaşı film tabakasının bozulduğu multifaktöriyel bir oküler yüzey hastalığıdır. Yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. Hastalarda en sık şikâyetler yanma, batma, kızarıklık ve gözde yabancı cisim hissidir. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye değişmekle birlikte özellikle çalışan aktif bireylerde yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı osmolaritesi ve rose bengal gibi bazı boya testleri kuru göz değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir. Bu testlerden schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı çabuk, ucuz ve zahmetsiz olması nedeniyle sıkça tercih edilmektedir. Kuru göz etyolojisinde; gözyaşı filmi instabilitesi, hiperosmolarite, oküler yüzey inflamasyon ve hasarı, nörosensoryel değişiklikler önemli rol oynar [19]. Günümüzde kuru gözün etyopatogenezinde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğu görülmüş ve tedavide antiinflamatuvar ajanlar daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır [19]. COVID-19 enfeksiyonu hem oküler yüzeyde inflamasyona neden olarak hem de nörosensoryel değişikliklere neden olarak kuru göze neden olabilir. Koku ve tat kaybı olan hastalarda mevcut olan nörosensoryel etkilenimin benzer şekilde oküler yüzeyi de etkileyebileceğini düşünerek bu hastaları ayrıca değerlendirdik ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık. Literatürde COVID-19'a bağlı nöral etkilenmelerin genellikle geçici

olduğu izlenmiştir. Koku duyusu kaybı görülen hastalarda kaybın nöral bir hasardan çok akut inflamasyonun tetiklediği olfaktör etkilenme olduğu görülmüş, vakaların hemen tamamının iyileşmesi de nöral hasar oluşmadığını desteklemiştir. Ayrıca virüsün nöral tutulum yaptığı ve 3. sinir felci ve diplopi ile gelen 2 olgudan biri kaybedilmiş ancak diğer olguda tam düzelme olduğu görülmüştür [9, 10].

Akut dönemde virüs ACE-2 reseptörlerine bağlanarak oküler yüzeyde inflamasyona neden olabilir. Hastalığın akut döneminde oküler yüzeyde oluşabilecek değişikliklerin daha şiddetli olması muhtemeldir. Akut dönemde göz tutulumu olan COVID-19 olgularındaki bulgular kuru göz bulgularına oldukça benzerdir. Biz çalışmamızda hastalığın uzun dönemde kuru göze neden olup olmadığını araştırdık. İki grup arasında klinik olarak anlamlı fark bulunmaması COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönemde kuru göze neden olmadığını göstermiştir. Tat veya koku kaybı nörosensoryel etkilenimi işaret ettiğinden duyu kaybı olan hastaları olmayanlar ile kıyasladığımızda yine arada anlamlı bir farklılık görülmedi. Kendi klinik tecrübemizde COVID-19 geçirmiş hastalarda oküler şikâyetler oldukça seyrekti. Serimizde hastalığın akut döneminde 3 hastamız gözde kızarıklık ve sulanmadan (%11), 2 hastamız ise uzun süre devam eden tam tarif edemedikleri göz küresi çevresinde ağrıdan şikâyet etti (%7). Hiçbir hastada görsel bir şikâyete rastlanmadı. Bildiğimiz kadarı ile COVID-19 geçirmiş bireylerde gözyaşı testleri daha önce yapılmamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemesi COVID-19'un uzun dönemde kuru göze neden olmadığını göstermiştir. Göz kuruluğu etyolojisinde ileri yaş, eşlik eden sistemik hastalıklar, kronik ilaç kullanımı gibi birçok neden suçlanmaktadır. Dışlama kriterlerinin çokluğundan dolayı çalışmamızı küçük bir grupta yapmak zorunda kaldık. Daha geniş hasta gruplarında değerlendirme yapmak daha güvenilir veriler sağlamak için uygun olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus

- (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 3. WHO Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update, October 2021. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/>. Accessed October 11, 2021
 4. Willcox MD, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom* 2020;103:418-424. <https://doi.org/10.1111/cxo.13088>
 5. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:575-578. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
 6. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:391-395. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
 7. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the ocular surface: a review of transmission and manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:726-734. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1772313>
 8. Chen L, Deng C, Chen X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2020;98:951-959. <https://doi.org/10.1111/aos.14472>
 9. Wei H, Yin H, Huang M, Guo Z. The 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of oculomotor nerve palsy: a case study. *J Neurol* 2020;267:1550-1553. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09773-9>
 10. Belghmaidi S, Nassih H, Boutgayout S, et al. Third cranial nerve palsy presenting with unilateral diplopia and strabismus in a 24-year-old woman with COVID-19. *Am J Case Rep* 2020;21:e925897. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925897>
 11. Dumitrascu OM, Volod O, Bose S, Wang Y, Biousse V, Lyden PD. Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104982. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982>
 12. Walinjkar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2572-2574. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2575_20
 13. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E, Eandi CM. Case report: central retinal artery occlusion in a COVID-19 patient. *Front Pharmacol* 2020;11:588384. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.588384>
 14. Ucar F, Cetinkaya S. Central retinal artery occlusion in a patient who contracted COVID-19 and review of similar cases. *BMJ Case Rep* 2021;14:e244181. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244181>
 15. Bapaye MM, Nair AG, Bapaye CM, Bapaye MM, Shukla JJ. Simultaneous bilateral central retinal artery occlusion following COVID-19 infection. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:671-674. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1891262>
 16. Been Sayeed SKJ, Chandra Das S, Mahmud R, Moniruzzaman M, Rahman MM. Acute ischemic stroke with central retinal artery occlusion as a rare presentation of COVID-19 disease. *Cureus* 2021;13:e17469. <https://doi.org/10.7759/cureus.17469>
 17. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021:1-9. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
 18. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 19. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-574. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001>
 20. Wang MTM, Muntz A, Lim J, et al. Ageing and the natural history of dry eye disease: a prospective registry-based cross-sectional study. *Ocul Surf* 2020;18:736-741. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.07.003>
 21. Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>
 22. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol* 2020;104:748-751. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
 23. Lin L, Li TS. Interpretation of "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection by the National Health Commission (Trial Version 5)". *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020;100:e001. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.0001>
 24. Deng W, Bao L, Gao H, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun* 2020;11:4400. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>
 25. Bertoli F, Veritti D, Danese C, et al. Ocular findings in COVID-19 patients: a review of direct manifestations and indirect effects on the eye. *J Ophthalmol* 2020;2020:4827304. <https://doi.org/10.1155/2020/4827304>

26. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, venous thromboembolism, and anticoagulation in patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020;40:1130-1151. <https://doi.org/10.1002/phar.2465>
27. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2021;16:137-149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
28. Foster KJ, Jauregui E, Tajudeen B, Bishehsari F, Mahdavinia M. Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:481-483. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.023>
29. Talavera B, García Azorín D, Martínez Pías E, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci* 2020;419:117163. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117163>
30. Renaud M, Thibault C, Le Normand F, et al. Clinical outcomes for patients with anosmia 1 year after COVID-19 diagnosis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2115352. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15352>

Etik kurul onayı: Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.11.2021 tarih ve 310 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Nonsurgical treatment of intussusception in pediatric patient

Pediatric hastada invajinasyonun ameliyatsız tedavisi

İncinur Genişol, Osman Uzunlu

Gönderilme tarihi:14.08.2021

Kabul tarihi:29.10.2021

Abstract

Purpose: In this study, to show that the pre-diagnosis of intussusception should be kept in mind if there is a suspicious appearance in the abdominal X-ray in pediatric patients with intermittent abdominal pain or discomfort in the form of colic, even though there is no rectal bleeding and bile vomiting.

Material and methods: In this retrospective, single-center, cross-sectional descriptive study, we examined the records of 33 patients who were followed up due to intussusception between the ages of 0-18 at Pamukkale University Faculty of Medicine Pediatric Surgery Clinic between September 2017 and September 2020.

Patients were evaluated in terms of demographic data, hospital admission times, data on imaging methods, pneumatic reduction and surgery.

Results: The average age was 37.4 ± 18.8 months. The time from the onset of the patients' complaints to admission to the hospital was 57.3 ± 66.1 hours. 10 patients had ileus findings on abdominal radiography. 30 patients had the image of a champagne glass, typical of intussusception. Ultrasonography showed mesentery lymphadenopathy in 20 patients, and leading point in 3 patients. Ultrasonography of 1 patient was normal, but when the abdominal radiography of this patient was evaluated, there was a suspicion for intussusception. When this patient was evaluated under fluoroscopy and pneumatic reduction was performed. 3 patients who had leading point. Meckel's diverticulum was detected in 1 of 3 patients, Burkitt's lymphoma in 1, and neurofibroma in 1.

Conclusion: Pneumatic reduction is more preferred as it is a method that the surgeon can do in the operating room, under fluoroscopy and alone. Another advantage of trying pneumatic reduction under fluoroscopy in the operating room is to try the nonoperative technique in a controlled manner in patients with ileus findings and late arrivals.

Key words: Intussusception, invagination, vomiting, rectal bleeding, colic pain.

Genişol I, Uzunlu O. Nonsurgical treatment of intussusception in pediatric patient. Pam Med J 2022;15:361-366.

Öz

Amaç: Bu çalışmada rektal kanaması ve safralı kusması olmasa da aralıklı ve kolik şeklinde karın ağrısı ile başvuran çocuk hastalarda karın grafisinde şüpheli bir görüntü varsa invajinasyon ön tanısının akılda tutulması gerektiğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli, kesitsel tanımlayıcı çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde Eylül 2017-Eylül 2020 tarihleri arasında 0-18 yaş arasında invajinasyon nedeniyle takip edilen 33 hastanın kayıtları incelenmiştir.

Hastalar demografik veriler, hastaneye yatış süreleri, görüntüleme yöntemleri, pnömotik redüksiyon ve cerrahiye ilişkin veriler açısından değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaş $37,4\pm 18,8$ aydı. Hastaların şikâyetlerinin başlamasından hastaneye başvurularına kadar geçen süre $57,3\pm 66,1$ saattir. 10 hastada karın grafisinde ileus bulguları vardı. 30 hastada tipik invajinasyon bulgusu olan bir şampanya kadehi görüntüsü vardı. Ultrasonografi 20 hastada mezenter lenfadenopati ve 3 hastada "leading point" mevcuttu. 1 hastanın ultrasonografisi normaldi ancak bu hastanın karın grafisi değerlendirildiğinde invajinasyon şüphesi vardı. Bu hasta floroskopi altında değerlendirildiğinde pnömotik redüksiyon yapıldı. "Leading point" olan 3 hastanın 1'inde Meckel divertikülü, 1'inde Burkitt lenfoma ve 1'inde nörofibrom eksize edildi.

Sonuç: Pnömotik redüksiyon cerrahin ameliyathanede, floroskopi altında ve tek başına yapabileceği bir yöntem olduğu için daha çok tercih edilmektedir. Ameliyathanede floroskopi altında pnömotik redüksiyon denenmesinin bir diğer avantajı da ileus bulguları olan ve geç gelen hastalarda ameliyatsız tekniği kontrollü bir şekilde denemektir.

Anahtar kelimeler: İnvajinasyon, çilek jölesi dışkı, safralı kusma, rektal kanama, kolik ağrısı.

Genişol İ, Uzunlu O. Pediatric hastada invajinasyonun ameliyatsız tedavisi. Pam Tıp Derg 2022;15:361-366.

İncinur Genişol, M.D. Pamukkale University Medical School, Pediatric Surgery, Denizli, Turkey, e-mail: incinurgenisol@msn.com (https://orcid.org/0000-0003-3843-5942) (Corresponding Author)

Osman Uzunlu, M.D. Pamukkale University Medical School, Pediatric Surgery, Denizli, Turkey, e-mail: osmanuzunlu@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9031-0373)

Introduction

Intussusception is one of the most common causes of intestinal obstruction in children under 2 years of age, especially between 3-9 months [1]. Occurs with a frequency of 1.5-4/1000 [2]. First described by Barbette in 1674 [3]. It may occur secondary to the "leading point" or idiopathic. The most common pathological leading point cause is Meckel's diverticulum [4, 5]. Early diagnosis in intussusception can reduce the risk of adverse outcomes and increase the chance of successful reduction without bowel resection. However, symptoms are often not specific for the child age group [6]. A patient with a history of restlessness, bloody diarrhea like strawberry jelly, bilious vomiting, intermittent colic abdominal pain, a palpable mass in the abdomen on physical examination, is diagnosed with abdominal radiography and ultrasonography [7]. Non-surgical reduction methods have been used in the treatment of intussusception for a long time [8]. Non-surgical reduction methods are preferred if there is no long history, perforated bowel segment and leading point in ultrasonography [9]. Water soluble contrast agent [10], saline [11], ve barium [12] are also used for reduction. Pneumatic reduction is the more preferred method because it is clean, fast and has a high success rate and less morbidity [13-15].

Our aim in this study is to show that the pre-diagnosis of intussusception should be kept in mind if there is a suspicious appearance in the abdominal radiography in pediatric patients who present with the complaint of colic abdominal pain or discomfort even though there is no rectal bleeding and bile vomiting, even if the abdominal ultrasonography is normal.

Material and method

In this retrospective, single-center, cross-sectional descriptive study, we examined the records of 33 patients who were followed up due to intussusception between the ages of 0-18 at Pamukkale University Medical Faculty Pediatric Surgery Clinic between September 2017 and September 2020.

We evaluated the patients according to age, gender, blood values, time of admission to the hospital, abdominal radiography and abdominal ultrasonography findings, intestinal segment with intussusception, whether pneumatic

reduction was performed, surgical reasons, postoperative pathology results, and whether there was re-invagination.

Under fluoroscopy for pneumatic reduction, 22 fr urinary catheters are advanced rectally, the balloon is inflated with 30 cc saline, air is given to a pressure of 60-80 mmHg and the abdominal pressure does not exceed 100 mmHg, and it is followed whether the invaginated segment is opened and whether there will be perforation. The reduction was done in a controlled manner. If the first pneumatic reduction is unsuccessful, we try again pneumatic reduction after 40 minutes.

Patients who underwent surgery were first evaluated laparoscopically and switched to laparotomy if manual reduction was not available and the leading point was present.

This study started after obtaining ethics approval from the Ministry of Health of Turkish Republic, Pamukkale University Local Ethics Committee.

Statistical analysis

In our study, we used the Windows SPSS 23.0 statistics program. Values are given as weighted mean \pm standard deviation. The significance between two independent groups was evaluated by the Independent Samples T test and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

The average age of 33 patients who applied for intussusception was 37.4 ± 18.8 months, 21 (63.6%) were male, 12 (36.4%) were female patients. No significant difference was found between the ages of the female and male patients at the time of admission ($p = 0.09$). The mean age of male patients was 41.1 ± 20.6 months, and the mean age of female patients was 30.8 ± 13.5 months. The mean weight of the patients was 12.2 ± 3.6 kilograms. A significant difference was found between the weight at the time of admission between the female and male patients ($p = 0.02$).

Hemogram, biochemistry and C reactive protein values were studied in all patients at admission. Leukocyte was $11963 \pm 4899/\text{mm}^3$ (range: 4000-25560/ mm^3), C reactive protein was 3.0 ± 3.5 mg/L (range: 0.2-19.4 mg/L). There was no significant difference in leukocyte values

between male and female patients ($p=0.1$). There was a significant difference between male and female patients in terms of C reactive protein values ($p=0.04$).

The time between the onset of the complaints of the patients and their admission to the hospital was 57.3 ± 66.1 hours (range: 6 hours to 15 days). Vomiting in 19 (57.6%) patients at admission, colic abdominal pain in 31 (93.9) patients, rectal bleeding in 7 (21.2%) patients, abdominal distension in 13 (39.4%) patients, diarrhea in 15 (45.5%) patients, 28 (84.8%) The patient had dehydration and 4 (12.1%) patients had signs of peritonitis.

Abdominal radiography and abdominal ultrasonography were requested from all patients. There are ileus findings in 10 (30.3%) patients on direct abdominal radiography. 30 (90.9%) patients had a typical champagne glass appearance on abdominal X-ray (Figure 1). Twenty of the 33 patients had mesenteric lymphadenopathy on abdominal ultrasonography. The mean size of intraabdominal mesenteric lymphadenopathies was 7.2 ± 4.0 millimeters. In the ultrasonography of 17 patients, there was free fluid inside the abdomen. Only 3 patients had leading point in intussusception.



Figure 1. Image of champagne glass seen in intussusception in the middle of the abdomen (Two radiopaque objects, clothing accessory in

the right lower and middle quadrant)

In ultrasonography, 18 (54.5%) of 33 patients had ileocecal, 8 (24.2%) ileoileal, 1 (3%) ileocolic, 5 (15.2%) had colocolic intussusception. Ultrasonographic evaluation of 1 patient was normal. Because of the suspicion of intussusception in the abdominal radiography, no invaginated segment was detected in his ultrasonography, and this patient underwent pneumatic reduction to the 4-centimeter invaginated segment extending from the right lower quadrant to the left upper quadrant under fluoroscopy.

All of the patients were admitted to the pediatric surgery service and intravenous fluid was started for all of them. Clinic and history were evaluated rapidly and a decision was made in terms of pneumatic reduction, laparoscopy and laparotomy. Pneumatic reduction was performed in 26 patients 5.7 ± 7.6 hours after hospitalization. Classically, pneumatic reduction was performed in all patients with the same protocol. Pneumatic reduction was not performed in 7 patients. Laparotomy was performed in 3 of 7 patients who did not have pneumatic reduction after laparoscopic examination. 4 patients had spontaneous reduction.

Laparoscopic examination was performed when ileoileal intussusception was detected in ultrasonography of a 48-month-old male patient who admitted to the hospital 48 hours after the onset of symptoms. Manual reduction was performed. Leading point was present (Figure 2). Ileal resection and anastomosis was performed. When the pathology result was Burkitt's lymphoma, he was taken to oncology follow-up. Meckel resection and ileal resection anastomosis was performed in a 12-month-old female patient, who was admitted 48 hours after the onset of symptoms and whose ultrasound revealed colocolic intussusception and was the leading point. The third patient was a 59-month-old male patient who admitted to our hospital 15 days after the onset of his complaints. He had ileoileal intussusception in ultrasonography. Laparotomy was applied to the patient, manual reduction and jejunal resection and anastomosis was performed (Figure 3). When his pathology was compatible with neurofibroma, he was taken to oncology follow-up.

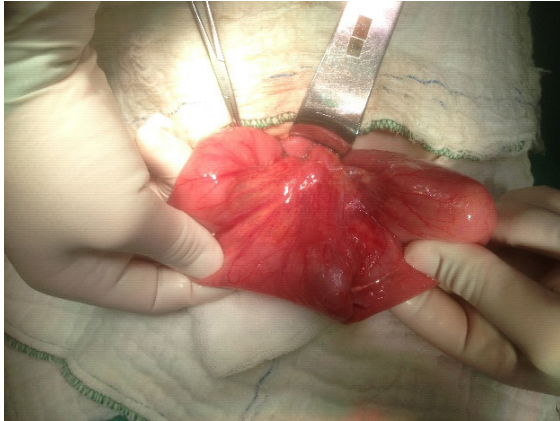


Figure 2. The image of the patient with Burkitt's lymphoma in the ileum during the operation



Figure 3. The image of the patient with neurofibroma detected in the jejunum at the time of operation

The patients were followed up with intravenous fluid support, analgesic and antibiotherapy in the pediatric surgery service after pneumatic reduction. Physical examination was performed intermittently. He was followed up for vomiting and bloody diarrhea. Two patients were reinvaginated. The first patient was reinvaginated 1 hour after the reduction, the second patient 2 months after the reduction, and two patients underwent pneumatic reduction again.

Discussion

Intussusception is the most common cause of acute abdomen after acute appendicitis in the childhood age group. Classical triad; colic abdominal pain, bile vomiting, and strawberry jelly stool [16]. The male / female ratio in publications is shown as 3/2 [2]. In our series, the ratio was found to be 1.7/1. In the literature, it is stated that intussusception is most common

between 6-24 months [4, 17]. In our series, unlike the literature, we found the frequency of patients between 6-24 months to be 33.3%. Intussusceptions are most common as ileocecal (80%) [4]. In our series, we found the most frequent intussusception in the ileocecal region with a rate of 54.5%.

Surgeon is also exposed to radiation in every method under fluoroscopy that we use as a noninvasive non-surgical method for our patients [18]. For this reason, many surgeons prefer hydrostatic reduction with ultrasonography [19]. In our series, ultrasonography is performed before and after reduction under fluoroscopy. In other words, since we do the control with ultrasonography, it may be a preference to perform the whole procedure as hydrostatic reduction with ultrasonography.

The reduction rate is very low with pneumatic reduction in cases with symptoms over 48 hours [20]. In our series, surgery was preferred in 3 patients because of the leading point in ultrasonography, symptoms for more than 48 hours and signs of peritonitis on physical examination. Leading point is present in 1.5-12% of childhood intussusceptions [21]. In our series, 3 (9%) patients had leading point. As the leading point, Meckel's diverticulum is the most common. One of our cases was Meckel's diverticulum, but the other two were Burkitt's lymphoma and neurofibroma.

Some authors in the United States argue that direct radiography is not necessary for the diagnosis of intussusception [3, 6]. However, in our study, although the ultrasonography of one patient was normal, direct radiography was suspected and intussusception was considered and pneumatic reduction was performed. Classically, we perform direct radiography on all patients with abdominal pain. It enables us to make diagnoses such as intussusception, ileus, and perforation very quickly, and it is objective rather than subjective like ultrasonography in terms of comparison with other radiographs in the patient's follow-up.

There were many limitations in our study. We could not compare surgery with nonsurgical technique because the less invasive and non-surgical technique is our first choice. We did not compare non-surgical reduction methods within themselves, because we only perform

pneumatic reduction in our clinic. We are not the only hospital in our city and region, so the number of patients who apply is limited.

In conclusion, non-surgical methods are the first choice for intussusception. Although the rate of diagnosis of ultrasonography is 100% in the literature, it should be kept in mind that there may be findings in direct abdominal radiography in clinical suspicion and should be evaluated together with history and physical examination and attention should be paid. Although it is stated in the literature that pneumatic reduction is not applied in patients with ileus, we tried reduction and our success rate is 100%. Our success rate in patients who come to the hospital after 48 hours is good, contrary to the literature. For this reason, we recommend that pneumatic reduction be performed in the operating room and under fluoroscopy in a controlled manner by the surgeon. Hydrostatic reduction, like pneumatic reduction, can be preferred so that the patient and surgeon are exposed to less radiation. However, we prefer pneumatic reduction because the radiologist should also intervene in the patient urgently at the same time as the surgeon, and the surgeon can perform pneumatic reduction in the operating room with fluoroscopy, and surgery can be performed immediately in case of perforation or if the intussusception is not reduced.

Conflict of interest: All the authors approved the final version to be published; all authors agreed to all aspects of the work.

References

1. Ein SH, Stephens CA. Intussusception: 354 cases in 10 years. *Journal of Pediatric Surgery* 1971;6:16-27. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(71\)90663-4](https://doi.org/10.1016/0022-3468(71)90663-4)
2. Munir A, Falah SQ, Waheed D. Surgical management of childhood intussusception and its outcome in DHQ Teaching Hospital, DI Khan. *JGJoMS* 2012;10:2.
3. Grosfeld JL. Intussusception then and now: a historical vignette. *J Am Coll Surg* 2005;201:830-833.
4. Digant SM, Rucha S, Eke D. Ultrasound guided reduction of an ileocolic intussusception by a hydrostatic method by using normal saline enema in paediatric patients: a study of 30 cases. *JCDR* 2012;6:1722-1725. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4315.2650>
5. Stringer M, Pabló S, Brereton RJ. Paediatric intussusception. *Br J Surg* 1992;79:867-876. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800790906>
6. Samad L, Marven S, El Bashir H, et al. Prospective surveillance study of the management of intussusception in UK and Irish infants. *British Journal of Surgery* 2012;99:411-415. <https://doi.org/10.1002/bjs.7821>
7. Henderson AA, Anupindi SA, Servaes S, et al. Comparison of 2-view abdominal radiographs with ultrasound in children with suspected intussusception. *Pediatric Emergency Care* 2013;29:145-150. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182808af7>
8. Farr CE. The reduction of colonic intussusception by air inflation. *Ann Surg* 1926;84:588-590.
9. Ein SH, Palder SB, Alton DJ, Daneman A. Intussusception: toward less surgery? *Journal of Pediatric Surgery* 1994;29:433-435. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90586-x](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90586-x)
10. Sargent MA, Wilson BPM. Are hydrostatic and pneumatic methods of intussusception reduction comparable? *Pediatric Radiology* 1991;21:346-349. <https://doi.org/10.1007/BF02011483>
11. Bai YZ, Qu RB, Wang GD, et al. Ultrasound-guided hydrostatic reduction of intussusceptions by saline enema: a review of 5218 cases in 17 years. *AJR* 2006;192:273-275. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.04.013>
12. Fishman M, Borden S, Cooper A. The dissection sign of nonreducible ileocolic intussusception. *AJR* 1984;143:5-8. <https://doi.org/10.2214/ajr.143.1.5>
13. Hernanz Schulman M, Vanholder R, Waterloos MA, Hakim R, Schulman G. Effect of radiographic contrast agents on leukocyte metabolic response. *Pediatr Radiol* 2000;30:361-368. <https://doi.org/10.1007/s002470050763>
14. Sadigh G, Zou KH, Razavi SA, Khan R. Meta-analysis of air versus liquid enema for intussusception reduction in children. *AJR* 2015;205:542-549. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.14060>
15. Waseem M, Rosenberg HK. Intussusception. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:793-800. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31818c2a3e>
16. Ignacio Jr RC, Fallat ME. Intussusception, in *Ashcraft's Pediatric Surgery*. USA Saunders Elsevier 2010:508-516.
17. Vidmar D, Perovič AV. Sonographically guided hydrostatic reduction of childhood intussusception. *Radiol Oncol* 2004;38:269-273.
18. Tander B, Baskin D, Candan M, Başak M, Bankoğlu M. Ultrasound guided reduction of intussusception with saline and comparison with operative treatment. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2007;13:288-293.
19. Khan MY, Uzair M, Fayaz M, Ullah K, Ullah M. Success rate of ultrasound guided hydrostatic reduction for childhood intussusception. *J Med Sci* 2012;20:3-6.

20. Van den Ende ED, Allema JH, Hazebroek FWJ, Breslau PJ. Success with hydrostatic reduction of intussusception in relation to duration of symptoms. 2005;90:1071-1072. Arch Dis Child <https://doi.org/10.1136/adc.2004.066332>
21. Soyer T, Grd B, Boybeyi Trer , OĖuz B. Pyloroduodenal intussusception due to diffuse juvenile polyposis in a 3 year-old child: case report. Turk J Pediatr 2020;62:501-504. <https://doi.org/10.24953/turkped.2020.03.022>

Ethics committee approval: Ethical approval was obtained in line with the decision taken in the session dated 27 November 2020, and decision number is 60116787-020/71107 of Pamukkale University Local Ethics Committee.

Contribution of the authors

Study conception and design: I.G., O.U. Acquisition of data: I.G., O.U. Analysis and interpretation of data: I.G. Drafting of manuscript: I.G. Critical revision: I.G. All the authors approved the final version to be published; all authors agreed to all aspects of the work.

The effect of the COVID-19 pandemic on perimenopausal symptoms

COVID-19 pandemi sürecinin perimenopozal semptomlar üzerine etkisi

Buğra Şahin, Gizem Cura Şahin, Banuhan Şahin

Gönderilme tarihi:13.09.2021

Kabul tarihi:04.11.2021

Abstract

Aim: Menopause is the period of transition from the era of female reproduction to the period of loss of reproductive ability associated with the regression of ovarian functions. Perimenopause period is; It covers premenopausal (2 years before menopause) and menopausal (first 2 years after menopause). The aim of this study was to investigate the effect of the COVID-19 pandemic on menopause symptoms of women who contracted COVID-19 infection during the perimenopausal period when they were more sensitive psychosocially to the pandemic restrictions.

Material and method: The study included 103 women aged 45-55 years, who presented at the Gynaecology and Obstetrics Clinic of Turhal State Hospital because of menopause symptoms between June 2021 and August 2021. The women were separated into 2 groups as 32 women who had contracted COVID-19 infection during the previous 6 months and recovered, and 71 women who had not had COVID-19. The groups were compared in respect of age, gravida, parity, body weight, menopause status, and not taking regular exercise using the Menopause Symptom Evaluation Scale.

Results: Menopause status ($p=0.002$), not taking regular exercise ($p<0.001$), sleep problems ($p=0.002$), hot flashes ($p<0.001$), anxiety ($p<0.001$), and joint-muscle complaints ($p=0.002$) were determined at statistically significantly higher rates in the COVID-19 group compared to the non-COVID-19 group.

Conclusion: The status of not taking regular exercise, thought to be associated with the COVID-19 pandemic restrictions, was observed to increase menopause symptoms. Hot flashes, anxiety and sleep problems in particular were found to be significant complaints in menopausal patients who had been infected with COVID-19. It must be taken into consideration that these could be associated with previous COVID-19 infection.

Key words: COVID-19, anxiety, menopause, sleep problems.

Sahin B, Cura Sahin G, Sahin B. The effect of the COVID-19 pandemic on perimenopausal symptoms. Pam Med J 2022;15:367-374.

Öz

Amaç: Menopoz; kadınların üreme çağından, over fonksiyonlarındaki gerilemeye bağlı olarak üreme yeteneğinin kaybolduğu evreye geçiş dönemidir. Perimenopoz dönemi ise; premenopozal (menopoz öncesi 2 yıl) ve menopozal (menopoz ve sonrası ilk 2 yıl) dönemleri kapsamaktadır. COVID-19 pandemisi ise tıbbi, psikolojik ve sosyal-ekonomik yönleriyle küresel halk sağlığı sorununa neden olan bir kriz durumudur. Bu çalışmada pandemi döneminde kısıtlamalara bağlı olarak psikososyal yönden hassas olan perimenopozal dönemdeki COVID-19 geçiren kadınların menopoz semptomlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Haziran 2021 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında Turhal Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne; 45-55 yaş aralığında perimenopozal dönemde olup menopoz semptomları nedeniyle başvuran 103 kadın çalışmaya dahil edildi. Kadınlar son 6 ay içerisinde COVID-19 hastalığı geçiren ve iyileşen 32 kadın ile COVID-19 hastalığı geçirmeyen 71 kadın olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Gruplar; yaş, gravida, parite, kilo, menopoz hali ve düzenli egzersiz yapmama durumları açısından Menopoz Semptomları Değerlendirme Ölçeği (MSDÖ) kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Kadınların 23'ünün premenopozal, 80'inin ise menopozal dönemde oldukları saptandı. Menopoz hali ($p=0,002$), düzenli egzersiz yapmama durumu ($p<0,001$), uyku sorunları ($p=0,002$), sıcak basması ($p<0,001$), endişe ($p<0,001$) ve eklem-kas rahatsızlığı ($p=0,002$) şikayetleri COVID-19 hastalığı geçiren grupta, COVID-19 hastalığı geçirmeyen gruba göre belirgin olarak daha yüksek oranda saptandı. Menopozda olup COVID-19 geçirenlerde egzersiz yapmama durumu ($p=0,004$), sıcak basması ($p<0,001$), endişe ($p<0,001$) ve uyku sorunları ($p<0,001$) şikayetleri daha yüksek oranda görüldü.

Sonuç: Pandemiye kısıtlamaya bağlı olduğu düşünülen düzenli egzersiz yapmama durumunun menopoz semptomlarını arttırdığı görüldü. Özellikle de sıcak basması, endişe ve uyku sorunları şikayetlerinin menopozda olan ve COVID-19 geçirenlerde önemli birer şikayet oldukları saptandı. Bu nedenle perimenopozal dönemdeki kadınların menopoz şikayetleri dikkatle dinlenmeli ve bunların geçirilmiş COVID-19 hastalığına bağlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Buğra Şahin, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, Denizli State Hospital, Denizli, Turkey, e-mail: raaakun@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0429-3085>) (Corresponding Author)

Gizem Cura Şahin, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, Tokat State Hospital, Tokat, Turkey, e-mail: drgizemcura@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-5696-4683>)

Banuhan Şahin, Ass. Prof. Department of Obstetrics and Gynecology, Amasya University Sabuncuoglu Serefeddin Training and Research Hospital, Amasya, Turkey, e-mail: banuhansahin@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-8711-1584>)

Anahtar kelimeler: COVID-19, endişe, menopoz, uyku sorunları.

Şahin B, Cura Şahin G, Şahin B. COVID-19 pandemi sürecinin perimenopozal semptomlar üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:367-374.

Introduction

Menopause is the period of transition from the era of female reproduction to the period of loss of reproductive ability associated with the regression of ovarian functions [1]. The World Health Organisation (WHO) definition of menopause is the permanent termination of menstruation as a result of termination of ovarian activity [1]. The menopausal period consists of the premenopausal, menopausal, and postmenopausal periods. The period when the first symptoms are seen is defined as the premenopausal period, the period when the last menstrual bleeding occurs, as the menopausal period, and the period which starts from one year after menopause and lasts until the onset of old age, as the postmenopausal period [2, 3].

The mean age of menopause worldwide is 51 years, ranging from 45-55 years. The age of menopause in developing countries is earlier than in developed countries. The mean age in Turkey is 47 years [4].

In the menopause period, hormonal, physical, and emotional changes occur in women associated with reductions in oestrogen hormone [5]. Short-term problems experienced in menopause are vasomotor, atrophic, and psychological changes, and the long-term changes are cardiovascular diseases and osteoporosis [5, 6]. The new coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 virus was declared a global pandemic on 11 March 2020 by the WHO [7]. Complex interactions based on biological gender, complementary sex chromosome, reproductive tissues, and the concentration of sex steroid hormones (oestrogen, progesterone, and testosterone) play a multi-dimensional role in COVID-19 outcomes [8].

Although various studies have investigated common sensitivity factors (old age, gender, comorbidities) to virus infections, very little is known about the relationship between the clinical outcomes of COVID-19 hospitalised patients and menopause status (premenopause,

postmenopause) [9-11]. As has been previously reported, a significant change has been shown in the concentration of plasma sex hormones (reduced oestrogen and progesterone) in postmenopausal women compared to those in the premenopausal period [12]. In addition, oestrogen and/or progesterone can regulate the congenital and acquired immune response [13, 14]. There also remains uncertainty about whether or not there are different COVID-19 outcomes in women before and after menopause [15, 16].

The aim of this study was to investigate menopause symptoms during the COVID-19 pandemic in women who had contracted COVID-19 infection and recovered within the previous 6 months, who were in the perimenopausal period when there is psychosocial sensitivity

Material and method

Approval for this descriptive, cross-sectional study was granted by the Clinical Trials Ethics Committee of Tokat Gaziosmanpaşa University (decision no: 21-KAEK-145). The study included 103 women aged 45-55 years, who presented at the Gynaecology and Obstetrics Clinic of Turhal State Hospital because of menopause symptoms between June 2021 and August 2021. Patients were excluded from the study if they had undergone total abdominal hysterectomy+bilateral salpingo-oophorectomy (TAH + BSO), if they had active COVID-19 infection, or if they had had COVID-19 infection other than in the last 6 months. The women were separated into 2 groups as 32 women who had contracted COVID-19 infection during the previous 6 months and recovered, and 71 women who had not had COVID-19. The patients were also separated into 2 groups as 80 in the menopause period and 23, who were in the premenopause period.

The groups were compared in respect of age, gravida, parity, body weight, menopause status, and not taking regular exercise using the Menopause Rating Scale (MRS), which

evaluates symptoms of hot flashes, cardiac disorder, sleep problems, listlessness, irritability, anxiety, physical and mental fatigue, sexual problems, urinary problems, vaginal dryness, and joint-muscle disorders.

For all the patients who presented at the Gynaecology and Obstetrics Polyclinic with menopausal complaints, the responses to the questions of the MRS were recorded. The MRS was developed by Schneider, Heineman and Potthoff [17] in 1992 to determine the severity of menopausal complaints and the effect on quality of life. The scale was modified in 1996, and the Turkish version was named the Menopause Symptoms Evaluation Scale.

The scale was adapted to Turkish to be used in clinical applications for the quantitative evaluation of

- measurement of the severity of menopausal complaints experienced during the menopause period,

- comparison of the level of menopausal symptoms experienced by women under different conditions,

- comparisons of the severity of symptoms before and after treatment in the menopause period,

- determination of the effect of menopausal symptoms on quality of life,

- changes in menopausal symptoms.

The scale is presented in supplement 1.

Supplement 1: The Menopause Symptoms Evaluation Scale.

- 1- Hot flashes, sweats
- 2- Heart disorders (palpitations)
- 3- Sleep problems (problems falling asleep, waking early)
- 4- Listlessness
- 5- Irritability
- 6- Anxiety
- 7- Physical – mental fatigue (loss of concentration)

- 8- Sexual problems (anhedonia)
- 9- Urinary problems (urinary incontinence)
- 10- Vaginal dryness, burning (vaginitis)
- 11- Joint-muscle disorders (rheumatismal complaints)

Normally, the scale is formed of 11 items referring to menopausal complaints, which are scored on a Likert-type scale as 0: none, 1: mild, 2: moderate, 3: severe, and 4: very severe. Total points range from 4-44. However, the scale used in this study was in the form of “present/absent” responses, and these were recorded for each participant.

Statistical analysis

Data obtained in the current study were analyzed statistically using SPSS vn. 16.0 software (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were stated as mean \pm standard deviation (SD) values for continuous variables and as number (n) and percentage (%) for categorical variables. In the paired group comparisons, the Independent Samples t-test, the Mann Whitney U-test, Normality test, or the Chi-square test were used. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

Evaluation was made of the data of a total of 103 perimenopausal women, comprising 32 who had contracted COVID-19 infection within the previous 6 months and 71 who had not had COVID-19. The study participants were also separated into 2 subgroups as 80 in menopause and 23 in premenopause. The mean age was determined as 51 ± 3.88 years in the group who had had COVID-19 and 49.9 ± 3.11 years in the group that had not had COVID-19 ($p = 0.097$), and as 50.76 ± 3.46 years in the menopause group and 48.43 ± 2.39 years in the premenopause group ($p = 0.003$). The women in the menopausal period were seen to be statistically significantly older than the women in premenopause (Tables 1, 2).

No statistically significant difference was determined in respect of weight, gravida, and parity between the COVID-19 positive and negative groups ($p = 0.260$, $p = 0.106$,

Table 1. The age, gravida, parity, and weight values of the women with and without a history of COVID-19 infection

	COVID-19-positive	COVID-19-negative	<i>p</i> value
Age (years)	50.75±3.87	49.9±3.11	<i>p</i> =0.097
Gravida	2 (1-9)	3 (1-8)	<i>p</i> =0.106
Parity	2 (0-8)	2 (0-7)	<i>p</i> =0.625
Weight (kg)	75.03±14.21	72.04±10.54	<i>p</i> =0.26

Table 2. The age, gravida, parity, and weight values of the women in menopause and premenopause

	Menopause	Premenopause	<i>p</i> value
Age (years)	50.86±3.35	47.74±2.09	<i>p</i>=0.003
Gravida	3 (1-9)	3 (1-4)	<i>p</i> =0.099
Parity	2 (0-8)	2 (0-4)	<i>p</i> =0.288
Weight (kg)	72.9±12.68	73.22±8.33	<i>p</i> =0.386

p=0.625, respectively) (Table 1), or between the menopause and premenopause groups (*p*=0.386, *p*=0.099, *p*=0.288, respectively) (Table 2). When the women who had and had not had COVID-19 were compared according to menopause status and the menopause symptom evaluation scale, higher rates were determined in the women who had contracted COVID-19 in respect of menopause status (*p*=0.002), not taking regular exercise (*p*<0.001), anxiety (*p*<0.001), sleep problems (*p*=0.002), hot flashes (*p*<0.001), and joint-muscle pain (*p*=0.002).

No statistically significant difference was determined between the groups in respect of vaginal dryness (*p*=0.009), urinary problems (*p*=0.072), sexual problems (*p*=0.200), physical- mental fatigue (*p*=0.761), irritability (*p*=0.046), listlessness (*p*=0.464), and heart disorders (*p*=0.057) (Table 3). According to the menopause symptom evaluation scale, not taking regular exercise (*p*<0.001), vaginal dryness (*p*<0.001) urinary problems (*p*<0.001), anxiety (*p*<0.001), sleep problems (*p*<0.001) and hot flashes (*p*<0.001) were observed at a statistically significantly higher rate in the women in menopause compared to those in the premenopause period. No statistically significant difference was determined between these two groups in respect of sexual problems (*p*=0.841), physical-mental fatigue (*p*=0.545),

irritability (*p*=0.232), listlessness (*p*=0.280), heart disorders (*p*=0.027), and joint pain (*p*=0.027) (Table 4).

Discussion

Very little is known about the relationship between menopause status and the outcomes of COVID-19. In this study conducted in a single polyclinic over a 3-month period, when perimenopausal women were evaluated according to the MSES, complaints of sleep problems, hot flashes, anxiety, and joint-muscle disorders were observed at a significantly higher rate in the group that had contracted COVID-19 infection compared to the group that had not had COVID-19. In addition, vaginal dryness, urinary problems, hot flashes, anxiety, and sleep problems were determined at significantly higher rates in the menopause group compared to the premenopause group. The rate of not taking regular exercise was determined to be significantly higher both in women in the menopausal period and in women who had contracted COVID-19.

Facial redness, night sweats, and hot flashes are known to be vasomotor symptoms [18]. In Turkey, approximately 80% of women have complaints of hot flashes [3]. If the effect of exercise on hot flashes is examined, it can be seen that Elavsky and McAuley reported that women in the menopausal period who had a

Table 3. The MSES findings, menopause status, and exercise levels of the women with and without a history of COVID-19 infection

		COVID-19-positive n (%)	COVID-19 -negative n (%)	p value
Joint-muscle pain	Present	17 (16.5)	16 (15.53)	p=0.002
	Absent	15 (14.56)	55 (53.39)	
Hot flashes	Present	25 (24.27)	25 (24.27)	p<0.001
	Absent	7 (6.79)	46 (44.66)	
Heart disorders	Present	20 (19.41)	30 (29.12)	p=0.057
	Absent	12 (11.65)	41 (39.8)	
Sleep problems	Present	26 (25.24)	35 (33.98)	p=0.002
	Absent	6 (5.82)	36 (34.95)	
Listlessness	Present	16 (15.53)	30 (29.12)	p=0.464
	Absent	16 (15.53)	41 (39.8)	
Irritability	Present	28 (27.18)	49 (47.57)	p=0.046
	Absent	4 (3.88)	22 (21.35)	
Anxiety	Present	30 (29.12)	38 (36.89)	p<0.001
	Absent	2 (1.94)	33 (32.03)	
Physical-mental fatigue	Present	15 (14.56)	31 (30.09)	p=0.761
	Absent	17 (16.5)	40 (38.83)	
Sexual problems	Present	10 (9.7)	14 (13.59)	p=0.2
	Absent	22 (21.35)	57 (55.33)	
Urinary problems	Present	21 (20.38)	33 (32.03)	p=0.072
	Absent	11 (10.67)	38 (36.89)	
Vaginal dryness	Present	17 (16.5)	19 (18.44)	p=0.009
	Absent	15 (14.56)	52 (50.48)	
Menopause status	Present	31 (30.09)	49 (16.5)	p=0.002
	Absent	1 (0.97)	22 (21.35)	
Regular exercise	Present	3 (2.91)	26 (25.24)	p=0.004
	Absent	29 (28.15)	45 (43.68)	

high level of physical activity experienced fewer vasomotor problems [19]. That study, which was conducted in Berlin, determined a positive relationship between regular physical exercise and a decrease in problems in the menopausal period. In another study that evaluated the relationship between climacteric symptoms and the level of physical activity, it was seen that intense physical exercise was less effective on menopausal symptoms, and mild physical exercise when gardening, in the workplace, or when carrying something was more effective on menopausal symptoms. Those taking regular exercise felt more comfortable and were reported to experience less severe and less frequent climacteric symptoms [20]. In the current study, hot flashes were seen more in menopausal women and those who had had COVID-19, which was thought to be associated

with a reduction in oestrogen and insufficient physical activity during the pandemic.

Sleep problems was one of the most important complaints seen in the menopausal period following night sweats and hot flashes. Approximately 75% of women experience hot flashes in the menopausal period, and the prevalence of sleeplessness has been reported to range from 14% to 53% [21-23]. In an online-based study conducted during the COVID-19 pandemic, there was seen to be an increase in mental health diseases such as depression. The prevalence of depression in that study was found to be 18.5%, anxiety 24.6%, and poor sleep quality 69.5% [24]. In the current study, sleep problems were observed at a higher rate in women in the menopausal period and in those who had had COVID-19.

Table 4. The MSES findings and exercise levels of the women in menopause and premenopause

		Menopause n (%)	Premenopause n (%)	p value
Joint-muscle pain	Present	30 (29.12)	3 (2.91)	$p=0.027$
	Absent	50 (48.54)	20 (19.41)	
Hot flashes	Present	49 (47.57)	1 (0.97)	$p<0.001$
	Absent	31 (30.09)	22 (21.35)	
Heart disorders	Present	41 (39.8)	9 (8.73)	$p=0.305$
	Absent	39 (37.86)	14 (13.59)	
Sleep problems	Present	55 (53.39)	6 (5.82)	$p<0.001$
	Absent	25 (24.27)	17 (16.5)	
Listlessness	Present	38 (36.89)	8 (7.76)	$p=0.28$
	Absent	42 (40.77)	15 (14.56)	
Irritability	Present	62 (60.19)	15 (14.56)	$p=0.232$
	Absent	18 (17.47)	8 (7.76)	
Anxiety	Present	61 (59.22)	7 (6.79)	$p<0.001$
	Absent	19 (18.44)	16 (15.53)	
Physical-mental fatigue	Present	37 (35.92)	9 (8.73)	$p=0.545$
	Absent	43 (41.74)	14 (13.59)	
Sexual problems	Present	19 (18.44)	5 (4.85)	$p=0.841$
	Absent	61 (59.22)	18 (17.47)	
Urinary problems	Present	51 (49.51)	3 (2.91)	$p<0.001$
	Absent	29 (28.15)	20 (19.41)	
Vaginal dryness	Present	36 (43.95)	0	$p<0.001$
	Absent	44 (42.71)	23 (22.33)	
Regular exercise	Present	6 (5.82)	23 (22.33)	$p<0.001$
	Absent	74 (71.84)	0	

One of the atrophic changes that occurs with insufficient oestrogen is urogenital complaints, which is one of the most frequently seen problems in the menopause period [25]. The results of a study in the USA reported that sexual problems were experienced by 27% of menopausal women, changes in emotional state by 19-29%, vaginal problems by 6-13%, and urinary system problems by 17% [6]. In a 2005 study conducted in Istanbul by Arikian [26], 30% of women were found to have experienced problems associated with connective tissue changes such as dry skin, itching, joint pain, and prolapse. In the women in the menopausal period in the current study, there were seen to be more problems of vaginal dryness and urinary complaints. However, no significantly higher rate of sexual problems was determined in the menopausal group.

By leading to a series of mental changes in the central nervous system, hormonal changes in menopause are thought to affect mood state

and behaviour. Some of these complaints are feeling bad, sad, and weepy, listlessness, changes in mood, irritability, feeling tense, being quick to anger, restlessness, panic, reduced general performance, poor memory, difficulties in concentration, and forgetfulness [27]. In a study in Taiwan of 3359 women aged 40-55 years, a high rate of anxiety symptoms related to menopause was determined in 145 women [28]. Recent studies of the psychological and social effects of COVID-19 have shown that the disease led to radical changes in living conditions in many societies, and there was reported to be a relationship with negative psychological outcomes [29]. For example, in a study in China of 1210 subjects during the COVID-19 pandemic, 16.5% of the study participants were found to have depression symptoms at a moderate to severe level, and 28.8% had moderate to severe anxiety symptoms [30]. In the current study, anxiety was determined more in the women in the menopausal period and in those who had had COVID-19.

It has been reported that 25% of COVID-19 symptomatic patients have myalgia and general weakness. Although some data have shown that the formation of muscle pain is not increased with COVID-19 severity, myalgia in patients with abnormal computed tomography (CT) or radiographic imaging finding is a significant predictive factor for disease severity [31, 32]. In the current study, the complaint of muscle-joint pain was seen at a higher rate in the women with a history of COVID-19 infection.

There were some limitations to this study, primarily that the low number of patients in both groups prevented significant results being reached in the comparisons of some parameters. Therefore, there is a need for further studies with greater numbers of patients.

In conclusion, the results of this study showed that menopause symptoms were increased by not taking regular exercise, which was thought to be due to the pandemic restrictions. The complaints of hot flashes in particular, anxiety, and sleep problems were each determined to be significant complaints in women in menopause and those who had contracted COVID-19 infection. Therefore, the menopause complaints of perimenopausal women should be listened to carefully and it must be considered that these could be associated with a history of COVID-19 infection.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

- Mishra G, Kuh D. Perceived change in quality of life during the menopause. *Social Science Medicine* 2006;62:93-102. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.05.015>
- Sherman S. Defining the menopausal transition. *The American Journal of Medicine* 2005;118:3-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.11.002>
- Özcan H, Oskay Ü. Menopoz döneminde semptom yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013;28:157-163. <https://doi.org/10.5222/J.GOZTEPETRH.2013.157>
- Gharaibeh M, AlObeisat S, Hattab J. Severity of menopausal symptoms of Jordanian women. 2010;13:385-394. <https://doi.org/10.3109/13697130903050009>
- Shea JL. Chinese women's symptoms: relation to menopause, age and related attitudes. *Climacteric* 2006;9:30-39. <https://doi.org/10.1080/13697130500499914>
- Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *The American Journal of Medicine* 2005;118:14-24. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.031>
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: surveillance and case definitions. Geneva, WHO, World Health Organization 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. Accessed September 14, 2021
- Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020;20:442-447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
- Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:893-903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
- Mishra N, Sharma R, Mishra P, et al. COVID19 and menstrual status: is menopause an independent riskfactor for SARS Cov-2? *J Mid-Life Health* 2020;11:240-249. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_288_20
- Kang SJ, Jung SI. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. *Infect Chemother* 2020;52:154-164. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.154>
- Honour JW. Biochemistry of the menopause. *Ann Clin Biochem* 2018;55:18-33. <https://doi.org/10.1177/0004563217739930>
- Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38:13-22. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00202-5)
- Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Editorial: sex hormones and gender differences in immune responses. *Front Immunol* 2019;10:1076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01076>
- Wang XW, Hu H, Xu ZY, et al. Association of menopausal status with COVID-19 outcomes: a propensity score matching analysis. *Biology of Sex Differences* 2021;12:1-8. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00363-6>
- Hamoda H, Moger S. Impact of the COVID-19 pandemic on the delivery of menopause education and training. *Post Reproductive Health* 2020;27:3-4. <https://doi.org/10.1177/2053369120986388>

17. Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the menopause rating scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-28>
18. Fredman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms and relation to sleep. *The American Journal of Medicine* 2005;118:124-130. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.046>
19. Elavsky S, McAuley E. Physical activity, symptoms, esteem, and life satisfaction during menopause. *Maturitas* 2005;52:374-85. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.07.014>
20. Skrzypulec V, Dąbrowska J, Drosdzol A. The influence of physical activity level on climacteric symptoms in menopausal women. *Climacteric* 2010;13:355-361. <https://doi.org/10.3109/13697131003597019>
21. Cheng MH, Hsu CY, Wang SJW, Lee SJ, Wang PH, Fuh JL. The relationship of self-reported sleep disturbance, mood, and menopause in a community study. *Menopause* 2008;15:958-962. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318160dafa>
22. Chung KF, Tang M. Subjective sleep disturbance and its correlates in middle-aged Hong Kong Chinese women. *Maturitas* 2006;53:396-404. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.07.001>
23. Lai JN, Chen CM, Chen PC, Wang JD. Quality of life and climacteric complaints amongst women seeking medical advice in Taiwan: assessment using the questionnaire. *Climacteric* 2006;9:119-128. <https://doi.org/10.1080/13697130600635292>
24. Kabeoğlu V, Gül G. COVID-19 salgını sırasında uyku kalitesi ve ilişkili sosyal ve psikolojik faktörlerin araştırılması. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2021;2:97-104. <https://doi.org/10.4274/jtsm.galenos.2021.53244>
25. Wines N, Wilsteed E. Menopause and the skin. *Australasian Journal of Dermatology* 2001;42:149-160. <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2001.00524.x>
26. Arıkan İİ. Postmenapozal hastalarda vücut kitle indeksine hormon profilinin endometriyal kalınlığa etkisi. *İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi* 2005.
27. Özgür N. Klimakterium dönemindeki kadınların yaşadıkları menopoz semptomları ve başa çıkma yolları. *Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi* 2007.
28. Riesco E, Choquette S, Audet M, Tessier D, Dionne J. Effect of exercise combined with phytoestrogens on quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2011;14:573-580. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.566652>
29. Erdoğan Y, Koçoğlu F, Sevim C. COVID-19 pandemisi sürecinde anksiyete ile umutsuzluk düzeylerinin psikososyal ve demografik değişkenlere göre incelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2020;23:24-37. <https://doi.org/10.5505/kpd.2020.35403>
30. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
31. Zhang X, Cai H, Hu, J, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;94:81-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.040>
32. Öztürk O, Özer DK. COVID-19'un kas iskelet sistemine etkisi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2020;5:179-82. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1185958>. Erişim tarihi 30.05.2020

Ethical approval: The study protocol was approved by the Clinical Trials Ethics Committee of Tokat Gaziosmanpaşa University (date: 17/06/2021 and no: 21-KAEK-145).

Contributions of authors

B.S., G.C.S. and B.S. conceptualized and designed the article. B.S., G.C.S. and B.S. designed the material-method section. B.S., G.C.S. and B.S. collected the data. B.S., G.C.S. and B.S. evaluated the data in the results section. The discussion section of the article was written by B.S., G.C.S. and B.S. In addition, all authors discussed the study and approved its final version.

Hemifacial spasm and psychiatric comorbidities

Hemifasial spazm ve psikiyatrik komorbiditeler

Taner Değirmenci

Gönderilme tarihi:15.02.2022

Kabul tarihi:07.03.2022

Abstract

Purpose: In Hemifacial spasm (HFS) uncontrolled movements may affect interpersonal communication and these patients may suffer from stigma, depression and anxiety. In this study we aimed to evaluate depression and anxiety in patients with HFS and it's relation with self-stigmatization.

Materials and methods: This is a cross-sectional observational study conducted in 27 patients with HFS and 36 healthy controls. Turkish version of The Internalized Stigma of Mental Illness (ISMI) scale, and Hamilton depression and anxiety scales were performed in both groups. Independent samples t test was used to compare the numeric data between groups and Pearson correlation test is used to investigate the correlation of scales' scores.

Results: There was statistically significant difference in mean values of ISMI, HDRS-17 and HAMA scores. There was not statistically significant correlation between ISMI and HDRS-17 and HAMA scores, but we found strong correlation between HDRS-17 and HAMA scores ($r:0.928$, $p:0.000$).

Conclusion: Our results suggest that depression and anxiety are common in patients with HFS and stigmatization is an important social problem for these patients. To be aware of this, would be helpful for both psychiatric and neurological condition of the patients with HFS.

Key words: Hemifacial spasm, depression, anxiety, stigmatization.

Değirmenci T. Hemifacial spasm and psychiatric comorbidities. Pam Med J 2022;15:375-378.

Öz

Amaç: Hemifasiyal spazmda (HFS) kontrolsüz hareketler kişilerarası iletişimi etkileyebilir ve bu hastalarda damgalanma, depresyon ve kaygı olabilir. Bu çalışmada, HFS'li hastalarda depresyon ve anksiyetenin kendini damgalama ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma HFS'li 27 hasta ve 36 sağlıklı kontrol üzerinde yürütülen kesitsel gözlemsel bir çalışmadır. Ruhsal Hastalıkların İçselleştirilmiş Damgalanması (ISMI) ölçeğinin Türkçe versiyonu ile Hamilton depresyon ve anksiyete ölçekleri her iki gruba da uygulandı. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi ve ölçek puanlarının korelasyonunu araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

Bulgular: ISMI, HDRS-17 ve HAMA skorlarının ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ISMI ile HDRS-17 ve HAMA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu, ancak HDRS-17 ve HAMA puanları arasında güçlü bir ilişki bulduk ($r:0.928$, $p:0.000$).

Sonuç: Sonuçlarımız, HFS'li hastalarda depresyon ve anksiyetenin yaygın olduğunu ve bu hastalar için damgalanmanın önemli bir sosyal sorun olduğunu göstermektedir. Bunun farkında olmak, HFS'li hastaların hem psikiyatrik hem de nörolojik durumları için faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hemifasiyal spazm, depresyon, anksiyete, damgalama.

Değirmenci T. Hemifasial spazm ve psikiyatrik komorbiditeler. Pam Tıp Derg 2022;15:375-378.

Introduction

Hemifacial spasm (HFS) manifests as involuntary, tonic, or clonic contractions of muscles involving one side of the face and HFS may cause significant social distress consequent to unpredictable facial twitching, leading to depression, poor social interactions, and difficulties with vision, which results in an overall decreased quality of life [1]. In HFS uncontrolled movements may affect interpersonal communication and these patients may suffer from stigma and depression [2]. Self-stigmatization is a step-by-step process during which the person uncritically accepts the societal negative evaluation and applies it to himself [3]. Self-stigma frequently leads to dysphoria and decline in self-esteem and quality of life (QoL) [4]. In this study we aimed to evaluate depression and anxiety in patients with HFS and its relation with self-stigmatization.

Materials and methods

A total of 27 patients with HFS and 36 healthy control subjects enrolled to this study. No individuals with a history of psychiatric disorder and/or a serious somatic disorder and/or any other neurological disorder were included. Ethics committee of Pamukkale University approved the study, and all patients and control groups signed an informed consent. The investigation was carried out according to the latest version of the Declaration of Helsinki [5].

Scales

Turkish version of The Internalized Stigma of Mental Illness (ISMI) scale [6], and Hamilton

depression and anxiety scales [7, 8] were performed in both groups. ISMI has 29 items that evaluate the different areas of the internalized stigma. In this study total ISMI score was used to compare the difference of stigmatization between two groups. Depression was evaluated using the 17-item version of Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-17) and anxiety was evaluated using Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) score.

Statistics

SPSS version 22.0 was used for the statistical analysis. Independent samples *t* test was used to compare the numeric data between groups and Pearson correlation test is used to investigate the correlation of scales' scores. If the *p*-value was <0.05, the result was considered to be statistically significant.

Results

The mean age was similar between the HFS and control groups (Mean \pm SD in patient and control groups 60.63 \pm 7.96 and 42.96 \pm 10.29, *p* value:0,22) and both groups had a similar proportion of male and female patients (The ratio of females was 74.1% in patient group and 69.4% in control group (*p* value:0.78).

There was statistically significant difference in mean values of ISMI, HDRS-17 and HAMA scores (Table 1). Correlations analyses of patient group's scales scores are shown in Table 2. There was not statistically significant correlation between ISMI and HDRS-17 and HAMA scores, but we found strong correlation between HDRS-17 and HAMA scores (*r*:0.928, *p*:0.000).

Table 1. Comparison of ISMI, HDRS-17 and HAMA scores among patients and controls

Scales	Patients	Control	<i>p</i> value
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
ISMI	75.37 \pm 11.00	60.39 \pm 13.03	0.000
HDRS-17	60.50 \pm 9.03	15.33 \pm 8.45	0.000
HAMA	32.75 \pm 11.68	13.93 \pm 8.41	0.000

ISMI: The Internalized Stigma of Mental Illness
HDRS-17: 17-item version of Hamilton Rating Scale for Depression
HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale

Table 2. Correlation of Comparison of ISMI, HDRS-17 and HAMA scores in patient group

		ISMI	HDRS-17	HAMA
ISMI	Pearson Correlation	1	.195	.102
	Sig. (2-tailed)		.329	.611
	N	27	27	27
HDRS-17	Pearson Correlation	.195	1	.928**
	Sig. (2-tailed)	.329		.000
	N	27	27	27
HAMA	Pearson Correlation	.102	.928**	1
	Sig. (2-tailed)	.611	.000	
	N	27	27	27

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

ISMI: The Internalized Stigma of Mental Illness
HDRS-17: 17-item version of Hamilton Rating Scale for Depression
HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale

Discussion

Social embarrassment was reported in 41% of HFS patients [9]. HFS-associated non-motor symptoms like interference with vision, hypoacusis, facial pain, dysarthria and trismus were reported in the literature [10] but studies evaluating psychiatric profile of the patients like self-stigmatization is rare. In our study we found that ISMI, HDRS-17 and HAMA scores were significantly different between patient and control groups. Anxiety and depression are special conditions and can affect quality of life in patients with movement disorders. In rural areas this kind of involuntary facial movements may be attributed to unsuitable gestures by some peoples. Spasms at the faces may affect interpersonal communication, and emotional problems can aggravate facial symptoms [11]. The ISMI scale was previously used in different patient groups that have chronic diseases like epilepsy, leprosy, inflammatory bowel diseases and substance abuse [12]. In this study we used 29-item ISMI survey, to evaluate the correlation of stigmatization with depression and anxiety in patients with HFS.

It is reported that 15%-30% of HFS patients have anxiety/depression, both higher than the anxiety/depression rate of the general population [13]. In our study both depression and anxiety scores were higher in-patient group, and these results are consistent with the literature.

The ISMI scale measures the internalized stigma experienced from other socially

discrediting conditions with modification. Stigmatization has many negative consequences, like isolation, treatment delay, higher level of psychopathology and lesser quality of life [14]. This is important for the patients with HFS that is a chronic condition that requires regular clinical follow-ups and botulinum toxin injections. To be aware of psychiatric comorbidities of the patients with HFS would be helpful for the neurologists in clinical practice.

In our study, there was not statistically significant correlation between ISMI and HDRS-17 and HAMA scores. Although there are a small number of studies about psychiatric comorbidities in patients with HFS, to our knowledge of the literature, no definite link between stigma and depression has been determined as our study.

There are some limitations of our study such as small number of groups. In addition, evaluating the treatment effect of botulinum toxin and degree of HFS severity would be more informative.

Finally, our results suggest that depression and anxiety are common in patients with HFS, and stigmatization is an important social problem for these patients. To be aware of this, would be helpful for both psychiatric and neurological condition of the patients with HFS.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Ghali MGZ, Srinivasan VM, Viswanathan A. Microvascular decompression for hemifacial spasm. *Int Ophthalmol Clin* 2018;58:111-121. <http://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000209>
2. Rinnerthaler M, Mueller J, Weichbold V, Wenning GK, Poewe W. Social stigmatization in patients with cranial and cervical dystonia. *Mov Disord* 2006;21:1636-1640. <http://doi.org/10.1002/mds.21049>
3. Latalova K, Prasko J, Kamaradova D, et al. Self-stigma and suicidality in patients with neurotic spectrum disorder - a cross sectional study. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35:474-480.
4. Holubova M, Prasko J, Ociskova M, Marackova M, Grambal A, Slepecky M. Self-stigma and quality of life in patients with depressive disorder: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2677-2687. <http://doi.org/10.2147/NDT.S118593>
5. Ritsher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties of a new measure. *Psychiatry Res* 2003;121:31-49. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.08.008>
6. Ersoy MA, Varan A. Ruhsal hastalıklarda içselleştirilmiş damgalanma ölçeği türkçe formu'nun güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 2007;18:163-171.
7. Akdemir A, Örsel DS, Dag İ, Türkçapar MH, İscan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği- güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Derg* 1996;4:251-259.
8. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1998;2:114-117.
9. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve* 1998;21:1740-1747. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199812\)21:12<1740::aid-mus17>3.0.co;2-v](http://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199812)21:12<1740::aid-mus17>3.0.co;2-v)
10. Rudzińska M, Wójcik M, Szczudlik A. Hemifacial spasm non-motor and motor-related symptoms and their response to botulinum toxin therapy. *J Neural Transm (Vienna)* 2010;117:765-772. <http://doi.org/10.1007/s00702-010-0416-5>
11. Lawes Wickwar S, McBain H, Hirani SP, et al. Which factors impact on quality of life for adults with blepharospasm and hemifacial spasm? *Orbit* 2021;40:110-119. <http://doi.org/10.1080/01676830.2020.1733028>
12. Boyd JE, Adler EP, Otilingam PG, Peters T. Internalized Stigma of Mental Illness (ISMI) scale: a multinational review. *Compr Psychiatry* 2014;55:221-231. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.06.005>
13. Kaushik A, Kostaki E, Kyriakopoulos M. The stigma of mental illness in children and adolescents: a systematic review. *Psychiatry Res* 2016;243:469-494. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.042>
14. Ritsher JB, Phelan JC. Internalized stigma predicts erosion of morale among psychiatric outpatients. *Psychiatry Res* 2004;129:257-265. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.08.003>

Ethics committee approval: Pamukkale University Non-Interventional Clinical Research was evaluated by the ethics committee and the committee convened on 09.01.2015 and decided that there is no ethical objection with the number 60116787-020/1015.

Metformin intoksikasyonuna sekonder gelişen akut böbrek hasarı ve laktik asidoz

Acute renal failure and lactic acidosis seconder to metformin intoxication

Halil Aydar, Neslihan Tezcan, Rüya Mutluay

Gönderilme tarihi:22.03.2021

Kabul tarihi:27.10.2021

Öz

Metformin biguanid sınıfına ait bir oral antidiyabetik ajandır. Hepatik glukoneogenezi inhibe ederek glukoz üretimini azaltır; periferel dokularda insulin duyarlılığını düzeltir. Bilinen en korkulan yan etkisi laktik asidoz ve akut böbrek hasarıdır. Metformin gerek ucuz olması gerek ise diyabet tedavi kılavuzlarında ilk sıralarda yer alması nedeniyle diyabet tanılı hastalarda oldukça sık kullanılan bir ilaçtır. Bu olgu sunusunda bilinen hipertansif bir hastada yeni diyabet tanısı ile metformin tedavisine başlanmasından bir kaç ay sonra intihar amaçlı yüksek doz metformin alımına sekonder gelişen laktik asidoz ve akut böbrek hasarlı bir olgu anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Metformin intoksikasyonu, akut böbrek hasarı, laktik asidoz.

Aydar H, Tezcan N, Mutluay R. Metformin intoksikasyonuna sekonder gelişen akut böbrek hasarı ve laktik asidoz. Pam Tıp Derg 2022;15:379-382.

Abstract

Metformin is a oral antidiabetic drug being class of biguanid. It reduces hepatic glucose production by inhibiting gluconeogenesis, improves peripheral insulin sensitivity. The well known serious side effects are acute renal failure and lactic acidosis. Metformin is the most commonly prescribed drug because of its cost-effectiveness and existing in first line therapy in guidelines for type 2 diabetes mellitus. We report a case a patient with known hypertension and new diagnosis diabetes mellitus, presenting acute renal failure and lactic acidosis seconder to taking overdose metformin in suicide attempt.

Key words: Metformin intoxication, acute renal failure, lactic acidosis.

Aydar H, Tezcan N, Mutluay R. Acute renal failure and lactic acidosis seconder to metformin intoxication. Pam Med J 2022;15:379-382.

Giriş

Metformin biguanid sınıfına ait bir oral antidiyabetik ajandır. Kan glukoz seviyesini düşürmesindeki ana mekanizma glukoneogenezi inhibe ederek hepatic glukoz üretimini azaltmasıdır [1]. Periferik dokularda glukoz alımını ve kullanımını arttırmanın yanı sıra özellikle kas dokuda insulin duyarlılığını düzeltici yönde etkileri de mevcuttur [2]. Metformin son yıllarda kan şekerini düşürücü etkisi dışında gösterdiği pleiotropic etkileri nedeniyle polikistik over sendromu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve premature puberte gibi pek çok farklı durumda kullanılır olmuştur [2-5]. Pekçok endikasyonla dünya üzerinde yaygın kullanımı olan metforminin gastrointestinal sorunlar ve B12 vitamin eksikliği başlıca sık görülen yan etkileridir. En

korkulan yan etkileri ise nadir karşılaşılan laktik asidoz ve akut böbrek hasarıdır. Biguanidler içerisinde en eskilerinden biri olan phenforminle karşılaştırıldığında metformine bağlı laktik asidoz sıklığının diğerine göre 20 kat daha az olduğu bilinmektedir [6, 7]. Ayrıca metformin kullanımına dair bu komplikasyonun böbrek ve karaciğer rezervi azalmış olanlar, ileri yaşlı bireyler, hemodinamisi bozulmuş hastalar ve ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda artmakta olduğu da bilinmektedir [6]. Bu nedenle de glomerular filtrasyon hızı (GFR) azalan bireylerde metformin kullanımının her kontrolde tekrar değerlendirilmesi, ileri böbrek yetmezliği olması halinde kullanılmaması ve dozajının eGFR'ye göre titre edilmesi önerilmektedir [2, 8]. Laktik asidoz arteryel kan pH'nın 7,35'in altında, laktat seviyesinin ise 5 mmol/L'nin üzerinde olmasıyla karakterize hayati tehdit

Halil Aydar, Uzm. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye, e-posta: halil3634@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-4431-3482>) (Sorumlu Yazar)

Neslihan Tezcan, Uzm. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye, e-posta: neslihanberic@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6525-6088>)

Rüya Mutluay, Doç. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye, e-posta: ruyamutluay@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-7159-0082>)

eden bir durumdur [8, 9]. Tip A ve tip B olmak üzere ikiye ayrılan laktik asidozda tip A artmış hipoksi nedeniyle glikoliz yoluyla biriken laktattan kaynaklanırken, metformine bağlı görülen laktik asidozla (MALA) da ilişkili olan tip B ise üretimi artan laktik asidozun klirensinde azalma ile karakterizedir. Metformin ilişkili laktik asidozun mekanizması metforminin dokulardaki mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu inhibe ederek laktatın birikmesine ve klirensinde azalmaya neden olmasıdır [6]. Metformin ilişkili laktik asidoz sıklığı 1-9 vaka/100.000 hasta yıldır ve mortalite oranı %30-50'dir [10].

Olgu

Ellibir yaşında 7 yıldır hipertansiyonu ve yeni tanı diyabetes mellitusu (DM) olan, bir süre önce de depresif semptomlar nedeniyle antidepresif tedavi eklenen hasta acil servise intihar amaçlı 39 tablet 1000 mg metformin, 27 tablet 5 mg aripiprazol, 25 tablet 25 mg ketiapin, 27 tablet 50 mg sertralin içtikten yaklaşık 12 saat sonra yakınları tarafından bilinci kapalı olarak getirilmiş. Özgeçmişinde yaklaşık 8 yıldır düzenli valsartan+hidroklorotiazid ve 3 aydır metformin 2x850 mg tablet kullandığı, nefrolitiazis nedeniyle bir kaç kez üroloji polikliniğine başvurusu olduğu ancak bilinen böbrek disfonksiyonu olmadığı öğrenildi. Beş yıl öncesine ait kreatinin değerinin 1,12 mg/dL olarak ölçüldüğü bilgisi kayıtlardan gözlemlendi. Fizik muayenesinde; bilinç bulanık, nonoryante,

nonkoopere, glaskow koma skalası 9, kan basıncı 60/42 mmHg, kalp hızı 95/dakika idi. Hastanın acil servisteki ilk geliş laboratuvar değerlerinde kan üre azotu (BUN) 22,3 mg/dL, kreatinin 2,32 mg/dL, sodyum 143 mEq/L, potasyum 5,2 mEq/L, klor 105 mEq/L, venöz kan gazında pH 7,05, bikarbonat 10 mmol/L, laktat 13,6 mmol/L, pO₂ 46 mmHg, pCO₂ 40 mmHg, anyon açığı 28 mEq/L idi. Hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri ile idrar tahlili normaldi. Anurik ve laktik asidozu olan hasta ilk olarak acil serviste hemodiyalize (HD) alındı. Daha sonra yoğun bakıma yatırılan hastanın takibinde 2 gün süre ile sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) yapıldığı öğrenildi; bu tedavinin sonlandırılmasından 24 saat sonra hastanın böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun devam etmesi ve hipervoleminin eklenmesi nedeniyle hasta yeniden değerlendirilerek aralıklı HD tedavisine başlandı ve hastanın idrar miktarının artması ve böbrek fonksiyonlarının stabil seyretmesine kadar da birkaç seans devam edildi. Takiplerinde idrar çıkışı artan, böbrek fonksiyonları kısmen regrese olan ve asidozu düzelen hasta nefroloji servisine alındı. Hastanın servis takiplerinde BUN 30 mg/dL, kreatinin 1,4 mg/dL'ye kadar iki hafta içinde geriledi. Hasta psikiyatri kliniğine ileri tedavi için devredildi ve iki hafta bu bölümdeki hospitalizasyonun ardından taburcu edildi. Hastanın gelişinden taburcu oluşuna kadar geçen süredeki laboratuvar değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastanın BUN, kreatinin, kan gazı seyri ve uygulanan RRT

	BUN mg/dL	KREATİNİN mg/dL	Ph	BİKARBONAT mmol/L	LAKTAT mmol/L	RRT durumu
29.01.2021	22,3	2,3	7,08	9,6	12	HD
30.01.2021	20,5	2,2	7,18	11,7	15	CRRT
31.01.2021	26,4	2,8	7,42	24	3,5	CRRT
01.02.2021	46,4	4,78	7,48	26	1,8	HD
02.02.2021	64,7	6,85	7,43	26	2,1	HD
03.02.2021	45,1	5,59	7,43	22	2,1	-
15.02.2021	49,8	4,32	7,47	22,8	1,2	-
01.03.2021	37,2	1,75	7,42	22	1,2	-
15.03.2021	32,3	1,55	7,40	24	1,4	-

Tartışma

Tip 2 Diyabet tedavisinde herhangi bir kontraendikasyon olmadığında ilk sıralarda tercih edilen metforminin en korkulan yan etkisi laktik asidoz ve akut böbrek hasarıdır. Yarı ömrü yaklaşık 4-8 saat olan ve %90'ı renal yolla elimine edilen metforminin sağlıklı böbreklere sahip bireylerde bu komplikasyona sık olarak yol açmadığı da bilinmektedir ki dünya üzerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [1]. Metformin laktik asidoz üretimini artırıp, klirensini azaltarak laktik asidoza neden olmaktadır; literatürde metformin tedavisi esnasında ya da bir sebeple yüksek doz alınması sonrasında gelişen akut böbrek hasarı ve laktik asidozun sürekli veya aralıklı renal replasman tedavileriyle (RRT) düzeldiğine ya da mortalitenin oluştuğuna dair tek veya seri halinde az sayıda vaka bildirimleri mevcuttur [9-11]. Ayrıca yüksek doz metilprednizolon tedavisi ile RRT ihtiyacı olmaksızın düzeltilebilen bir pediatrik vaka bildirisi de mevcuttur [12]. Bu son literatürde bahsedilen pediatrik vaka intihar amaçlı yüksek doz metformin alımından sonra laktik asidoz ile prezente olmayıp orta düzeyde bir renal disfonksiyon tablosu ile kendini göstermiş ve vakada ilaca bağlı interstiyel nefrit düşünülmüştür [12]. Metforminin direkt nefrotoksik etkisinin olmadığı; glukoneogenezi inhibisyon sonucunda biriken laktatın akut böbrek hasarına yol açtığı düşünülmektedir [1]. Azalmış glomerular filtrasyon hızı olan hastalarda bu yan etkinin daha fazla görülebileceğini beklemekle birlikte glomerular filtrasyon hızı normal olanlarda da terapötik dozda metformin kullanımı ile nadir de olsa bu komplikasyona dair bildirimler yapılmıştır. Arroyo ve ark. [11] 2006 ile 2010 yılları arasında metformin tedavisi alırken akut böbrek hasarı gelişen vakaları taradıklarında toplam 29 vakada bu komplikasyonun gelişmiş olduğunu; vakaların onikisini GFR'si 60 ml/dk'nın üzerinde olan hastaların oluşturduğunu ve bu grubun diğer gruba göre daha fazla RRT ihtiyacının olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim olgumuz da daha önceye ait elimizde çok düzenli kayıtlar olmasa da bilinen ciddi bir böbrek hastalığı anamnezi vermemekte idi. Suisid amacı ile oldukça yüksek dozda metformin ve beraberinde başka ilaçların da kullanımı söz konusu idi ve bu ilaçların birbirlerinin etkilerini değiştirebilme ihtimalleri de vardı. Ne yazık ki hastanın içmiş olduğunu beyan ettiği ilaçların düzeylerine

bakabilme şansımız yoktu. Eğer bu ilaçların kan düzeylerini düzenli olarak monitörize edebilme imkanımız olsaydı metformin düzeyi ve laktik asidoz ile böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi daha net takip edebilme şansımız olabilirdi. Hastanın metformin dışında içtiği diğer ilaçlarda ise laktik asidoz riski bulunmamaktaydı. Literatürde de görüldüğü üzere metformin sonrası gelişen laktik asidoz ve akut böbrek hasarı varlığında destek tedavisi ve endikasyon dahilinde RRT önerilmekte olup; biz de hastamıza hastaneye başvurusundan ihtiyacı kalmayana kadar RRT desteği vermek zorunda kaldık. Şunu ifade etmek ve tartışmak gerekir ki sunduğumuz hastada belki RRT ihtiyacı erken ortadan kalktı ancak böbrek fonksiyonlarındaki düzelme çok yavaş oldu. Bunun da sebepleri olarak hastanın ilaç sonrası hastaneye başvurusunun 12. saatten sonra olması, metformin dışında başka ilaçların da yüksek dozda alınmış olmasına bağlı gelişen ilaç etkileşimleri ve yan etkilerin kuvvetlenmesi ve belkide hastanın bazalde var olan rezidüel renal fonksiyon kaybı olarak düşünüldü.

Sonuç olarak, metformin toplumda başlıca diyabet olmak üzere pek çok endikasyonla yaygın olarak kullanılmakta olan bir ilaç olup takip ve tedavi sırasında laktik asidoz ve akut böbrek hasarı ile karşılaşılabilir. Bu durum ilaç dozlarına ve rezidüel renal fonksiyonlara bağlı olmaksızın da görülebilir ve mortalite oranı da ne yazık ki oldukça yüksektir. Metformin kullanan hastalar bu bilgiler ışığında takip edilmeli; takipleri esnasında böyle bir durum gelişmesi halinde imkanlar dahilinde RRT dahil tüm destekleyici tedaviler endikasyon dahilinde uygulanmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Momenzadeh M, Lakkakuka BVKS. Metformin induced acute kidney injury; a systematic review. *J Nephropharmacol* 2021;10:13. <https://doi.org/10.34172/npj.2021.13>
2. Corremans R, Vervaet BA, D'haese PC, Neven E, Verhulst A. Metformin: a candidate drug for renal diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:42. <https://doi.org/10.3390/ijms20010042>
3. Lashen H. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1:117-128. <https://doi.org/10.1177/2042018810380215>

4. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57-64. <https://doi.org/10.3892/br.2012.18>
5. Ibanez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, De Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2888-2891. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0336>
6. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016;65:20-29. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>
7. Chan NN, Brain HP, Feher MD. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 1999;16:273-281. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00006.x>
8. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-2675. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298>
9. Angioi A, Cabiddu G, Conti M, et al. Metformin associated lactic acidosis: a case series of 28 patients treated with sustained low-efficiency dialysis (SLED) and long-term follow-up. *BMC Nephrology* 2018;19:77. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0875-8>
10. Kinoshita H, Yanai M, Ariyoshi K, Ando M, Tamura R. A patient with metformin-associated lactic acidosis successfully treated with continuous renal replacement therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2019;13:371. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2311-5>
11. Arroyo D, Melero R, Panizo N, et al. Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *Int J Nephrol* 2011;2011:749653. <https://doi.org/10.4061/2011/749653>
12. Kocaoğlu Ç, Özel A. Metformin intoksikasyonuna bağlı akut böbrek yetmezliği: olgu sunumu. *J Turk Soc Intensive Care* 2018;16:76-78. <https://doi.org/10.4274/tybd.26818>

Hasta onamı: Hastadan bilimsel faaliyet için aydınlatılmış sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkısı

R.M. çalışmanın ana fikrini kurgulamıştır; H.A. ve N.T. yazıyı düzenlenmiş son haline getirmişlerdir; yazının son hali R.M. tarafından gözden geçirilmiş tüm yazarlar tarafından onaylanmıştır.

Jessner'in lenfositik infiltrasyonu

Jessner's lymphocytic infiltration

Erdem Çomut, Nursinem Alkan, Hülya Cenk, Neşe Çallı Demirkan

Gönderilme tarihi:12.12.2021

Kabul tarihi:14.02.2021

Öz

Jessner'in lenfositik infiltrasyonunun patofizyolojisi henüz bilinmemekle birlikte; genetik, otoimmün, ilaç kullanımı gibi etyolojik nedenlerin sorgulandığı nadir görülen bir antitedir. Bu antite hem klinik hem de histopatolojik olarak başta diskoid lupus eritematozus, polimorf ışık erüpsiyonu ve psödolenfomalar olmak üzere birçok hastalık ile karışabilir. Bu makalede Jessner'in lenfositik infiltrasyonu tanısı almış 26 yaşında bir erkek hastanın klinik özellikleri, ayırıcı tanısı ve tedavisi literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Jessner, lenfositik infiltrasyon, lupus eritematozus, psödolenfoma.

Çomut E, Alkan N, Cenk H, Çallı Demirkan N. Jessner'in lenfositik infiltrasyonu Pam Tıp Derg 2022;15:383-389.

Abstract

Although the pathophysiology of Jessner's lymphocytic infiltration (JLI) is not yet known; It is a rare entity in which etiological reasons such as genetic, autoimmune and drug use are questioned. JLI can be confused with many diseases, especially discoid lupus erythematosus, polymorphous light eruption and pseudolymphomas both clinically and histopathologically. In this article, the clinical features, differential diagnosis and treatment of a 26-year-old male patient diagnosed with JLI are discussed in the light of the literature.

Key words: Jessner, lymphocytic Infiltration, lupus erythematosus, pseudolymphoma.

Comut E, Alkan N, Cenk H, Calli Demirkan N. Jessner's lymphocytic infiltration. Pam Med J 2022;15:383-389.

Giriş

Jessner'in lenfositik infiltrasyonu (JLI), ilk olarak 1953 yılında Jessner ve Kanof tarafından tanımlanan nadir görülen benign kutanöz bir hastalıktır. Yüz, boyun, gövde gibi güneşe maruz kalan bölgelerde papül veya plak benzeri erupsiyonlarla karakterizedir. Hastalık en sık 30-50 yaş aralığında görülmekte olup nadir olarak çocuklarda da bildirilmiştir [1]. İlk tarif edildiği yıllarda erkeklerde daha sık saptandığı düşünülse de daha sonraki çalışmalarda cinsiyet ya da ırk ayrımı olmadığı görülmüştür. Kesin sebebi bilinmemektedir; genetik, otoimmün, ilaç kullanımı (etanersept, ustekinumab, leflunomid) gibi etyolojiler tanımlanmıştır [2-6]. Başka bir hipotez ise JLI'nin sistemik lupus eritematozus (SLE)'un erken kutanöz formu, hatta lupus eritematozus tumidus (LET)'un ilerlemiş formu olabileceğidir [3, 7-10]. JLI'de lezyonlar yavaş seyirli olup genelde asemptomatiktir, fakat

bazı hastalar kaşıntı ve yanma tariflemişlerdir. Lezyonlar tedavili ya da tedavisiz iyileşebilir, ancak sıklıkla tekrarlar. Erupsiyonlar genişledikçe santralinde iyileşme olabilir. Tedavide antimalaryal, topikal ve intralezyonel steroid kullanılmakla birlikte; efektif bir tedavi bulunmamaktadır. Işığa duyarlılığın daha baskın olduğu durumlarda antimalaryal ilaçlar etkilidir [11]. JLI'de tedavi planlamadan önce ayırıcı tanının dikkatli yapılması önemlidir; bir olgu ışığında JLI ayırıcı tanısı detaylı olarak tartışılmıştır.

Olgu sunumu

Yirmi altı yaşında erkek hasta 3-4 yıldır var olan, son 1 yıldır şiddetlenen, bilateral preauriküler bölgede yaklaşık 2x1 cm boyutlarında ve sol yanakta yaklaşık 3x2 cm boyutlarında eritemli plak tarzında lezyonlar nedeniyle merkezimize başvurmuştur (Resim 1). Lezyonlar tekrarlayıcı nitelikte olup, güneş

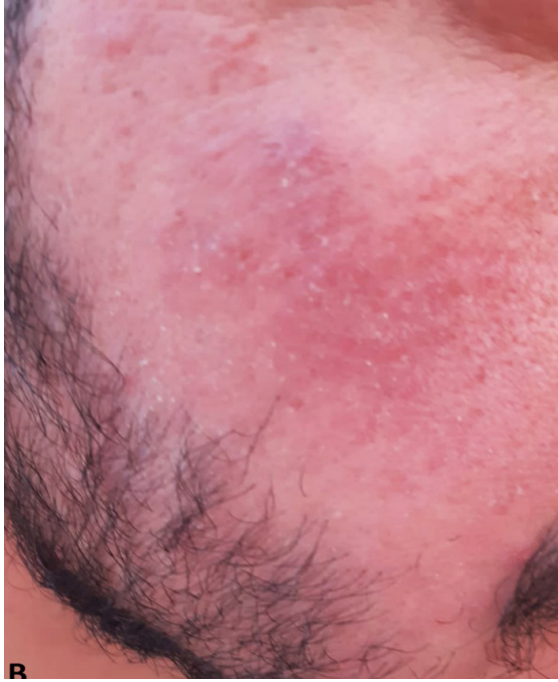
Erdem Çomut, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: comuterdem@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3386-4206) (Sorumlu Yazar)

Nursinem Alkan, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: nursinemalkan@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9310-9181)

Hülya Cenk, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: hullya86@msn.com (https://orcid.org/0000-0003-4871-6342)

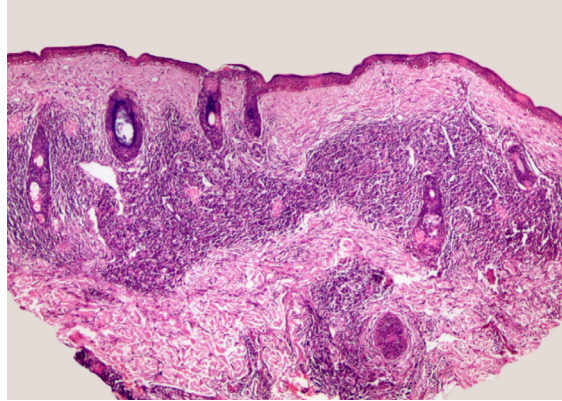
Neşe Çallı Demirkan, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ndemirkan@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-5860-100X)

maruziyeti ve stresle artış göstermektedir. Hastanın bilinen başka bir hastalığı ve düzenli kullandığı ilaç bulunmamaktadır. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde ANA (-) saptanmış olup; JLİ, polimorf ışık erüpsiyonu (PIE), diskoid lupus eritematozus (DLE), sarkoidoz ve rozasea ön tanıları ile preauriküler bölge yerleşimli lezyondan biyopsi alınarak laboratuvarımıza iletilmiştir.

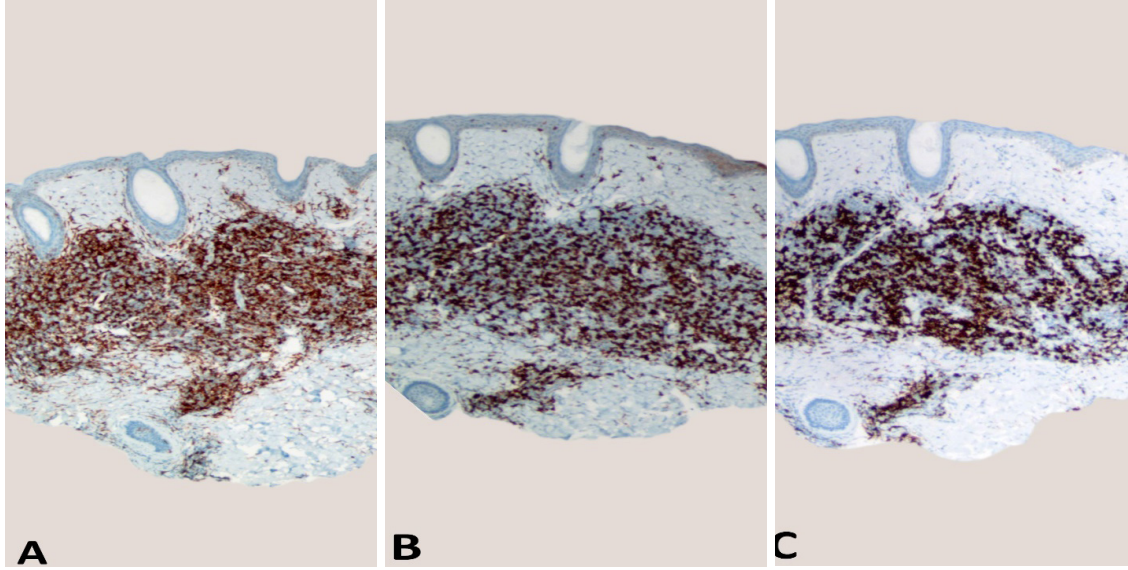


Resim 1. Preauriküler bölgede yaklaşık 2x1 cm boyutlarında eritemli plak (A) ve yanakta yaklaşık 3x2 cm boyutlarında eritemli plak (B)

Makroskopik incelemede 0,3x0,3x0,2 cm boyutlarında deri punch biyopsi materyali ikiye bölünerek tamamı doku takibine alınmış olup seri kesitlerle yapılan mikroskopik incelemede; epidermiste retelerde düzleşme, dermoepidermal bileşkede ekzositoz izlendi. Üst dermiste Grenz zon oluşturan; orta ve derin dermiste lenfosit ve plazmositlerden zengin perivasküler ve periadneksiyal yoğun yangısal infiltrasyon mevcuttu (Resim 2). Dermiste PAS-AB histokimyasal boyası ile mürsün görülmedi. Yapılan immünohistokimyasal incelemede intradermal ve perifoliküler lenfoid hücrelerin CD3, CD4, CD7, CD8 ve CD20 ile poliklonal ekspresyon gösteren reaktif hücreler olduğu saptandı (Resim 3). CD4 (+) hücrelerin CD8 (+) hücrelere oranla daha fazla olduğu dikkati çekti. Yangısal infiltrasyon içinde CD123 ekspresyonu gösteren plazmositoid dendritik hücreler de mevcuttu. Hasta, klinik ve ışık mikroskopik bulgular doğrultusunda JLİ tanısı aldı. Tacrolin ve momecon tedavisi uygulanan hastanın altı aylık izlem sonucunda tedaviye kısmi yanıt gözlemlendi.



Resim 2. Orta ve derin dermiste lenfosit ve plazmositlerden zengin perivasküler ve periadneksiyal yoğun yangısal infiltrasyon (H&E, x40)



Resim 3. Perivasküler ve periadneksiyal lenfositlerde sırasıyla CD4 (A), CD8 (B) ve CD20 (C) pozitifliği izlenmektedir (İmmünohistokimya, x40)

Tartışma

JLİ'nin tarif edildiği 1953 yılından sonra bu antitenin tek bir hastalık mı yoksa DLE, PIE ve hatta malign lenfomaya ilerleyen heterojen bir grup hastalığı mı tarif ettiği konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Çalışmaların net bir sonuca ulaşmaması nedeniyle JLİ daha çok tek bir hastalık olarak kabul görmüştür [12]. Daha sonraki geniş olgu serileri içeren çalışmalarda DLE'nin dermal varyantı olabileceği ileri sürülmüştür [10]. JLİ, epidermal tutulum göstermeyen yüzeysel ve derin dermiste yoğun perivasküler ve perifoliküler lenfositik infiltrat ile karakterize benign kütanöz bir hastalıktır. JLİ'nin patofizyolojisi henüz bilinmemektedir; bununla birlikte, plazmasitoid dendritik hücrelerin, lenfositlerin migrasyonuna yol açtığı ve bunun sonucunda CD4 (+) T lenfositlerin baskın olduğu bir lenfoproliferatif hastalık olarak tarif edilir [8, 13]. CD8 T lenfositlerin baskın olduğunu bildiren başka yayınlar da vardır; otuz dört olgulu bir çalışmada; PCR tekniği kullanarak yapılan TCR-gama gen analizi sonucunda JLİ'nin CD8 (+) poliklonal kütanöz reaksiyon olduğu bildirilmektedir [8]. Yakın zamanda yayımlanan göz çevresindeki üç olgudan oluşan bir seride ise CD4 (+) lenfositlerin akut fazda, CD8 (+) lenfositlerin kronik fazda baskın olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür [14]. Bizim olgumuzda CD4/CD8 oranı hafif miktarda CD4 lehine artmıştı. Etkilenen perivasküler ve periadneksiyal bölgelerde plazmasitoid dendritik hücre (PDC) kümelerinin varlığının etiyolojisi henüz

bilinmemektedir; bu hücre kümelerinin kütanöz lupus eritematozusun kütanöz lenfoproliferatif hastalıklardan ayırımında önemini vurgulayan yayınlar vardır [15]. Başka bir çalışmada ise PDC dağılımının; LET ve JLİ'deki aynı olduğunu [3], T Lenfositler ve mononükleer fagositlerin ise SLE, DLE, JLİ'deki dağılımının benzer olduğu saptanmıştır [7].

JLİ'nin klinik ve histopatolojik bulguları en çok DLE ve alt tipleri ile karışabilmektedir, hatta JLİ'nin DLE'nin alt tipi olabileceği de hala hipotezler arasındadır [10]. DLE'nin dermal tutulumu ile karakterli alt tipi olan LET'in JLİ ile ayırıcı tanısı zordur. ICAM-1 adezyon molekülü, 27E10 makrofaj farklılaşma monoklonal antikoruna gibi belirteçler kullanılarak yapılan bir çalışmada, bu belirteçlerin sadece DLE'de eksprese edildiği saptanmıştır. Boyama paternlerindeki bu farklılık bu iki hastalığı ayırt etmede yeni bir yöntem sağlamıştır [16]. Yapılan başka bir çalışmada ise dermisteki lenfoid infiltratlar, standart bir immünooperoksidaz tekniği kullanılarak iki durumda karşılaştırılmıştır. Jessner vakalarında bulunan dermal infiltrattaki leu 8 pozitif lenfositlerin ortalama yüzdesi %65 iken DLE ve LET vakalarında ortalama yüzde ise %15'tir. Bu gözlem, JLİ'nin ve kronik DLE'nin ayrı hastalık olarak görülmesi gerektiğinin bir başka kanıtıdır [17]. Bir başka çalışmada B lenfositlerin yüzdesinin, JLİ'de LE'den daha baskın olduğu bulunmuştur [18]. Başka bir çalışmada ise LN1'in (germinal merkez B-hücre belirleyicisi), JLİ'yi LE'den ayırmada en faydalı

B hücre belirleyicisi olduğu saptanmakla birlikte MT2 (mantle zon B ve bazı T-hücre belirleyicisi) ve LN1'in birlikte kullanımı ayırıcı tanıda daha etkili olmuştur [18]. Bizim olgumuzda serolojik incelemede ANA negatifti, ayrıca histopatolojik incelemede epidermiste atrofi, interfaz değişiklikler ve bazal membran kalınlaşması ve dermiste müsin bulunmayışı ile önemli ayırıcı tanılardan biri olan DLE ve LET ekarte edilmiştir.

Güneş maruziyeti ile lezyonlarda artış öyküsü olması nedeniyle olgumuzun ayırıcı tanıları arasında PIE de vardı. PIE öyküsünde lezyonlar güneş maruziyetiyle ortaya çıkıp, güneş maruziyeti ortadan kalktığında kaybolabilirken; JLİ'nin güneş maruziyetiyle ilişkisi hakkında fikir ayrılıkları mevcuttur. Ancak histopatolojik olarak PIE'de beklenen epidermal bulgular (akantoz, spongioz, lenfosit ekzositozu, fokal interfaz değişiklikler) ve papiller dermal ödem bizim olgumuzda saptanmadı. Dermal inflamatuvar infiltrat PIE'de yüzeysel dermiste beklenirken olgumuzda hem yüzeysel hem derin dermiste infiltrat mevcuttu.

Psödolenfoma ve lenfoma JLİ ile karışabilen diğer antitelerdir. Psödolenfomalar klinik ve histopatolojik olarak kutanöz lenfomalar ile ortak özellik gösteren, benign T ve B lenfositlerin poliklonal proliferasyonudur. Klinik olarak nodüller şeklinde veya daha büyük tümöral kitleler ya da plaklar halinde ortaya çıkabilir. Lenfositoma cutis çoğunlukla meme ucu bölgesi, genital bölge veya kulak memesinde ortaya çıkarken, JLİ daha çok baş, boyun, gövdede görülür. Olgumuzda psödolenfomalarda görmeyi beklediğimiz dermisi kaplayan, derin dermise ve bazen subkutan adipöz dokuya uzanım gösteren dens nodüler lenfositik infiltrasyon ya da reaktif germinal merkezler izlenmemiş olup perivasküler ve periadneksiyel monomorf lenfoplazmositik infiltrat görülmüştür. Kutanöz lenfomalarda beklenen büyük, düzensiz, daha soluk boyanan ve nükleol belirginliği gösteren nükleollere sahip atipik lenfositlerin aksine küçük, düzenli ve hiperkromatik non-neoplastik lenfositler izlediğimiz olgumuzda malign lenfoproliferatif hastalık düşünülmemiştir. Ayrıca immünohistokimyasal yöntem ile çalışılan CD3, CD4, CD7, CD8 ve CD20 ile lenfositlerde poliklonal ekspresyon görülmüştür. Son yıllarda WHO 2018 sınıflamasında yer alan primer kutanöz CD4 (+) küçük/orta T-hücreli lenfoproliferatif hastalık isimli antite de JLİ ile

karışabilir [19]. İmmünohistokimyasal bulguları benzese de bizim olgumuzda CD4/CD8 oranı 15-20 kat yüksek değildi, ayrıca lenfoproliferatif hücreler arasında dev hücrelere, küçük/orta boy lenfositlere rastlanmadı. JLE'nin ayırıcı tanısına giren en önemli antitelerin genel özellikleri bir tablo halinde sunulmuştur (Tablo 1).

JLİ gövdede görüldüğü zaman daha nadir olarak retiküler eritematöz müsinozis (REM) ile karışabilir. REM'de lezyonlar tipik olarak göğüste ve sırtın üst kısmında görülür. Olgumuzda yüz ve baş boyun dışında lezyon görülmemiş olup histopatolojik incelemede REM'de beklenenden daha yoğun dermal inflamatuvar infiltrat görülmüştür ve dermal müsin birikimi izlenmemiştir.

Ortasında skar gelişmiş JLİ lezyonları anüler şekilde olursa granüloma anulare ile karışabilir. Granüloma anulare, sıklıkla akral bölgede gelişir, yüz tutulumu nadirdir. Olgumuzda lezyonlar yanak ve preauriküler yerleşimli olup histopatolojisinde granüloma anulareda beklenen granümatöz inflamasyon ya da müsin birikimi görülmemiştir.

Yüz yerleşimli makül ya da plaklar ile prezente olması nedeniyle JLİ ile karışabilecek bir diğer antite granüloma fasiyale'dir. Granüloma fasiyale'nin histopatolojisinde üst dermiste bir Grenz zone yanısıra perivasküler mikst tipte bir inflamasyon karşımıza çıkar [20]. Bizim olgumuzda Grenz zone izlenmekle birlikte dermal inflamatuvar infiltrat nötrofil ya da eozinofilleri içermemektedir.

Sonuç olarak JLİ tanısı koymadan önce LET gibi sistemik tedavi gerektirebilecek diğer lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. JLİ sekel bırakmadan kendiliğinden düzelebilen, iyi bir prognoza sahiptir. Topikal steroid ve antimalaryal gibi tıbbi tedavi uygulanan hastalar için deride atrofi gibi yan etkileri izlemek için düzenli takip gereklidir. Işığa duyarlılık JLİ için olası bir tetikleyici olduğundan, hastalara güneşe maruz kalmaktan kaçınmaları önerilir. Nadir bir komplikasyon olarak JLİ periorbital deriyi etkileyerek şiddetli skatrisyel ektropiyona yol açabilir [21]. Periorbital tutulumda, skatrisyel ektropiyon komplikasyonu nedeniyle hastalar yakından izlenmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Tablo 1. Jessner'in lenfositik infiltrasyonunun ayırıcı tanısına giren hastalıkların genel özellikleri

	Klinik Özellikler				Histopatoloji			
	Yaş (en sık)	Lokalizasyon	Güneş maruziyeti ile ilişkisi	ANA	Epidermis/Dermoepidermal Bileşke Bulguları	Dermal müsin	İnflamatuvar hücreler	DIF
Jessner'in lenfositik infiltrasyonu	30-50	Yüz, boyun ve üst gövde	Var	(-)	Yok	Yok	Perivasküler-periadneksiyel lenfosit ve plazmositoid dendritik hücreler	(-)
Diskoid lupus eritematozus	20-40	Yüz ve skalp	Var	(+)	Epidermiste atrofi, foliküler tıkaç, kalın bazal membran, interfaz değişiklikler	Var	Perivasküler-periadneksiyel lenfositler	(+)*
Lupus eritematozus timidus	30-40	Üst gövde ve lateral yüz	Var	(+)/(-)	Yok	Var	Perivasküler-periadneksiyel lenfositler	(+)*
Polimorf ışık erupsiyonu	<40	Yüz, gövde, sırt ve ekstremiteler	Var	(-)	Akantoz, spongioz, lenfosit ekzositozu, fokal interfaz değişiklikler	Yok	Perivasküler lenfositik infiltrasyon	(+)*, zayıf
Kutanöz Lenfoma	50-60	Vücutta herhangi bir yerde	Yok	(-)	Epidermotropizm (mikozis fungoides)	Yok	Dens atipik lenfositik infiltrasyon	(-)

* IgG, IgM ve C3c ile dermoepidermal bileşkede

Kaynaklar

- Petersen MP, Vestergaard V, Bygum A. Jessner lymphocytic infiltration - rare in childhood. *Dermatol Online J* 2017;23. <https://doi.org/10.5070/d32310037005>
- Ashworth J, Morley WN. Jessner and Kanof's lymphocytic infiltration of the skin: a familial variant. *Dermatology* 1988;177:120-122. <https://doi.org/10.1159/000248527>
- Tomasini D, Mentzel T, Hantschke M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: an overview of their presence and distribution in different inflammatory skin diseases, with special emphasis on Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin and cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol* 2010;37:1132-1139. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2010.01587.x>
- Abbad N, Lanal T, Brenuchon C, Morel G, Deprez X. Etanercept-induced lymphocytic infiltration of Jessner-Kanof. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:449. <https://doi.org/10.1002/art.40347>
- Guarneri C, Lentini M, Polimeni G, Giuffrida R, Cannavò SP. Ustekinumab-induced drug eruption resembling lymphocytic infiltration (of Jessner-Kanof) and lupus erythematosus tumidus. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:792-794. <https://doi.org/10.1111/bcp.12837>
- Sparsa L, Afif N, Goetz J, et al. Jessner-Kanof disease induced by leflunomide: a dermal variant of cutaneous lupus? *Rheumatol Int* 2011;31:255-258. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1169-z>
- Konttinen YT, Reitamo S, Ranki A, Segerberg Konttinen M. T lymphocytes and mononuclear phagocytes in the skin infiltrate of systemic and discoid lupus erythematosus and Jessner's lymphocytic infiltrate. *Br J Dermatol* 1981;104:141-145. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1981.tb00035.x>
- Poenitz N, Dippel E, Klemke CD, Qadoumi M, Goerd S. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin: a CD8+ polyclonal reactive skin condition. *Dermatology* 2003;207:276-284. <https://doi.org/10.1159/000073090>
- Rémy Leroux V, Léonard F, Lambert D, et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:217-223. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.09.039>
- Lipsker D, Mitschler A, Grosshans E, Cribier B. Could Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin be a dermal variant of lupus erythematosus? An analysis of 210 cases. *Dermatology* 2006;213:15-22. <https://doi.org/10.1159/000092832>
- Higgins CR, Wakeel RA, Cerio R. Childhood Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin. *Br J Dermatol* 1994;131:99-101. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08464.x>
- Toonstra J, Wildschut A, Boer J, et al. Jessner's Lymphocytic infiltration of the skin: a clinical study of 100 patients. *Arch Dermatol* 1989;125:1525-1530. <https://doi.org/10.1001/archderm.1989.01670230067010>
- Willemze R, Dijkstra A, Meijer CJ. Lymphocytic infiltration of the skin (Jessner): a T-cell lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol* 1984;110:523-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb04674.x>
- Sugioka K, Hayashi A, Ichishi M, Sugimoto Y, Habe K, Yamanaka K. Three cases of lymphocytic infiltration of the eyelid. *Dermatopathology* 2021;8:124-129. <https://doi.org/10.3390/dermatopathology8020018>
- Pereira A, Ferrara G, Calamaro P, et al. The histopathological spectrum of pseudolymphomatous infiltrates in cutaneous lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 2018;40:247-253. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000942>
- Kunz M, Henseleit Walter U, Sorg C, Kolde G. Macrophage marker 27E10 on human keratinocytes helps to differentiate discoid lupus erythematosus and Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Eur J Dermatology* 1999;9:107-110.
- Merot Y, French L, Saurat JH. Leu 8-positive cells in discoid lupus erythematosus and Jessner-Kanof's lymphocytic infiltrate of the skin. *J Cutan Pathol* 1988;15:412-413. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1988.tb00576.x>
- Akasu R, Kahn HJ, From L. Lymphocyte markers on formalin-fixed tissue in Jessner's lymphocytic infiltrate and lupus erythematosus. *J Cutan Pathol* 1992;19:59-65. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1992.tb01560.x>
- Yi LG, Gru AA. Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder mimicking Jessner lymphocytic infiltrate and tumid lupus-a report of two cases. *Am J Dermatopathol*. 2021;43:293-297. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001982>
- Oliveira CC, de Carcalho Ianhez PE, Marques SA, Marques MEA. Granuloma faciale: clinical, morphological and immunohistochemical aspects in a series of 10 patients. *An Bras Dermatol* 2016;91:803-807. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164628>
- Awotesu S, Dubois V, El Hindy N, Watts M. Jessner's lymphocytic infiltrate: a rare cause of lid ectropion. *BMJ Case Rep* 2010;2010. <https://doi.org/10.1136/bcr.07.2009.2064>

Hasta onamı: Yazılı hasta onamı hastadan alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

N.Ç.D. çalışmanın ana fikrini kurgulamış ve olgunun histopatolojik bulgularını ortaya koymuştur. H.C. olguya ait klinik verileri toplamış ve klinik fotoğrafları elde etmiştir. N.A.

giriş ve olgu sunumu kısımlarının yazımında görev almıştır. E.Ç. klinik ve mikroskopik fotoğrafları olgu sunumu için derleyip düzenlemiştir. Makalenin tartışma bölümü E.Ç. ve N.Ç.D. tarafından yazılmış, E.Ç. tarafından gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

COVID-19 case with prolonged neutropenia

Uzamış nötropenili COVID-19 vakası

Nilüfer Yiğit, Başak Ünver Koluman, Erhan Uğurlu, Göksel Altınışık Ergur

Gönderilme tarihi:01.11.2021

Kabul tarihi:31.01.2022

Abstract

In this article, we present the follow-up and treatment process of neutropenia, which develops during COVID-19 infection in a healthy adult and lasts for approximately 45 days. When the patient applied with the complaints of weakness and joint pain, the PCR test was positive and neutropenia and lymphopenia were detected in the laboratory examination. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) treatment was started in order to prevent the development of secondary infection to the patient, who was evaluated for additional medical treatment for neutropenia while the COVID-19 treatment was continuing. However, it was observed that neutropenia returned to normal after 1.5 months. Neutropenia secondary to COVID-19 infection can be seen in healthy adults and it is thought that the use of G-CSF in the treatment will be beneficial.

Key words: COVID-19, G-CSF, neutropenia.

Yigit N, Unver Koluman B, Ugurlu E, Altinisik Ergur G. COVID-19 case with prolonged neutropenia. Pam Med J 2022;15:391-394.

Öz

Bu yazıda sağlıklı bir erişkinde COVID-19 enfeksiyonu sırasında gelişen ve yaklaşık 1,5 ay devam eden nötropeni tablosunun takip ve tedavi sürecini sunuyoruz. Halsizlik ve eklem ağrısı şikayeti ile başvurusunda pcr pozitifliği ve laboratuvar incelemesinde nötropeni, lenfopeni saptanması ile COVID-19 tedavisi devam ederken nötropeni için ek medikal tedavi verilmesi açısından değerlendirilen hastaya sekonder enfeksiyonların gelişimini önlemek amacıyla G-CSF tedavisi başlandı. Yaklaşık 1,5 ay devam eden nötropeni durumu 1,5 ayın sonunda tamamen normale döndüğü görüldü. Sağlıklı erişkinde COVID-19 enfeksiyonuna sekonder nötropeni görülebilmektedir ve tedavide G-CSF kullanımının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, G-CSF, nötropeni.

Yiğit N, Ünver Koluman B, Uğurlu E, Altınışık Ergur G. Uzamış nötropenili COVID-19 vakası. Pam Tıp Derg 2022;15:391-394.

Introduction

Neutropenia is the term used when the absolute neutrophil count falls below 1,500/ μ l. If the number of neutrophils is below 1.000-1.500/ μ l, it is classified as mild, if below 500-1000/ μ l, as moderate, if below 500/ μ l, severe and if below 200/ μ l it is classified as very severe neutropenia [1].

If the duration of neutropenia continues for less than 3 months, it is defined as acute neutropenia, if it lasts longer than 3 months, it is defined as chronic neutropenia. Post-infectious causes are seen as the acute form of neutropenia

due to acquired causes [1]. Viruses are the most common cause of postinfectious neutropenia [2, 3].

The data obtained from 15 published articles reflecting the value of blood cell count and different percentages of lymphocytes and neutrophils from severe / non-severe COVID-19 patients were evaluated collectively in a review. As presented, while lymphopenia is a prominent finding in most patients, some studies have reported an increased number of neutrophils [4].

In this case report example, unlike the literature, neutropenia developed during

Nilüfer Yiğit, Research Ass. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: nilufer_savurmus@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5871-6461) (Corresponding Author)

Başak Ünver Koluman, Ass. Prof. Department of Hematology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey; e-mail: basakunver@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-1106-5021)

Erhan Uğurlu, Assoc. Prof. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: drerhanugurlu@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5402-6925)

Göksel Altınışık Ergur, Prof. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: gaergur@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6869-1301)

COVID-19 infection and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) applied in treatment will be mentioned.

Case

A 30-year-old female patient applies to the hospital with severe weakness and joint pain on November 23, 2020. The patient had no known chronic disease and was not smoker. Her arrival saturation was 98% at room air, the fever was 37.1°C, her blood pressure was 100/60 mm/Hg, and her pulse was 121/dk. Laboratory values are included in the table. Postero-anterior chest X-ray was normal (Figure 1). The patient's covid pcr test was positive. Hemoglobin was 11.1 g/dL, white cell count (WBC) $1.2 \times 10^9/L$ (neutrophils $0.64 \times 10^9/L$), and platelets $127 \times 10^9/L$. There was no atipic cell in peripheral blood smear, and coherent with neutropenia. She was hospitalized because of neutropenia. Favipiravir treatment was started. In the thorax CT, there were patched ground-glass areas in the lower zones bilaterally in the lungs (Figure 2). Because of neutropenia, she was consulted to hematology for additional recommendations. G-CSF (filgrastym) therapy was recommended to the patient by hematology. The patient received a single dose of 48 units of G-CSF therapy. Nausea, vomiting and diarrhea started during follow-up. The fever was 37.3°C

maximum. The neutrophil count was $4440/\mu l$ in the hemogram taken at the 24th hour of G-CSF treatment. The last peripheral blood smear was also evaluated by hematologists. There was presence of neutrophils in peripheral smear but appeared fragile. There were hyposegmented (hypolobulated) or bilobed neutrophil nuclei as known as pseudo Pelger-Huet anomaly. Hypogranulation of cytoplasm was also noted. The cytoplasm of neutrophils was pale. All these were dysplasia findings of neutrophils (Figure 3).



Figure 1. Postero-anterior chest X-ray was normal

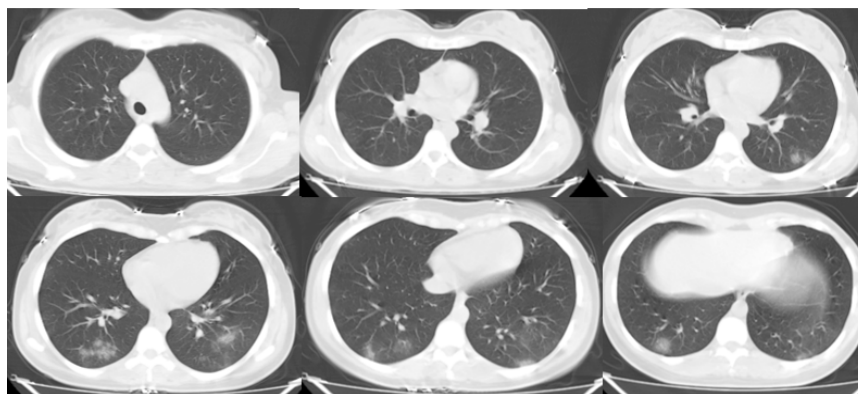


Figure 2. Patched ground-glass infiltrates in bilateral lower lobes in thorax CT

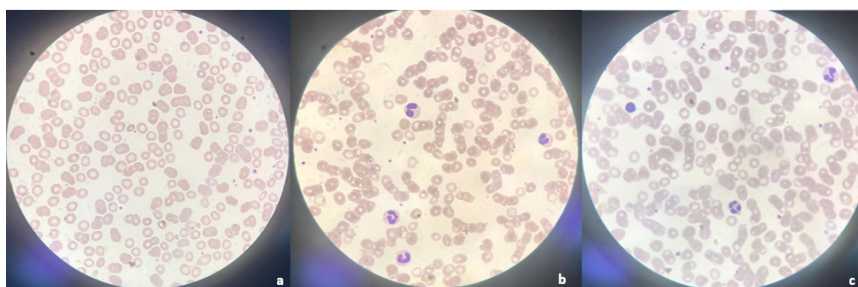


Figure 3a. Blood smear at diagnosis; **3b.** blood smear after initial G-CSF treatment; **3c.** blood smear after completion of treatment at the end of 45 days

Nausea and vomiting regressed on the 3rd day of treatment. The patient's oral intake improved. Daily hemogram follow-up continued. Gradual decrease in neutrophil values was observed. Absolute neutrophil count (ANC) decreased below 1000/ μ l level exactly four days after G-CSF treatment. Therefore, a second dose of G-CSF was given with the recommendation of hematology. The patient whose complaints regressed was discharged on the 7th day of hospitalization. Hemogram control was done once a week. In the following third and fourth weeks, two more G-CSF treatments were given because the neutrophil count was below 1000. It was decided to continue the follow-up without treatment as the number of neutrophils in the hemogram at the fourth week was 1300/ μ l. The patient reached a normal WBC ($4.33 \times 10^9/L$) and a normal ANC (2700/ μ l), at the end of the 5th week. Neutrophil morphology reached its healthy form at the end of the 5th week.

Discussion

Neutrophils are spectacular cells of body's immune system and prevent bacterial and fungal infections by phagocytosis and killing foreign invaders. A neutrophil count below 1,500 cells/ μ L is termed neutropenia, and it becomes clinically significant if the counts fall below 200, especially in immunocompromised patients [5]. Congenital causes are primary; acquired reasons creates secondary neutropenias. The cause of transient neutropenia can be broadly categorized into infectious and noninfectious causes. Among infectious causes, viral infections are the most common cause; however, bacterial and protozoal infections are also associated with neutropenia [5]. Most common viral agents include the Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus (HIV), influenza, parvovirus B19, and cytomegalovirus [6]. Although COVID-19 infection is a viral infection, neutropenia is not an expected condition.

However, decreased absolute lymphocyte count in peripheral blood combined with high neutrophil count has been a consistent observation in hospitalized COVID-19 patients [7]. But our case was different from the literature data. The patient had a neutropenia profile that lasted for about 5 weeks starting from her admission. Although there was a rapid increase in neutrophil values after each G-CSF

treatment, there was a decrease in neutrophil values afterwards.

The low neutrophil count is directly proportional to the infection risk and also the severity of the infection [8]. The rapid development and prolonged duration of neutropenia are other factors that increase the risk of infection. The prophylactic use of G-CSF reduces the risk of chemotherapy-induced neutropenia and its complications, including febrile neutropenia and infection-related mortality [9]. In recent publications, it is recommended to give prophylactic G-CSF treatment to prevent possible complications in cancer patients who receive chemotherapy, especially during the COVID-19 pandemic [10]. In line with the recommendations in the literature, we started G-CSF treatment for our patient in order to prevent the progression of the current infection and to eliminate the possibility of secondary infection that may develop. But there were two handicaps of increasing neutrophil count. Accumulation of neutrophils in the lung is known to be the hallmark of ARDS [11]. The late stages of COVID-19 are due to the patient's excessive immune response rather than the high viral load [12]. Therefore, G-CSF therapy may pose the risk of exacerbating the hyperinflammatory response induced by COVID-19 [13].

When all these possibilities are evaluated, the location of G-CSF therapy in neutropenic patients with COVID-19 infection is uncertain. However, its place in treatment will become clear with the studies and case examples to be conducted. In our case example, G-CSF treatment prevented the patient's neutropenia from deepening, helping to prevent possible secondary infection and avoid COVID-19 infection to progress.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Aydođdu S, Celik A, Karakas Z. Nötropeniye yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2015;15:3-9. <https://doi.org/10.5222/j.child.2015.003>
2. Husain EH, Mullah Ali A, Al Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:575-577. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318250084a>

3. Sloand E. Hematologic complications of HIV infection. *AIDS Rev* 2005;7:187-196.
4. Pourbagheri Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta* 2020;510:475-482. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.019>
5. Singh N, Lubana SS, Dabrowski L. Isolated chronic and transient neutropenia. *Cureus* 2019;11:e5616. <https://doi.org/10.7759/cureus.5616>
6. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol* 2013;50:198-206. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.010>
7. Huang W, Berube J, McNamara M, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Cytometry Part A* 2020;97:772-776. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24172>
8. Celkan T, Şirin Koç B. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Arch Pediatr* 2015;50:136-144. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2015.2295>
9. Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2014;25:1709-1718. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu035>
10. Tralongo AC, Danova M. Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) and COVID-19: a double-edged sword? *Infez Med* 2020;28:459-460.
11. Potey PMD, Rossi AG, Lucas CD, Dorward DA. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J Pathol* 2019;247:672-685. <https://doi.org/10.1002/path.5221>
12. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
13. Lang FM, Lee KMC, Teijaro JR, Becher B, Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat Rev Immunol* 2020;20:507-514. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0357-7>

Informed consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Authors' contributions to the article

NY, BÜK constructed/constructed the main idea and hypothesis of the study.

NY, EU, GAE developed the theory and arranged/edited the material and method section.

NY, BÜK, EU have/have done the evaluation of the data in the results section

The discussion section of the article was written by NY, EU, GAE and BÜK have reviewed and approved the necessary corrections.

In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version.

Supraklaviküler brakial pleksus sinir bloğu sonrası gelişen ipsilateral frenik sinir hasarı

Ipsilateral frenic nerve damage after supraclavicular brachial plexus nerve block

Yahya Fatih Koçak, Murat Alparıslan, Gülçin Aydın

Gönderilme tarihi:31.01.2022

Kabul tarihi:28.02.2022

Öz

Supraklaviküler brakial pleksus sinir bloğu (SBPB) hem anestezi hem de analjezi amacıyla anestezi pratiğinde kullanılmaktadır. Operasyon süresince hastanın bilincinin açık olması, solunum fonksiyonlarında değişimin olmaması, havayolu reflekslerinin korunması ve postoperatif analjezi özelliği ile genel anesteziye kıyasla daha üstündür. Bununla beraber komplikasyonları da mevcuttur. Son yıllarda ultrasonografi (Usg) eşliğinde komplikasyon oranı oldukça azalmıştır. Bu olgumuzda SBPB sonrası gelişen ipsilateral frenik sinir hasarını tartışacağız.

Anahtar kelimeler: Supraklavikular blok, ultrasonografi, frenik sinir hasarı.

Koçak YF, Alparıslan M, Aydın G. Supraklaviküler brakial pleksus sinir bloğu sonrası gelişen ipsilateral frenik sinir hasarı. Pam Tıp Derg 2022;15:395-398.

Abstract

Supraclavicular brachial plexus nerve block (SBPB) is used in anesthesia practice for both anesthesia and analgesia. Sbbp is more preferable due to its advantages over general anesthesia. Some of these advantages are: the patient is conscious, respiratory functions are protected, airway reflexes are preserved and it has postoperative analgesia. However, there are also complications. In recent years, the complication rate with ultrasonography has decreased considerably. In this case, we will discuss the ipsilateral phrenic nerve injury after SBPB.

Key words: Supraclavicular block, ultrasonography, phrenic nerve injury.

Kocak YF, Alparıslan M, Aydın G. Ipsilateral frenic nerve damage after supraclavicular brachial plexus nerve block. Pam Med J 2022;15:395-398.

Giriş

Brakial pleksus blokları (BPB) üst ekstremitte cerrahisinde uygun anestezi ve analjezi sağlamasıyla popüler hale gelmiştir [1]. Supraklaviküler fossaya yerleştirilen Usg probu ile subklavyen arter, skalen kaslar, plevra ve 1. kosta yapıları görülerek anterior ve medius skalen kasları arasında subklavyen arter lateralinde brakial pleksus görülerek işlem yapılır. BPB'nin komplikasyonları arasında; diafragmatik paralizi birlikteliğinde frenik sinir bloğu, intravasküler enjeksiyon sonrası gelişen lokal anestezi toksisitesi, pnömotoraks ve hematoma yer alır [2].

Biz bu olguda literatür eşliğinde SBPB sonrası gelişen ipsilateral frenik sinir hasarını tartışacağız.

Olgu

Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tarafından sağ olekranonda kitle operasyonu planlanan 40 yaşında, Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği (ASA) 2 risk grubu, vücut kitle indeksi 29, Covid pcr testi (-) olan kadın hastanın preoperatif değerlendirmesinde; retinitis pigmentosa ve hipotiroidisi mevcuttu. Tiroid karsinomu nedeni tiroidektomi ve multipl batın operasyonları vardı. Laboratuvar değerleri normal olan hastaya SBPB planlandı. Operasyon sabahı blok odasında standart monitorizasyon eşliğinde 0,003 mg/kg dormicum (Dilemy, Saba) ile sedasyon sağlandı. Hastanın başı yukarı ve supin pozisyonda iken lineer 10-18 MHz ultrasonografi probu (EsaoteMyLab 30, Geneva, Italy) sagittal düzlemde supraklaviküler fossaya yerleştirildi.

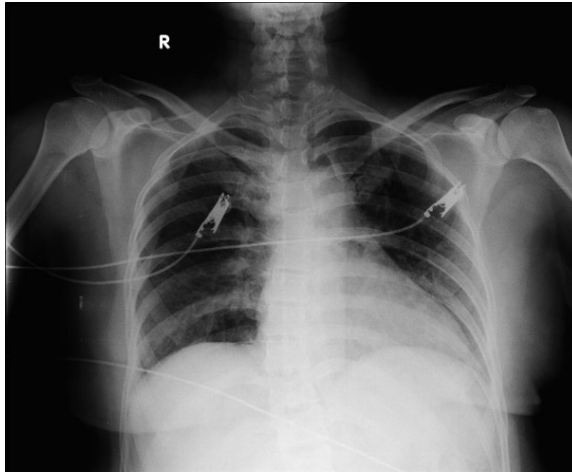
Yahya Fatih Koçak, Arş. Gör. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye, e-posta: dryahyafatih26@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3472-0837>) (Sorumlu Yazar)

Murat Alparıslan, Uzm. Dr. Van Gevaş İlçe Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Van, Türkiye, e-posta: muratalp4@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9252-8667>)

Gülçin Aydın, Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye, e-posta: drgulcinaydin@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0001-9672-7666>)

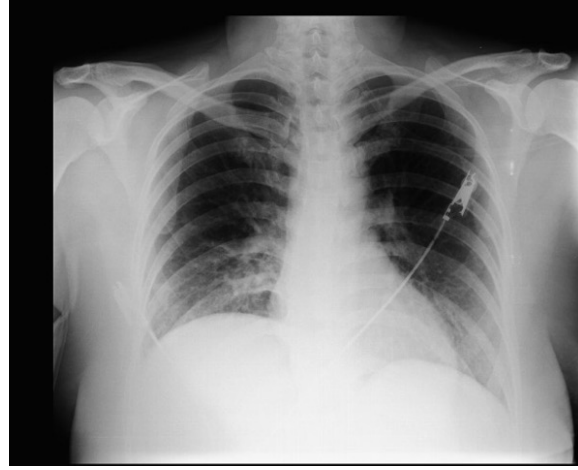
22 gauge 50 mm'lik iğne (Vygon, Écouen, France) in-plane olarak görüntüde subklavyen arter, 1. kosta ve plevra var iken brakial pleksus sahasına ilerletildi. Sinir stimülatörü yardımıyla uygun akım sağlanan alanlara 20 ml %0,5 bupivakain hidroklorür (Buvasin %0,5, Vem) ve 5 ml %2 lidokain HCL (Aritmal, Biosel) lokal anesteziikleri kullanıldı.

İşlem sonrası duyuşal ve motor muayeneler yapıldı. 5. dakikada sağ elin tenar bölgesinde duyuşal ve motor blok tam olarak değerlendirildi ancak hipotenar bölgede duyuşal ve motor blok parşiyel olarak gözlemlendi. 10. dakikada dirsek lateraline kadar duyuşal ve motor blok tam olarak değerlendirildi ancak; dirsek ve el medialinde duyuşal ve motor bloğun parşiyel olarak devam ettiği izlendi. İşlem sonrası 60. dakikada duyuşal ve motor blok tam olarak gözlemlendi. İşlemden 20 dakika sonra hastada ani dispne geliştii. Fizik muayenede sağ akciğer üst segmentte solunum sesleri azalmış olarak duyuldu. Hastanın satürasyonu oda havasında %99, nabız:96/dk, tansiyonu 148/82 mmHg olarak ölçüldü. Çekilen posteroanterior (PA) akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi (Resim 1).

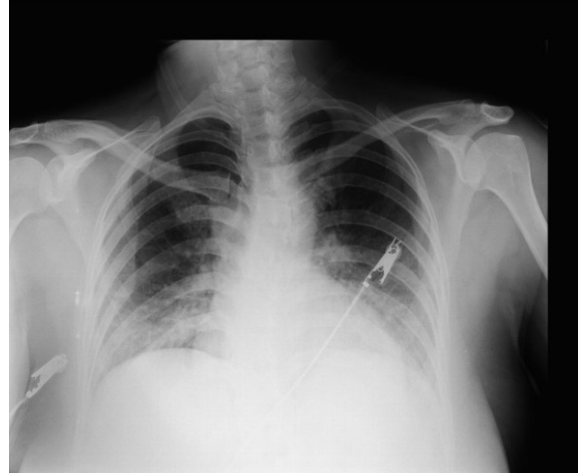


Resim 1. Normal Akciğer grafisi

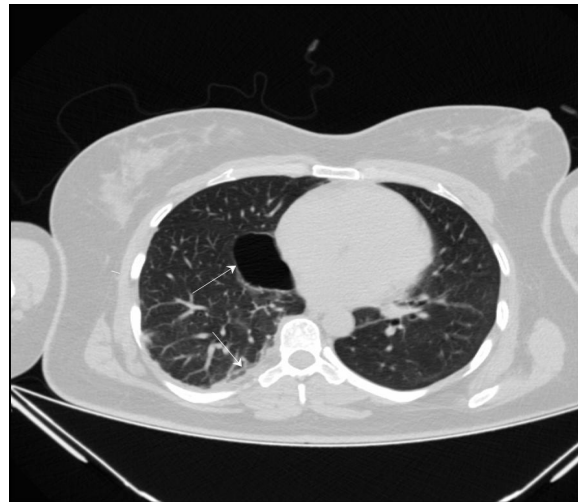
Dispnenin devam etmesi üzerine operasyon iptal edildi ve hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Arteriyel kan gazı; pH:7,45 pO₂:152 mmHg pCO₂:30 mmHg HCO₃:20 mmol/L idi. İşlem sonrası 4. Saatte nefes darlığı gerilemeyen hastaya kontrol PA akciğer grafisi- hem inspiryumda hem ekspiryumda çekildi (Resim 2, Resim 3). Toraks bilgisayarlı tomografi (bt) görüntüleme yapıldı (Resim 4). Bu dönemde Oksijen SpO₂ %98, nabız:95/dk, tansiyonu 135/69 mmHg olarak ölçüldü.



Resim 2. İnspiryumda akciğer grafisinde sağ diafragma eleve



Resim 3. Ekspiryumda akciğer grafisi her iki diafragma aynı seviyede



Resim 4. Toraks Bt de üstteki ok ile sağ parakardiyak alanda bül ve alttaki ok ile sağ posterior alanda efüzyon görülmektedir

Akciğer grafisinde sağ diafragma inspiriyum fazında elevasyon görünürken ekspiryum fazında diafragma aynı seviyede görüldü. Toraks bt'de sağ orta segmentte plevral efüzyon ve parakardiyak bül görüldü. 6. saatte dispne şikâyeti geriledi. Unilateral frenik sinir paralizisi olarak yorumlanan ve acil girişim düşünülmeyen hasta ertesi gün Ortopedi ve Travmatoloji bölümüne devredildi. Hasta bir gün sonra da taburcu edildi. 4 gün sonra Göğüs Cerrahisi Polikliniği'ne kontrol muayeneye gelen hastanın fizik muayenesi normal her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor olarak değerlendirildi. Çekilen PA akciğer grafisi (Resim 5) ise normaldi.



Resim 5. Normal akciğer grafisi

Tartışma

Brakial pleksus bloğu sonrası çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bunlar; diafragmatik paralizi birlikteliğinde frenik sinir bloğu (%36-67), pnömotoraks (%0,5-6,1), hematoma (%0,1-0,67) [3] ve intravasküler enjeksiyon sonrası gelişen lokal anestezi toksisitesidir (%0,04-0,18) [4].

Frenik sinir anterior skalen kasının önünde yer alır ve onu brakial pleksustan ayıran tek yapı fasyasıdır. Pleksusun proksimal yani interskalen aralığa enjekte edilen lokal anestetikler bu aralıkta frenik sinirin de bulunması nedeniyle kolayca frenik siniri etkileyebilir [5]. Frenik sinir hasarından kaçınmak için sinir stimülatör cihazı kullanılarak abdominal hareketler takip edilebilir. Ayrıca ultrasonografi ile karın kaslarında

paradoksal kasılmalar izlenebilir ve olası frenik sinir uyarımı gözlenebilir. Usg ve sinir stimülatör kullanımıyla beraber olası komplikasyonlar ciddi oranda azalma görülür [6]. Bizim olgumuzda usg ile eş zamanlı stimülatör cihazı kullanmamıza ve abdominal hareketleri takip etmemize rağmen bunun önüne geçilememiştir.

Frenik sinir hasarı sonrası diafragma paralizisine bağlı respiratuar semptomlar olabilir. Dispne, wheezing, azalmış solunum sesleri, ortopne, takipne, hipoventilasyon, intrabdominal basınç artışına bağlı gastroözefageal reflü görülebilir [7]. Bizim olgumuzda işlem sonrası 20. dk'da ani gelişen dispne şikâyeti olmuş ve bu durum 4 saat sürmüştür. Solunum yetmezliği olan hastalarda brakial pleksus blokları kontrendikedir [8]. Bizim hastamızda blok için kontrendike bir durum söz konusu değildir.

Frenik sinir hasarı olan olgularda radyolojik görüntülemelerle tanı konur. Akciğer grafisi diafragma morfolojisi ve yüksekliğini değerlendirmede etkilidir. Akciğer grafisinin tek taraflı diyafragma paralizisi tanısında duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %90, %44, %33 ve %93'tür [9]. Tek taraflı frenik sinir hasarında aynı taraf diyafragmada hareketsizliğe bağlı yükseklik görülür. Floroskopi ile inspiriyumda diyafragmanın paradoksik hareketinin gözlenmesi (Sniff test) genellikle tanı koydurur. Günümüzde floroskopi yerine daha çok Usg kullanılmaktadır ve parasagittal ve transvers pozisyonlarda diyafragma paradoks hareketinin görülmesi amaçlanmaktadır [9]. Bizim olgumuzda ani gelişen dispne ve inspiriyumda çekilen akciğer grafisinde tek taraflı diyafragma yüksekliğinin olması tanıyı koydurdu.

Sonuç olarak, supraklaviküler brakial pleksus bloğunun usg ve sinir stimülatörü gibi ek yöntemler kullanılmasına rağmen ipsilateral hemidiyafragmatik paralizi insidansı halen yüksektir. Bu durum sağlıklı hastaların çoğunda asemptomatik seyretmektedir. Erken dönemde gelişen dispne şikâyeti, özellikle inspiriyumda çekilen akciğer grafisi ile hızlı tanı koydurur. Bu hastaların yakın hemodinamik takibi için yoğun bakım önem arz etmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Klein SM, Evans H, Nielsen KC, Marcy S Tucker MS, Warner DS, Steele SM. Peripheral nerve block techniques for ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2005;101:1663-1676. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000184187.02887.24>
2. Hadzic A. Hadzic's textbook of Regional anesthesia and Acute pain management. 2. ed. McGraw-Hill Education, 2017:1315-1316.
3. Finucane BT. Complications of regional anesthesia. Second edition. Edmonton, Alberta, Canada 2007;121-149. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-68904-3>
4. Local anesthetic systemic toxicity. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/local-anesthetic-systemic-toxicity>. Accessed February 20, 2022
5. Partridge BL, Katz J, Benirschke K. Functional anatomy of the brachial plexus sheath: implications for anesthesia. *Anesthesiology* 1987;66:743-747. <https://doi.org/10.1097/00000542-198706000-00006>
6. Hogan QH. Phrenic nerve function after interscalene block revisited: now, the long view. *Anesthesiology* 2013;119:250-252. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829c2f3a>
7. Reynaud V, Prigent H, Mulliez A, Durand MC, Lofaso F. Phrenic nerve conduction study to diagnose unilateral diaphragmatic paralysis. *Muscle&Nerve* 2021;63:327-335. <https://doi.org/10.1002/mus.27144>
8. Zisquit J, Nedeff N. Interscalene block. StatPearls Publishing, 2021.
9. Ricoy J, Rodríguez Núñez N, Álvarez Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Diaphragmatic dysfunction. *Pulmonology* 2019;25:223-235. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.10.008>

Hasta onamı açıklaması: Hastadan yayın için aydınlatılmış yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

Effects of COVID-19 pandemic on pediatric endocrinology practice; childhood obesity, pubertal progression and diabetes

COVID-19 pandemisinin çocukluk çağı obezitesi, pubertal progresyon ve tip-1 diyabet üzerine etkisi

Elif Sağsak, Zehra Aycan

Gönderilme tarihi:07.10.2021

Kabul tarihi:15.12.2021

Abstract

In the COVID-19 pandemic, millions of people have had to stay in isolation for months. Children did not go to school for a long time, they spent much more time at home and were sedentary. They also spent much more time on screen-related activities (personal computer (PC), mobile phone, music player, tablet, game console, and television (TV)). These situations have had various effects on children and adolescents. Undoubtedly, long-term restrictions and lifestyle changes have had effects on individuals with childhood obesity, pubertal progression, and type 1 diabetes (T1D). In this review, articles investigating the effect of COVID-19 quarantine/pandemic on adolescence, childhood obesity and diabetes were compiled and the effect of the COVID pandemic on these frequently encountered situations in pediatric endocrine practice was tried to be revealed.

Key words: Pandemic, obesity, puberty, diabetes.

Sagsak E, Aycan Z. Effects of COVID-19 pandemic on pediatric endocrinology practice; childhood obesity, pubertal progression and diabetes. Pam Med J 2022;15:399-406.

Öz

COVID-19 pandemisi, sağlık hizmetleri üzerinde benzeri görülmemiş bir baskı yarattı ve karantina, milyonlarca insanı aylarca evlerinde izole kalmaya zorladı. Pandemi döneminde çocuklar okula gidemediler, evde çok daha fazla zaman geçirdiler ve hareketsiz kaldılar. Ayrıca ekran ilişkili etkinliklerde (bilgisayar, cep telefonu, müzik çalar, tablet, oyun konsolu ve televizyon) çok daha fazla zaman harcadılar. Kuşkusuz bu durumların çocuklar ve ergenler üzerinde çeşitli etkileri olmuştur. Uzun süreli kısıtlamalar ve büyük yaşam tarzı değişiklikleri, hassas bireyleri ve tip 1 diyabet (T1D) gibi kronik hastalıkları olanları etkileyebilir. Bu derlemede, COVID-19 karantinası/ pandemisinin ergenlik, çocukluk çağı obezitesi ve diyabeti üzerine etkisini araştıran makaleler derlenerek pediyatrik endokrin pratiğinde sık karşılaşılan bu durumlara COVID pandemisinin etkisi ortaya koyulmaya çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Pandemi, obezite, puberte, diyabet.

Sağsak E, Aycan Z. COVID-19 pandemisinin çocukluk çağı obezitesi, pubertal progresyon ve tip-1 diyabet üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:399-406.

Introduction

COVID-19 (The coronavirus disease 2019) pandemic created an unprecedented strain on health care and the lockdown forced millions of people to remain isolated in their homes for months [1]. During the pandemic, children could not attend to school, they spent much more time at home and remained inactive. Moreover, they spent much more time on screen-based activity (personal computer (PC), cell phones, music players, tablets, game consoles and television (TV)). Undoubtedly, these conditions have had

various effects on children and adolescents. Prolonged restrictions and massive lifestyle changes can affect susceptible individuals and those with chronic diseases, such as people with type 1 diabetes (T1D) [2]. In this review, we aimed to investigate the effects of the COVID-19 lockdown/pandemic on puberty, childhood obesity and diagnosis and follow-up of subjects with diabetes.

COVID-19 pandemic and puberty

Puberty is characterized by the increased release of gonadotropin releasing hormone

Elif Sağsak, Ass. Prof. Instructor Member. Yeditepe University, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey, e-mail: caliskanozturk@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-7121-1575) (Correspondent Author)

Zehra Aycan, Prof. Ankara University, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology, Ankara, Turkey, e-mail: zeyraaycan67@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4584-2976)

(GnRH) by the hypothalamus and leads to the development of sex characteristics, the growth spurt and the reproductive competence. Puberty is influenced by integrated multiple peripheral and central signals [3]. Definitely, genetic factors play a major role. However, there is a consensus that environmental variables, such as weight, foetal nutrition, childhood dietary habits, physical activity, psychological factors, and exposure to electromagnetic fields (EMF) and/or endocrine disrupting chemicals, also have an impact [4].

It is possible that there are correlations between lockdown/pandemic conditions and the frequency of precocious puberty and the rate of pubertal progression. Comprehensive data about this topic is scarce. Probably, lockdown/pandemic conditions increased the impact of factors interfering with the timing and tempo of puberty, such as adiposity, electronic devices, psychological triggers [4, 5]. A study from Italy shows a significantly increased incidence of new diagnoses of central precocious puberty (CPP) and a faster rate of pubertal progression in previously diagnosed patients during and after the lockdown for COVID-19 in comparison with the same period of the 5 previous years [4]. In the same study, it is shown that BMI SDS increased significantly in patients diagnosed during and after the lockdown compared to the same period of the previous 5 years [4]. Another study from Italy also reported a significant increase in cases of precocious puberty in girls from the beginning of COVID-19 pandemic, compared to the same 6 months period of 2019.

The authors conclude that long stays at home, overeating with hypercaloric foods, overnutrition trigger puberty. Additionally education changes with a significant rise of e-learning, extremely uncommon in primary schools before the pandemic, resulted in a larger use of electronic devices, as tablets or personal computers, among children. All these changes may have changed the onset of puberty [6].

Nutrition plays a role in the timing of puberty [7]. It is not clear how obesity induces the onset of puberty, but visceral fat accumulation has been noted as a metabolic control factor affecting the central nervous system, which controls the onset and progression of puberty, particularly through early activation of periodic GnRH secretion [8].

Closures of schools reduced physical activity, expanded sedentary activities and cause the increase of childhood obesity. Recent studies revealed that changes in lifestyles associated with COVID-19 lockdown caused the increase of obesity prevalence among children and adolescents [9, 10].

A number of studies have recently investigated the effects of exposure to electromagnetic fields on melatonin [11, 12]. Screens emit low and very low frequency electromagnetic waves (radiofrequencies and light) and exposure to them may be associated with decreased melatonin production and 24-hour melatonin in children's urine [12]. Night-time serum melatonin levels are highest in very young children and drop progressively by 80% throughout childhood until adolescence and young adulthood. Sexual maturation process was found to be associated with the decrease in melatonin measured at night [13]. There is no clinical studies that experimentally tested the effects of melatonin on pubertal timing in children. Animal studies show that exogenous melatonin can suppress GnRH secretion and reduction in melatonin may accelerate pubertal development [14]. It is possible that the over use of electronic devices during pandemic period leads to the onset of pubertal development by decreasing melatonin.

In a study, the evaluation of the use of electronic devices before and during the lockdown for COVID-19 was questioned and significant increase was observed. The main study use was for school lessons, but also the use for entertainment was increased [7]. One study from Italy confirms that the observation of increased incidence of CPP after lockdown measures. Additionally, in their population, girls with CPP showed higher rates of sleep disturbances and later bedtime compared to controls [15].

During COVID-19 pandemic increased incidence of stress, anxiety and depression have been reported to varying degrees in adults [16], however so far there is little data how children in all countries responded psychologically to crises. The effects of psychological stress on the development of puberty are not clearly known. Stagi et al. [9] reported the importance of psychological factors in precocious puberty in

children migrating from developing to developed countries.

In conclusion, studies have shown an increase in the incidence of new CPP diagnoses, as well as a faster rate of pubertal progression in previously diagnosed patients, during and after lockdown for COVID-19, suggesting that environmental factors, such as the BMI and the use of electronic devices. Further studies are needed to confirm our knowledge. Clinicians should be aware of the signs of pubertal developmental disorders and should carefully monitor existing patients with CPP for signs of accelerated pubertal progression.

COVID-19 pandemic and childhood obesity

Obesity is a global public health challenge whose incidence has increased worldwide over the past five decades, reaching pandemic levels [17]. The pathophysiology of excess weight gain is complex with interactions between genetic factors, environment and behavioral factors [18]. The COVID-19 pandemic contributed to the increase in childhood obesity by affecting environmental and behavioral factors. On the other hand, the pandemic may cancel out the existing efforts to curb the obesity epidemic [10].

'Stay-at-home' has been ordered by many countries around the world, in order to restrict the spread of COVID-19. Some countries went into complete lockdowns with only allowance to go out for essential shopping and for restricted physical activity. This led to a number of families panic shopping and storing long shelf life foods that are typically ultra-processed and calorie-dense in order to minimize their trips to the supermarket [19]. A recently published Italian study found that the intakes of potato chips, red meat, and sugary drinks increased significantly during the lockdown [20].

Lockdowns are stressful periods. Among all affected, the youth is particular vulnerable population. Lack of in-person contact with classmates, friends, and teachers, and a possible lack of personal space at home are stressors disrupts in children's life during pandemic lockdown [21]. As a consequence, stress-eating of readily available high calorie dense food and sugary beverages ensues [20]. Such actions enhanced the susceptibility to weight gain especially if the amount of daily physical activity was reduced due the restrictions

implemented [22].

School closures currently impact over 91% of the global student population. Children are literally forced to stay at home and are exposed to a different environment than usual [21]. Pre-COVID-19 studies reported that children had higher tendencies to experience weight gain during the summer holidays due to decreased physical activity [23]. According to a study published in 2016 it has been found that obesity increased during summer breaks, by an average of 0.85 percentage points per month (95% C.I. 0.58-1.12), but decreased during each school year [24]. This findings would project that childhood obesity may be 4.25 (0.85x5) percentage points (95% C.I. 2.90-5.60) higher after five months of COVID-19 school closures than before the closures began [25]. According to Brazendale et al. [26], obesogenic behaviors such as sedentary behavior, increased screen time, a poor diet, and irregular sleep are beneficially regulated when children follow a structured day. It is difficult to establish a clear structure for children during pandemic period at home. Closures of schools reduced physical activity opportunities and expanded sedantary activities [19]. Ruopeng An, from USA, designed a study and aimed to build a microsimulation model to project the impact of COVID-19 on childhood obesity in the USA. The model predicts that even a 2-month school closure alone could result in an increase in the childhood obesity rate by 0.640 percentage points among U.S. kindergarteners. If school closures continue to the end of 2020, the childhood obesity rate in the United States might further increase by 2.373%. If such an impact is universal among all U.S. children aged 5-17 years, by March 2021 approximately 1.27 million new childhood obesity cases will develop [27].

During the first wave of COVID-19, leisure centres including playgrounds were closed off, with an advocacy to stay at home [28]. Children living in urban areas or within small apartments are faced with limited space or opportunities for physical activity and hence they are more susceptible to weight gain [19]. Although higher screen time was beneficial for educational purposes and social communication between children, this can further exacerbate sedantary habits and increase risk for obesity [29]. According to Fang et al. [30], a screen time of ≥ 2 hours per day significantly increased the

risk of overweight and obesity among children compared to a screen time of <2 hours per day. Pietrobelli et al. [20] reported that screen time increased by approximately five hours per day when compared to the pre-COVID-19 period. Moreover, increased screen media exposure leads to obesity in several ways, including increased eating while viewing [31].

Limited studies have showed the relationship between COVID-19 pandemic and obesity and activity pattern. A recent study in Italy has explored the changes in lifestyles associated with COVID-19 lockdown among 41 children and adolescents with obesity. It revealed that sports activities decreased, sleep time increased, and screen time increased significantly [20]. This reflects life style changes in western countries. On the other hand, from China, Yang et al. [10] reported that, the prevalence of overweight/obesity has significantly increased in youths, specifically in high school and undergrade students during pandemic. Also they reported that significant changes during COVID-19 lockdown have been observed in patterns of all physical activity, sedentary, sleeping, and screen use variables, with more youths increasing their sedentary, sleeping, and screen time relative to their counterparts who had decreased their physical activity frequency. This study suggested that school administrators should also be informed of these changes, so in-class and/or extracurricular physical activity programs could be designed to counteract them [10].

Consequently, physical activity should be recommended while maintaining social distance. We should promote an active lifestyle among children. Families, educational and healthcare systems should engage in supporting system to deal with childhood obesity.

COVID-19 pandemic and type-1 diabetes

Since the beginning of the pandemic, COVID-19 caused a significant concern for the possible consequences in patients presenting a preexisting chronic condition, such as diabetes [32]. In particular, the majority of the more severe COVID-19 diabetic patients are adults affected by type 2 diabetes. This is due to the pre-existence of micro and macrovascular complications [33]. Several studies conducted for investigate if all patients with diabetes are

at risk for COVID-19. These studies show that the prevalence of subjects with T1D affected by COVID-19 is not different from the prevalence of diabetes in the general population [34, 35]. This may be due to the lower prevalence of the COVID-19 among younger people [36]. Moreover, alertness of the T1D patients' to the evolving situation and the careful, precautionary approach they could have taken in protecting themselves before the contagion could strike them [37].

Patients with T1D seem to have a mild form of the disease. The human immunity to foreign antigens, viruses depends on the balance of the Th1 and Th2 immunity. The Th1 immunity is mostly proinflammatory, mediated by T lymphocytes and modulated by IL-6 and Interferon Gamma and its mode of action is against pathogens like Coronavirus. The Th1 immunity is mostly proinflammatory prevalent in the younger age and also T1D versus Th2 immunity. The milder course of the disease in T1D cases could be explained by an imbalance between Th1 and Th2 immunity [38].

The Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes investigated that in the first two months of pandemic in Italy, the new onsets of T1D are less than those in the same period of 2019. On the other hand, children with DKA presented a more severe form of DKA than in 2019. The lower number of new-onset diabetes cases during the observation period might be due to fear of SARS-CoV-2 exposure and also lower exposure to seasonal viruses [39]. Specific strategies are essential to educate parents about timely attendance at the emergency for children with symptoms that are related to diabetes.

On the other hand, there are some publications about diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in recent days [40, 41]. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a key enzyme in the reninangiotensin-aldosterone system (RAAS), catalyzes the conversion of angiotensin II to angiotensin ACE2 is highly expressed in the lungs, pancreas and serves as the entry point for SARS-CoV-2. After endocytosis of the virus complex, ACE2 expression is downregulated (40). The binding between the viruses and the receptors provokes a damage of the islets leading to acute diabetes.

Downregulation of ACE2 after viral entry can lead to unopposed angiotensin II, which may impede insulin secretion. These factors might have contributed to the acute worsening of pancreatic beta cell function and precipitated DKA [40].

It is not clear that alterations of glucose metabolism that occur with a sudden onset in severe COVID-19 persist or remit when the infection resolves. Another unknown point is if COVID-19 change the underlying pathophysiology and the natural history of the patients with preexisting diabetes. Beyond the well-recognized stress response associated with severe illness, more studies are needed to understand potential diabetogenic effect of COVID-19. So far to our knowledge, it is plausible to presume that the pandemic will trigger an increase of T1D cases during the next months/years, especially in people infected by SARS-CoV-2 that are genetically predisposed to diabetes [42].

Moreover, the pandemic was a major challenge in the follow-up of T1D. Pandemic conditions force a distortion in T1D patients daily routine, increasing sedentary behavior, changing eating patterns and exposing to psychological burden. Barchetta et al. [2] from Italy reported that, adults with T1D, blood glucose control significantly worsened as a consequence of the COVID-19 lockdown. They emphasize that socioeconomic issues and psychological burden display detrimental effects on glucose variability even in patients with T1D treated with standard of care therapies and previously in good metabolic control. On the other hand, some published studies show that, despite this unexpected change of lifestyle, patients of all ages with T1D did not experience deterioration in their glucose control during lockdown. Bonora et al. [43] analyzed a group of adult T1D patients using data collected by remote monitoring of glucose sensors and they observed individuals with T1D who stopped working during lockdown significantly improved their glucose control while those who continued working (essential services) showed no change in glucose control. They interpreted this result that slowing down routine daily activities can achieve beneficial effects on the short-term management of T1D. Moreover, Di Dalmazi et al. [44] analyzed patients with T1D (30 children,

24 teenagers, 76 adults) using continuous glucose monitoring (CGM). CGM metrics during the 20 days before and the 20 days after lockdown were calculated. CGM parameters during lockdown improved in children, whereas remained unchanged in teenagers. They concluded that, this improvement may reflect the relevant impact of the family environment, in which the mealtime was more regularly distributed during the day and the parents of patients with T1D might have paid closer attention to the management of T1D. Furthermore, they speculated that the influence of the family environment for T1D control may be less relevant in teenagers, differently from children [44]. As a similar study, Aragona et al. [45] evaluated the effect the lockdown imposed during COVID-19 outbreak on the glycemic control of people with T1D using CGM or Flash Glucose Monitoring (FGM). They reported that, in T1D subjects with good glycemic control on CGM or FGM, the lockdown had no negative impact. In addition, they recorded a modest but significant improvement in glycemic control, most likely reflecting more regular daily life activities and reduces work related distress [45]. Consequently, during the lockdown/pandemic condition, the family environment would seem to be more attentive or more dedicated in controlling the disease. Nevertheless, the long-term effects of pandemic and the factors that affect glucose control in this particular situation deserve future investigation.

In this pandemic period, routinely medical activities were reduced. People with a chronic illness would have been deprived by their follow-up checkups, if it were not for telemedicine. Telemedicine offers a way to be close to patients with T1D, gives a better continuity of the assistance and healthcare and fastens and simplifies the communication between doctors and patients [46].

As a conclusion, It is clear that COVID-19 pandemic has several effects on children and adolescents. The future will reveal the extent to which the COVID-19 pandemic will affect puberty, childhood obesity and diabetes. Nevertheless, governments, schools, and families must make all possible efforts to minimize the impact of the COVID-19 pandemic. The diabetogenic potential of SARS-CoV-2 is a matter of current research with proponents for

and against the idea. Further studies will help delineate the pathophysiology.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

- Dvorsky MR, Breaux R, Becker SP. Finding ordinary magic in extraordinary times: child and adolescent resilience during the COVID-19 pandemic. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020;1:1-3. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01583-8>
- Barchetta I, Cimini FA, Bertocchini L, et al. Effects of work status changes and perceived stress on glycaemic control in individuals with type 1 diabetes during COVID-19 lockdown in Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108513. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108513>
- Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:265-274. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00380-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00380-0)
- Stagi S, De Masi S, Bencini E, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr* 2020;46:165. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00931-3>
- Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1382-1385. <https://doi.org/10.1002/oby.22861>
- Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, Pedicelli S, Cappa M. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr* 2021;47:52. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01015-6>
- Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 third National Health and nutrition examination survey. *J Adolesc Health* 2002;30:205-212. [https://doi.org/10.1016/s1054-139x\(01\)00320-2](https://doi.org/10.1016/s1054-139x(01)00320-2)
- Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 2010;140:399-410. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0119>
- Stagi S, Papaccioli V, Boiro D, et al. Auxological and endocrinological features in internationally adopted children. *Ital J Pediatr* 2020;46:82. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00832-5>
- Yang S, Guo B, Ao L, et al. Obesity and activity patterns before and during COVID-19 lockdown among youths in China. *Clin Obes* 2020;10:e12416. <https://doi.org/10.1111/cob.12416>
- Salti R, Tarquini R, Stagi S, et al. Age-dependent association of exposure to television screen with children's urinary melatonin excretion? *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:73-80.
- Sangün Ö, Dündar B, Çömlekçi S, Büyükgebiz A. The effects of electromagnetic field on the endocrine system in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015;13:531-545.
- Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:648-652. <https://doi.org/10.1210/jcem-66-3-648>
- Hadinia SH, Carneiro PRO, Fitzsimmons CJ, Bédécarrats GY, Zuidhof MJ. Post-photostimulation energy intake accelerated pubertal development in broiler breeder pullets. *Poult Sci* 2020;99:2215-2229. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.11.065>
- Giuseppina RU, Maddaluno I, Ricio S. Central precocious puberty and sleep patterns in COVID-19 outbreak. Paper presented at: ESPE 59th Annual Meeting 22-26 September
- Karatzias T, Shevlin M, Murphy J, et al. Post-traumatic stress symptoms and associated comorbidity during the COVID-19 pandemic in Ireland: a population-based study. *J Trauma Stress* 2020:365-370. <https://doi.org/10.1002/jts.22565>
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Kumar S, Kaufman T. Childhood Obesity. *Panminerva Med* 2018;60:200-212. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03557-7>
- Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, Kinsey EW, Wang Y. COVID-19-related school closings and risk of weight gain among children. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1008-1009. <https://doi.org/10.1002/oby.22813>
- Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1382-1385. <https://doi.org/10.1002/oby.22861>
- Storz MA. The COVID-19 pandemic: an unprecedented tragedy in the battle against childhood obesity. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:477-482. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.01081>
- Ribeiro KD da S, Garcia LRS, Dametto JF dos S, Assunção DGF, Maciel BLL. COVID-19 and nutrition: the need for initiatives to promote healthy eating and prevent obesity in childhood. *Child Obes* 2020;16:235-237. <https://doi.org/10.1089/chi.2020.0121>

23. Franckle R, Adler R, Davison K. Accelerated weight gain among children during summer versus school year and related racial/ethnic disparities: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2014;11:101. <https://doi.org/10.5888/pcd11.130355>
24. von Hippel, Paul T, Workman J. From kindergarten through second grade, US children's obesity prevalence grows only during summer vacations. *Obesity* 2016;24:2296-2300. <https://doi.org/10.1002/oby.21613>
25. Workman J. How much may COVID-19 school closures increase childhood obesity? *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1787. <https://doi.org/10.1002/oby.22960>
26. Brazendale K, Beets MW, Weaver RG, et al. Understanding differences between summer vs. school obesogenic behaviors of children: the structured days hypothesis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14:100. <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0555-2>
27. An R. Projecting the impact of the coronavirus disease-2019 pandemic on childhood obesity in the United States: a microsimulation model. *J Sport Health Sci* 2020;9:302-312. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.05.006>
28. Cuschieri S. COVID-19 panic, solidarity and equity—the Malta exemplary experience. *J Public Health (Berl.): From Theory to Practice* 2020;1-6. <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01308-w>
29. Nagata JM, Abdel Magid HS, Pettee Gabriel K. Screen time for children and adolescents during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1582-1583. <https://doi.org/10.1002/oby.22917>
30. Fang K, Mu M, Liu K, He Y. Screen time and childhood overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *Child Care Health Dev* 2019;45:744-753. <https://doi.org/10.1111/cch.12701>
31. Robinson TN, Banda JA, Hale L, et al. Screen media exposure and obesity in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140:97-101. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1758K>
32. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. Available at: https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/NDSR_2020_Spanish-508.pdf. Accessed 2020
33. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:782-792. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
34. Selvin E, Juraschek SP. Diabetes epidemiology in the COVID-19 pandemic. *Diabetes Care* 2020;43:1690-1694. <https://doi.org/10.2337/dc20-1295>
35. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, metaanalysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:395-403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
36. Pitocco D, Tartaglione L, Viti L, et al. Lack of type 1 diabetes involvement in SARS-CoV-2 population: only a particular coincidence? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108220. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108220>
37. Bronson SC. Letter to the editor in response to the article "Lack of type 1 diabetes involvement in the SARS-CoV-2 population: only a particular coincidence?". *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108306. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108306>
38. Tatti P, Tonolo G, Zanfardino A, Iafusco D. Is it fair that patients with Type 1 Diabetes (autoimmune) may be spared by the infection of COVID-19. *Medical Hypothesis* 2020;14:109795. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109795>
39. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* 2020;43:2870-2872. <https://doi.org/10.2337/dc20-1321>
40. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108166. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108166>
41. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1935-1941. <https://doi.org/10.1111/dom.14057>
42. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol* 2020;57:65-66. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01570-0>
43. Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic control among people with type 1 diabetes during lockdown for the SARS-CoV-2 outbreak in Italy. *Diabetes Ther* 2020;11:1369-1379. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00829-7>
44. Di Dalmazi G, Maltoni G, Bongiorno C, et al. Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001664. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001664>
45. Aragona M, Rodia C, Bertolotto A, et al. Type 1 diabetes and COVID-19: the "lockdown effect". *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108468. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108468>

46. Iughetti L, Trevisani V, Cattini U, et al. COVID-19 and type 1 diabetes: concerns and challenges. *Acta Biomed* 2020;91:e2020033. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10366>

Authors contribution

Z.A. and E.S constructed the main idea and hypothesis of the study. E.S developed the theory and organized the material and method section. E.S. evaluated the data in the results section. Discussion section of the article was written by E.S. Z.A reviewed, made necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version.

Prematürede anemi ve transfüzyon politikaları

Anemia and transfusion policies in premature infants

Özmert M.A. Özdemir

Gönderilme tarihi:03.12.2021

Kabul tarihi:09.12.2021

Öz

Yenidoğan döneminde anemi, fizyolojik olabildiği gibi prenatal, perinatal ve postnatal pek çok neden sonucu gelişebilmekte, ancak özellikle aşırı prematüre bebeklerde en önemli anemi nedenlerinden birisini iyatrojenik kan kayıpları oluşturmaktadır. Anemi saptanan bir yenidoğanda eritrosit transfüzyon kararı doku oksijenizasyonunu optimize edecek kan hemoglobin veya hematokrit düzeylerinin devamlılığının sağlanması amacıyla verilmektedir. Bunun için ise pratikte bebeğin kan hemoglobin ve/veya hematokrit düzeyi ve klinik durumu önem kazanmaktadır. Eritrosit transfüzyonunun pek çok potansiyel komplikasyonu da düşünüldüğünde prematüre bebeklere eritrosit transfüzyonu kararı verilirken kar-zarar oranı gözetilerek, güncel uygulamalar ışığında klinik bulguları eşliğinde bireyselleştirilmiş transfüzyon kararı verilmesi uygun gözükmektedir, ancak asıl amaç prematüre bebeklerde anemi gelişiminin önlenmesi olmalıdır.

Bu derlemede prematüre anemisi, tanısı, transfüzyon tedavisi, komplikasyon ve korunma stratejileri son güncel uygulamalar ışığında verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prematüre bebek, anemi, transfüzyon.

Özmert MAÖ. Prematürede anemi ve transfüzyon politikaları. Pam Tıp Derg 2022;15:407-424.

Abstract

In the neonatal period, anemia may be physiological as well as many prenatal, perinatal and postnatal causes; however, especially in some extremely premature infants, one of the most important causes of anemia is iatrogenic blood losses. The decision of red blood cells transfusion in a newborn with anemia is made in order to maintain blood hemoglobin or hematocrit levels which will optimize tissue oxygenation. For that, the baby's blood hemoglobin and/or hematocrit level and clinical status are important practically. Considering the many potential complications of red blood cells transfusion, it seems appropriate to make an individualized transfusion decision in the light of current practices and clinical findings while deciding on transfusion of red blood cells for premature infants, however the main goal should be to prevent the development of anemia in premature infants. In this review, anemia of prematurity, diagnosis, transfusion therapy, complications and prevention strategies have been tried to be given in the light of recent current practices.

Key words: Preterm infant, anemia, transfusion.

Ozmert MAO. Anemia of prematurity and transfusion. Pam Med J 2022;15:407-424.

Giriş

Anemi hemoglobin (Hb) veya hematokrit (Htc) değerinin yaş için ortalamasının 2 standard deviasyon altında olması olarak tanımlanır [1]. Anemi yenidoğan döneminde fizyolojik olabileceği gibi prenatal, perinatal veya postnatal bazı komplikasyonlar (feto-maternal kanama, umbilikal kord/plasenta anomalileri, travmatik doğum, izoimmün hemolitik hastalıklar, trombositopeni, enfeksiyonlar, vb) sonucu gelişebilir, ancak özellikle aşırı prematüre bebeklerde en önemli anemi nedenlerinden birisi laboratuvar testleri için sıklıkla alınan iyatrojenik kan kaybıdır [1-4]. Bu kan kaybının yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen prematüre bebeklerin postnatal ilk ayında total vücut

kanının 1/3'ünü bulabileceği belirtilmektedir [4]. Kapiller ölçülen Hb değerlerinin venöz Hb değerinden daha yüksek olduğu, en düşük Hb değerlerinin umbilikal kordondan alınan venöz kanda saptandığı bildirilmektedir [1]. Gebelik yaşı >34 hafta bebeklerde; venöz Hb<13 gr/dl veya kapiller Hb<14,5 g/dl olması anemi olarak değerlendirilir ve yenidoğanın en sık hematolojik sorunu olarak görülmektedir [2]. Geç preterm ve term bebeklerde ortalama venöz Hb değerleri 14-20 g/dl arasında iken retikülosit sayısı %3-7 arasındadır. Daha prematüre bebeklerde Hb değeri daha düşük ve retikülosit sayısı biraz daha yüksektir. Hemoglobin değeri term sağlıklı bebeklerde postnatal üçüncü haftaya kadar değişmezken, daha sonrasında (8-12

haftalarda) ortalama 11 g/dl'e kadar (en düşük 9 g/dl) düşer, buna fizyolojik anemi denilmektedir. Bu durum prematüre bebeklerde 4-8 haftalar arasında gerçekleşir ve Hb değeri 7-9 g/dl'e kadar düşebilir [1, 2]. Prematüre bebekler prematüre anemisi olarak adlandırılan çok daha düşük Hb değerlerine sahiptir. Prematüre anemisinin doğumda gestasyonel yaşa göre düşük Hb değeri, kısa eritrosit ömrü, endojen eritropoetin (EPO) üretim azlığı, hiporejeneratif kemik iliği, medikal komplikasyonlar, iyatrojenik kan kaybı ve hızlı vücut büyümesi ile ilişkilili olduğu belirtilmektedir [1, 2, 5, 6].

Bu yazıda prematüre anemisi nedenleri, tanı ve tedavisi son literatürler eşliğinde tartışılmış ve güncel uygulamalar verilmeye çalışılmıştır.

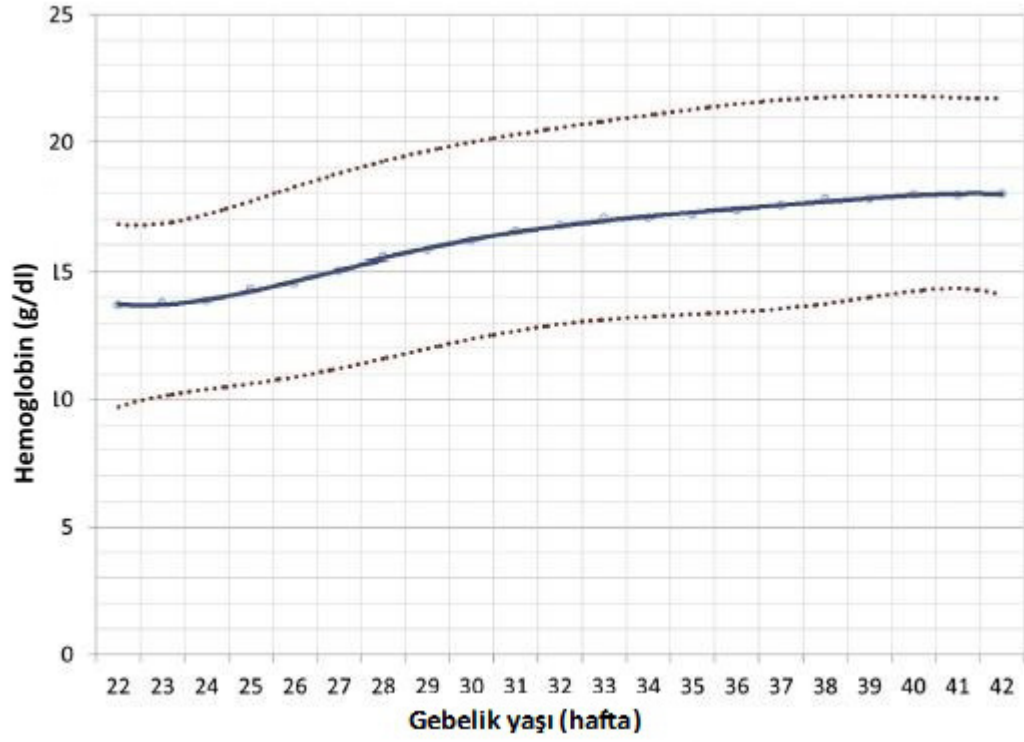
Etiyopatogenez

Eritrositler oksijenin dokulara ulaştırılmasında rol alan hücreler olup, bunu da Hb aracılığıyla yapmaktadır. Hemoglobinin oksijene affinitesi sıcaklık, pH, karbondioksit basıncı (PCO₂) ve eritrosit içindeki 2,3 difosfogliserat 2,3-DPG düzeyi ile yakından ilişkilidir. Örneğin yetişkin Hb (Hb A) oksijen affinitesi pH ile doğru, ancak sıcaklık ve 2,3-DPG ile ters ilişkilidir [1]. Ortamda pH arttıkça veya 2,3-DPG, PCO₂ ve sıcaklık azaldıkça Hb'nin oksijene affinitesi artmakta, tersi durumda ise Hb oksijen affinitesi azalmaktadır [1, 7]. Eritrosit yapımı konsepsiyondan 2-3 hafta sonra embriyonel dönemde *yolk sac* kesesinde başlar, ilk trimestir sonuna doğru fetal karaciğere geçen eritrosit üretimi, doğuma kadar burada devam ederken, ikinci trimestir sonunda kemik iliği primer eritropoezis görevini üstlenir [7]. Fetal dönem ve yenidoğanda baskın Hb ise Hb F'dir. Fetal Hb (Hb F) oksijen affinitesi yüksektir. Doğumdan sonra postnatal ilk 6 ayda Hb F azalırken Hb A artmaya başlar, 6 aydan sonra Hb F %1'in altına düşerken, dominant Hb yetişkin tipi Hb yani Hb A olur, bu arada Hb A₂ (minör yetişkin Hb grubu) de postnatal birkaç ay içerisinde tedrici olarak artar [1, 7].

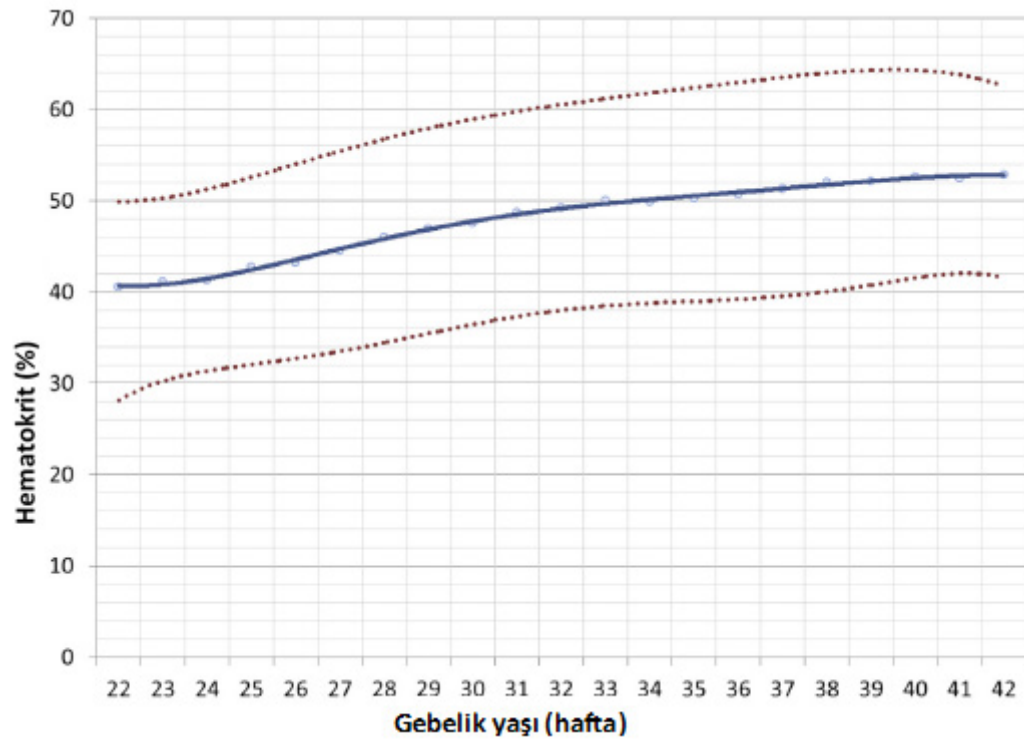
Eritropoetin eritropoezisten sorumlu bir glikoprotein olup, öncü eritroid progenitor hücrelerin üzerinde bulunan eritropoetin reseptörlerine bağlanır ve JAK2 sinyal yolağı üzerinden eritrosit üretimini (apoptozisi önleyerek) düzenler. Eritropoetin primer olarak fetal karaciğerde, sonrasında ise böbreğin kortikal peritübüler hücrelerinden üretilir.

Yetişkinde EPO'nun en önemli üretim yeri böbreklerdir. Eritropoezis kandaki oksijen konsantrasyonuna oldukça hassastır ve hipoksik durumda EPO üretimi artmaktadır [1]. Yaklaşık %50 olan fetal Hb oksijen konsantrasyonu doğumdan hemen sonra dakikalar içinde %95 ve üstüne çıkar [8]. İntrauterin dönemde yüksek olan EPO doğum sonrası intrauterin döneme göre doku oksijen konsantrasyonunun yüksekliği sebebiyle hızla azalır. Sağlıklı term bebeklerde en düşük düzeylerine 1 ay civarında ulaşırken, 2. ayda artarak maksimum düzeylere gelir ve sonrasında yetişkin düzeylerine doğru yavaş bir geçiş olur. Postnatal doku oksijen konsantrasyonu ve EPO üretim değişikliği yenidoğanlardaki fizyolojik anemi gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Prematüre bebeklerde daha kısa eritrosit ömrü (30-50 gün) ve düşük EPO düzeyleri nedeniyle en düşük Hb düzeyleri 6. haftada 7-10 g/dl'e kadar düşebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, <1500 gr) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA, <1000 gr) bebeklerde Hb değeri doğumdaki değerinin %20'sinden daha fazla düşebilir. Ayrıca bu bebeklerde kan kaybına neden olabilecek başka nedenler ve EPO üretiminin baskılanması gibi nedenler daha ciddi ve erken dönemde anemi gelişmesine sebep olur [1]. Prematüre bebeklerde hipoksiye EPO cevabı (EPO klerensinin yüksek olması, hızlı dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle) term bebeklere kıyasla daha yetersizdir [1, 8]. Şekil 1, Şekil 2'de doğumda gestasyonel haftaya göre referans Hb ve Htc değerleri, Şekil 3-6'da ise 29-42. gebelik haftaları arasında doğan bebeklerin postnatal ilk 28 gündeki Hb ve Htc referans değerleri gösterilmiştir [9].

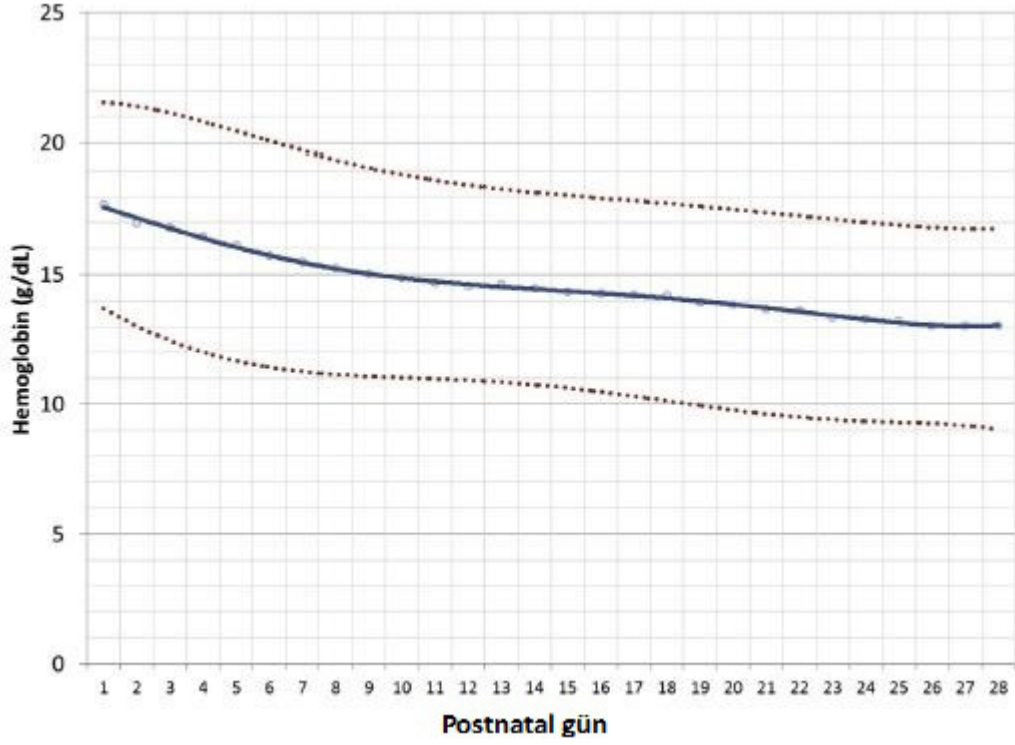
Prematüre bebeklerde, özellikle ADDA bebeklerin yenidoğan üniterlerinde izlemi sırasında, yaşamın ilk haftalarında flebotomi ile iyatrojenik kan kaybının (yaklaşık 11-22 ml/kg/hafta) prematüre anemisi gelişiminde önemli etkileri vardır. Yine prematüre bebeklerde daha düşük eritrosit ömrü, EPO yetersizliği, eritropoezis için gerekli mikro nutrientlerin (demir, folat, protein, E vitamini ve B12 vitamininin doğumda depolarının düşüklüğü, enteral beslenme yetersizliği veya gastrointestinal sistem immatüritesine bağlı emilim yetersizliği gibi nedenlerden dolayı) rölatif eksikliği ve prematürenin ko-morbid durumları (kronik akciğer hastalığı, sepsis gibi) prematüre anemisi gelişiminde oldukça önemli etkilere sahiptir. Genel olarak, prematüre anemisi şiddeti düşük



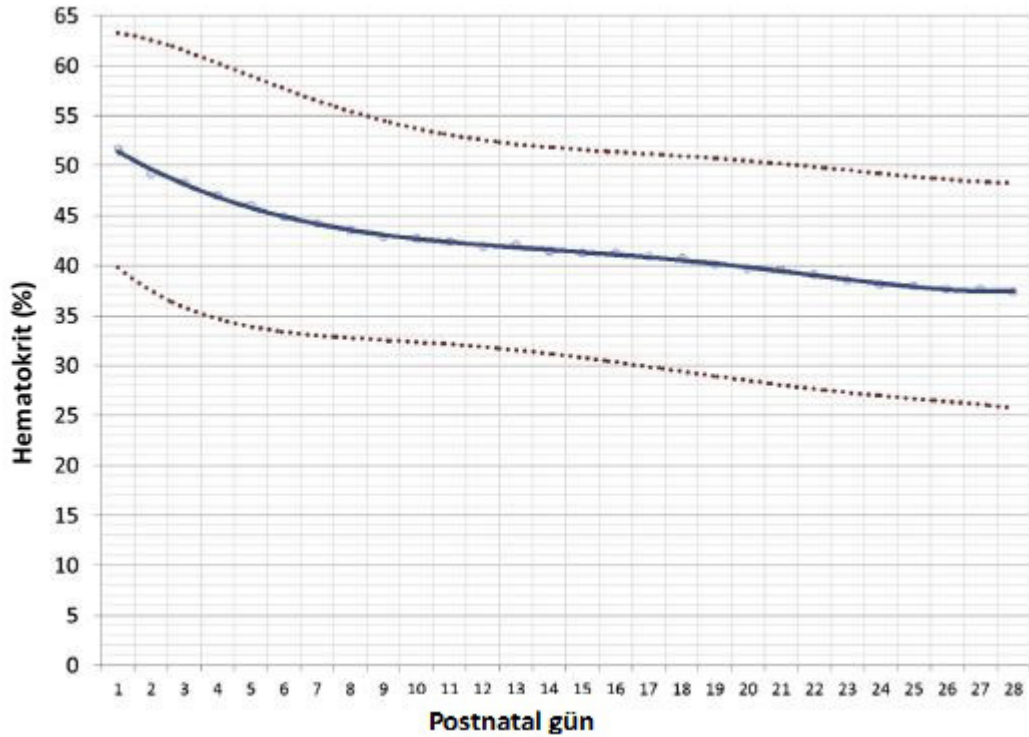
Şekil 1. Gestasyonel yaşa göre Hb eğrisi [9]



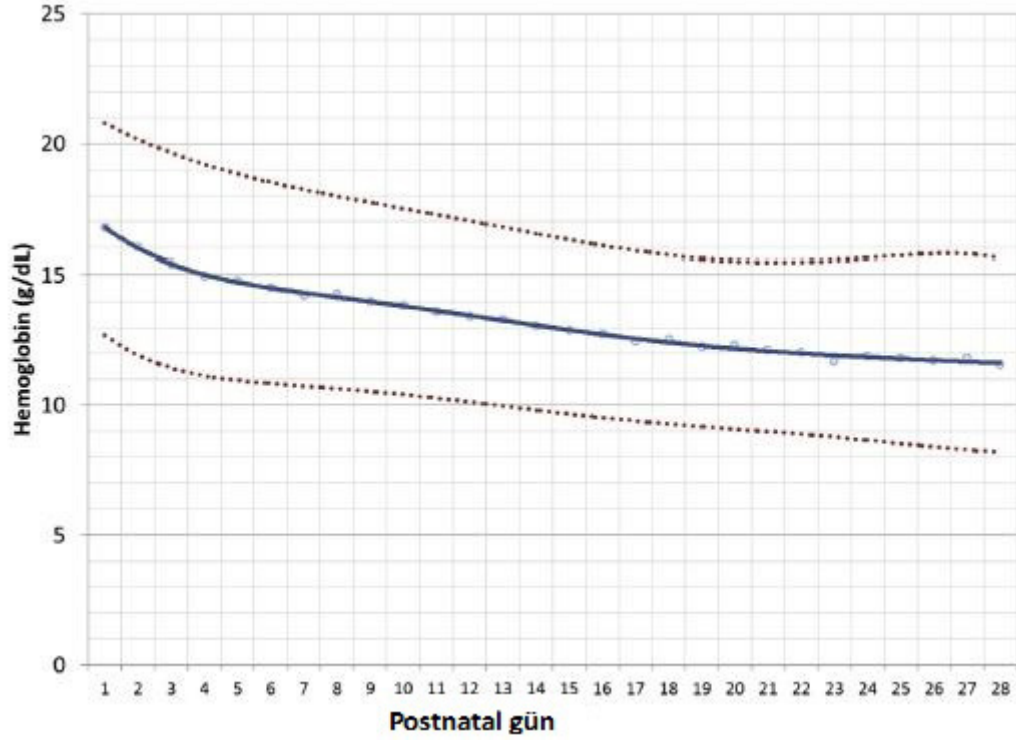
Şekil 2. Gestasyonel yaşa göre Htc eğrisi [9]



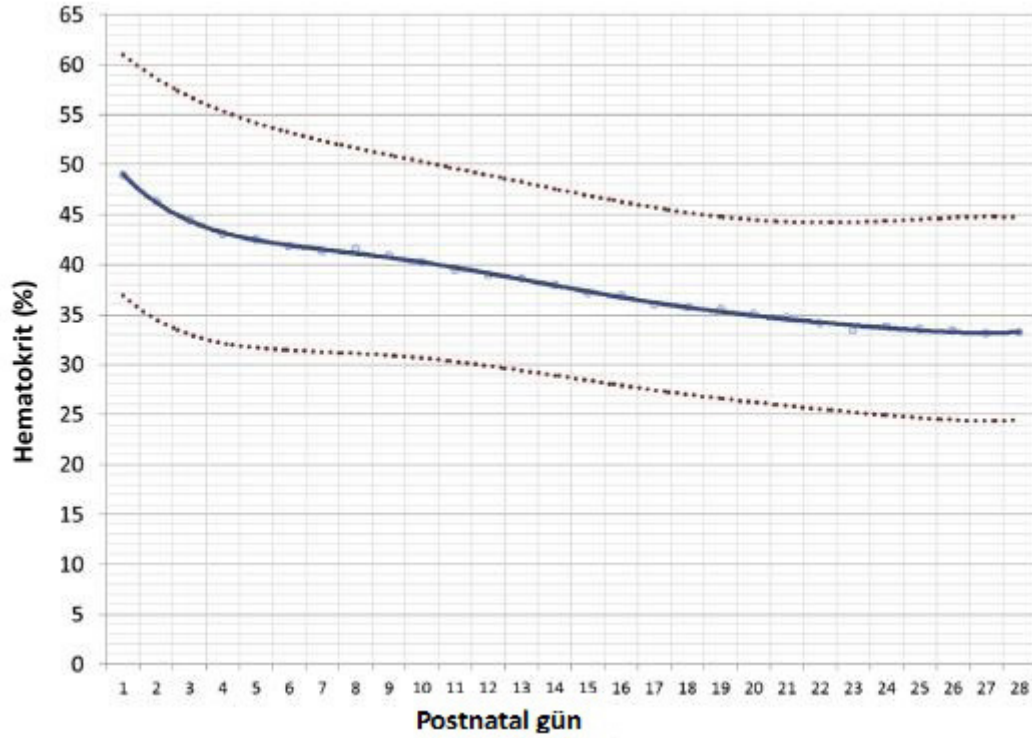
Şekil 3. 35-42 haftalık doğan bebeklerin postnatal 28 günlük Hb değerleri [9]



Şekil 4. 35-42 haftalık doğan bebeklerin postnatal 28 günlük Htc değerleri [9]



Şekil 5. 29-34 haftalık doğan bebeklerin postnatal 28 günlük Hb değerleri [9]



Şekil 6. 29-34 haftalık doğan bebeklerin postnatal 28 günlük Htc değerleri [9]

gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile doğru orantılıdır [10].

Yenidoğan döneminde anemi sıklıkla kan kaybına bağlı gelişmekle birlikte eritrosit üretim

Tablo 1. Yenidoğanda anemi nedenleri [1-3]

Kan kaybı	Eritrosit üretim yetersizliği	Artmış eritrosit yıkımı
Koagülasyon defektleri	Prematüre anemisi	İmmün aracılıklı ABO/Rh uyumsuzluğu
Fetal-maternal kanama	Kronik hastalıkla ilişkili doğumsal üretim yetersizliği Hipotiroidi Adrenal yetmezlik Hipopituitarizm	Non-immün yapısal eritrosit defektleri Hereditör sferositoz Hereditör eliptositoz
İkiz-ikize kanama	Doğumsal kemik iliği yetersizliği sendromları Diamond-Blackfan Fanconi anemisi Aplastik anemi	Eritrosit enzim defektleri G6PD eksikliği Pirüvat kinaz eksikliği
Anormal plasentasyon	İnfeksiyonla ilişkili Parvovirüs B19 Hepatit HIV Sifiliz	Hemoglobinopatiler Talasemi Mikroanjyopatik hemolitik anemi
Plasenta abrazyo	Nutrisyonel eksiklik Demir Folat Vitamin B12	İnfeksiyonlar Bakteriyel Viral Fungal
Umbilikal kord Hasarı Kordun erken klemplenmesi		E vitamin eksikliği
Doğum travması		
İyatrojenik (flebotomi) kan kaybı		
Sekestrasyon Subdural hematom Sefalhematom Hemajiom Vasküler malformasyon Ekimoz Subgaleal kanama, gibi		

HIV; *Human Immunodeficiency Virus*, G6PD; Glüköz 6 Fosfat Dehidrogenaz

yetersizliği ve artmış eritrosit yıkımı diğer etiyolojik nedenleri oluşturmaktadır (Tablo 1) [1-3].

Klinik bulgular

Anemi ile ilişkili klinik bulgular; apne, gelişme geriliği, letarji, desatürasyon, bradikardi, taşikardi ve oksijen ihtiyacında artma olarak sayılabilir. Bu bulgular non-spesifik olup anemi dışı başka hastalıkların (sepsis, respiratuvar distres veya gastro-özefageal reflü gibi) klinik belirtileriyle karışabilmekte, ayrıca bazı klinik girişimler (antibiyoterapi, mekanik ventilasyon, beslenme gibi) de klinik tablonun karışmasına neden olabilmektedir [11, 12]. Genel olarak; anemi taşikardi, hipotansiyon, perfüzyonda ve doku oksijenizasyonunda azalmaya neden

olmaktadır. Bu bulgulardan taşikardinin daha değerli bir bulgu olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda eritrosit transfüzyonuyla apne, bradikardi, desatürasyon, taşikardi ve oksijen ihtiyacının anlamlı şekilde transfüzyon sonrası düzeldiği belirtilmekle birlikte bazı çalışmalarda kalp hızı üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı da bildirilmektedir [12].

Son zamanlarda eritrosit transfüzyon kararı vermede klinik olarak *near-infrared spectroscopy* (NIRS) kullanımı gündeme gelmiştir. Non-invazif ve hasta başı kolay uygulanabilen bu yöntemle bölgesel perfüzyon ve metabolizmayı yansıtan doku oksijen satürasyonu (rSO₂) veya doku oksijen indeksi ölçülmektedir. Fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu (FTOE; doku oksijenizasyonu ile tüketimi

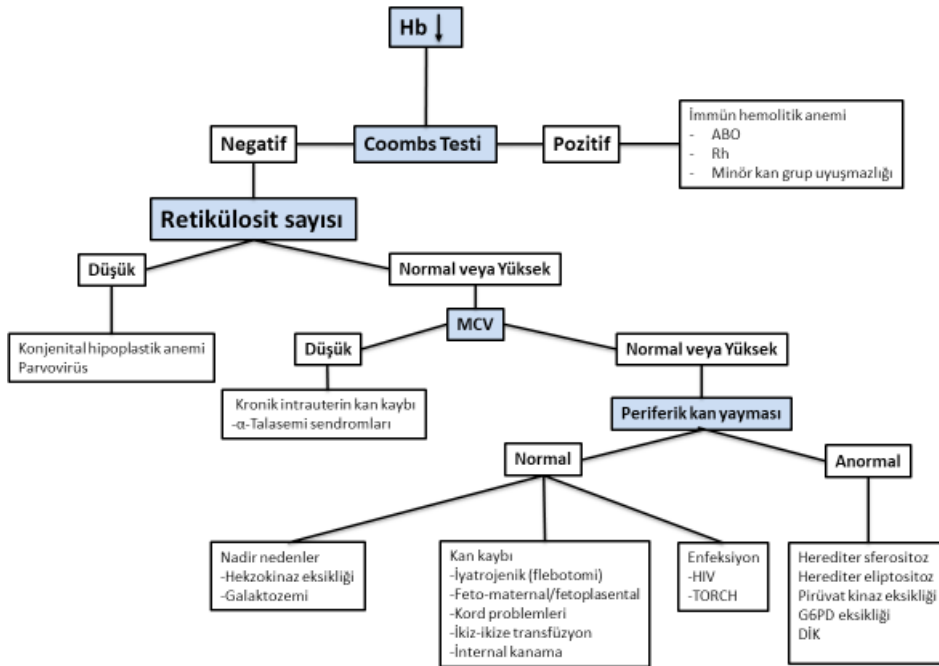
arasındaki dengeyi yansıtmaktadır) diğer bir değerlendirme yöntemidir. Eritrosit transfüzyon öncesi ve sonrası anemik prematürelere yapılan çalışmalarda: transfüzyonun serebral, renal ve splanik doku oksijenizasyonunu düzelttiği ve FTOE'yi azalttığı belirtilmektedir. Anemi saptanan semptomatik prematürelere asemptomatik bebeklere kıyasla periferik FTOE'nin anlamlı yüksek olduğu ve bunun eritrosit transfüzyon ihtiyacını belirlemede bir markır olabileceği belirtilmektedir [12].

Bu konuda en son 2021 yılında prematüre bebeklerde 38 çalışmanın dahil edildiği derlemede; aneminin ve eritrosit transfüzyonunun, transfüzyon öncesi ve sonrası serebral oksijen saturasyonu, FTOE ve nörogelişimsel sonuç üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Düşük Hb düzeylerinde azalmış serebral rSO₂ veya artmış serebral FTOE arasında güçlü bir ilişki olduğu ve eritrosit transfüzyonuyla serebral rSO₂'nin arttığı görülmüştür. En iyi nörogelişimsel sonuçların serebral rSO₂ %72-83 arasında olabileceği (normal serebral rSO₂ aralığı %65-75) belirtilmekte, ayrıca artmış serebral FTOE'nin anemiye erken bir fizyolojik yanıt olarak bu bebeklerde değerli bir bulgu olabileceği ve mevcut bilgilerle kısıtlı eritrosit transfüzyon stratejisinin daha iyi nörogelişimsel sonuçları destekler gözüktüğü rapor edilmiştir [13].

Sonuç olarak, eritrosit transfüzyonu doku oksijenizasyonunu düzeltmekte ve dolayısıyla doku oksijenizasyon düzeylerinin eritrosit transfüzyonu gereksiniminin belirlenmesinde önemli bir role sahip olabileceği bildirilmekte ve bununla ilgili olarak "The Transfusion of Prematures" TOP çalışması sonuçlarının önemli bilgiler verebileceği bildirilmiştir [12].

Tanı

Doğumsal geçişli herediter sferositoz, enzim defektleri ya da koagülasyon bozukluğu gibi bazı hastalıklar açısından uyarıcı olması nedeniyle iyi bir aile öyküsü (ailenin diğer üyelerinde anemi, kanama, sarılık, kolelithiazis ve splenektomi sorgulanmalı) ile birlikte doğum travması, vajinal kanama (plasental anormallik), kord rüptürü ve çoğul gebelik açısından ayrıntılı doğum öyküsü alınmalıdır [14, 15]. Aneminin saptandığı yaş da önemlidir. Postnatal ilk günlerde ciddi anemi (<48 saat) saptanması sıklıkla hemorajik ya da ciddi alloimmünizasyon sonucu görülürken, daha sonrasında anemi saptanması sıklıkla hemolitik bir durumla ilişkili ve sıklıkla sarılıkla birliktelik gösterir [14]. Anemi düşünülen olgularda mutlaka hemogram (Hb, Htc, eritrosit indeksleri; "mean corpuscular volume" MCV, gibi), retikülosit sayısı, periferik yayma, direkt Coombs testi değerlendirilmelidir [2, 14]. Yenidoğanda anemiye tanısal yaklaşım



Şekil 7. Yenidoğan anemisine tanısal yaklaşım [7, 14, 15]

Şekil 7'de ayrıntılı olarak verilmiştir [7, 14, 15]. Gerekli durumlarda; anne ve bebek kan grubu tayini, fetomaternal kanama için *Kleihauer-Betke* testi, yenidoğan enfeksiyonu ile ilgili testler ("toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks" TORCH grubu veya diğer enfeksiyonlarla ilişkili serolojik testler), koagülasyonla ilgili tetkikler, gizli kanama şüphesinde ultrasonografik inceleme (kraniyal ve batin), eritrosit enzim ya da membran defekti incelemeleri, hemoglobin elektroforezi veya doğumsal hipoplastik ya da aplastik anemi tanısı için kemik iliği incelemesi ve nutrisyonel değerlendirme gibi daha ileri tetkikler hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre planlanabilir [2, 14, 15].

Yenidoğanlarda normal Hb değerleri için Türk Neonatoloji Derneği (TND) 2021 Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi önerisi Tablo 2'de gösterilmektedir. Bu tabloda prematür bebekler <37 gestasyonel hafta altı doğum olarak tanımlanıp, bu bebeklerde gestasyonel haftaya ve çalışılan laboratuvara göre değişiklikler olabileceği belirtilmektedir [16].

Transfüzyon endikasyonu

Yenidoğan bebekte eritrosit transfüzyon kararı esas olarak doku oksijenizasyonunu

optimize edecek kan Hb veya Htc düzeylerinin devamının sağlanabilmesi amacıyla verilmektedir. Ancak, gerçekte Htc düzeyleri ve diğer biyokimyasal markırlar doku oksijen düzeylerini belirlemede iyi birer gösterge değildir. Pratik olarak bir yenidoğana transfüzyon kararı Htc düzeyi ve klinik duruma göre verilmelidir [11]. Eritrosit transfüzyonu için üniversal bir uzlaşma bulunmamakta, ülkeler arası hatta aynı ülkede klinikler arası bile farklı uygulamalar ve rehberler bulunmaktadır [4, 11, 12, 16]. Ayrıca belirtilen bu Hb eşik değerleri de her prematüre bebek için uygun olmayabilir. Dolayısıyla hekimin transfüzyon kararı bebeğin klinik bulguları temelinde ulusal veya bölgesel rehberlere göre yapılması en uygunu olanıdır [12]. Üstelik transfüzyonla ilişkili bazı yan etkilerin (enfeksiyon, allo-immünizasyon, febril-allerjik ve hemolitik reaksiyonlar, "nekrotizan enterokolit" NEK ve "intraventriküler kanama" İVK, gibi) de görülebileceği akılda tutularak transfüzyon kararı verilirken mutlaka kar-zarar oranı gözetilmelidir [11].

Bugüne kadar transfüzyonla ilgili rehberler bilimsel kanıt yetersizliği nedeniyle daha çok gözlemsel uzman deneyimlerine göre belirlenmeye çalışılmıştır [4, 16]. TND 2021 yılı prematüre bebekler (özellikle <32 gebelik haftası

Tablo 2. Yenidoğanlar için normal Hb değerleri [16]

Yaş	Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)		
	Prematüre	Term	
	1000-1500 g	1500-2000 g	
2. hafta	16,3 (11,7)	14,8 (11,8)	16,5 (12,5)
1. ay	10,9 (8,7)	11,5 (8,2)	14,0 (10,0)
2. ay	8,8 (7,1)	9,4 (8,0)	11,5 (9,0)
3. ay	9,8 (8,9)	10,2 (9,3)	11,5 (9,5)

Tablo 3. Türk Neonatoloji Derneği eritrosit transfüzyonu eşik Hb değerleri [16]

Postnatal yaş	*Solunum desteği olan Hb (g/dl)	Solunum desteği yok veya minimal Hb (g/dl)
<1 hafta	11,5	10
1-2 hafta	10,5	9
2-3 hafta	9,5	8
≥4 hafta	8,5	7

Hb; hemoglobin, *Solunum desteği kriterleri; hedef saturasyonu %90-95 aralığında tutmak için yüksek frekanslı ventilasyon, konvansiyonel mekanik ventilasyon, non-invazif ventilasyon, >2 L/dk'dan yüksek frekanslı nazal kanül (HFNC) veya FiO₂ gerkesininin > %35 olması olarak tanımlanırken, minimal solunum desteği veya solunum desteği olmayan bebeklerde kriterler; hedef saturasyonu %90-95 aralığında tutmak için <2 L/dk'dan HFNC, oksijen gereksiniminin olmaması veya FiO₂ gereksiniminin %21-35 aralığında olması olarak tanımlanmaktadır [16]

ve/veya <1500 gram) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik Hb değerleri Tablo 3'de verilmiştir [16].

Tablo 3'de TND önerisine göre eşik Hb değerinin altındaki bebeklere hemen transfüzyon yapılmamalı, transfüzyon planlanmalı, ancak bu bebekler klinik açıdan yatak başında semptom açısından değerlendirilerek transfüzyon kararı verilmelidir. Bu semptomlar; a) 24 saati geçen taşikardi (kalp tepe atımı >180/dk) veya takipne (solunum sayısı >60/dk) olması b) son 48 saatte oksijen gereksiniminin iki katına çıkması c) kan laktat düzeyinin $\geq 2,5$ mEq/L veya akut metabolik asidoz (pH<7,2) olması d) son 4 günde >120 kcal/kg/gün enerji alırken kilo alımının <10 g/kg/gün olması e) 72 saat içinde majör cerrahi işlem yapılacak olması olarak sıralanmakta ve bunlardan herhangi birini varlığında transfüzyon yapılması önerilmektedir. Ancak, prematüre bir bebekte >%20 kan kaybı varsa, %10-20 kan kaybı ve eşlik eden asidoz gibi oksijen dağılımında yetersizlik veya hemodinamide bozulma durumu eşlik ediyorsa veya kanamanın devam ettiği akut kan kaybı ile giden durumlar varlığında acil transfüzyon uygulanması önerilmektedir [16]. Ayrıca, klinik semptomları anemi ile ilişkili olduğu düşünülen ve doku oksijenlenmesinin acil düzeltilmesi gereken yenidoğan bebeklerde transfüzyon kararının eşik Hb değerlerinden bağımsız alınması gerektiği de belirtilmektedir. Özellikle hemokonsantrasyon veya hemodilüsyon durumlarının varlığında eşik Hb değerleri çok dikkatli yorumlanmalı ve santral Hb/Htc ölçümü ile değerlendirilmelidir [16]. 2019 yılında yayınlanan Avrupa Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) klavuzunda ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan bebeklerde eşik Hb değeri 12 g/dl, oksijen bağımlı ise 11 g/dl ve postnatal 2 haftadan sonra stabil bebeklerde eşik Hb değeri 7 g/dl olması gerektiği bildirilmektedir [17]. Buna ek olarak 2020 yılında yayınlanan önerilere göre; ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan (mekanik ventilasyon ve $FiO_2 > 0,35$) yenidoğanlarda eşik Htc değerlerini %40-45, orta düzeyde kardiyopulmoner hastalığı olanlarda %30-40, ciddi cerrahi girişim gerektiren %30-35 ve stabil bebeklerde ise %20-25'in üzerinde olması gerektiği belirtilmektedir [18].

Prematüre bebekler başta olmak üzere tüm yenidoğanların transfüzyonunda, lökosit azaltılmış ve/veya lökosit filtresi ile ışınlanmış

(donörden kan alındıktan sonra 14 gün içinde 25 Gy gamma ışınlama yapılmalı ve sonrasında 24 saat içinde kullanılmalı) ABO ve Rh uyumlu, son Htc düzeyi %60-70 olan eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır [16]. Transfüzyon hacmi genellikle 10-20 ml/kg ve veriliş hızı 5-7 ml/kg/saat olarak önerilmektedir [16, 19]. Prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyonunda standart banka kanı (2-42 gün) ya da taze (≤ 7 gün) kan kullanımı ile ilgili yapılan çalışma ve son meta analize bakıldığında; NEK, İVK, prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD), mortalite ve enfeksiyon gibi yan etkiler bakımından bir farklılığın olmadığı ve yenidoğanlarda standart banka kanının güvenle kullanılabileceği bildirilmekle birlikte [20, 21], intrauterin transfüzyon (<5 gün), büyük hacimli kan transfüzyonu (>25 ml/kg), kan değişimi, hipotansif şok, kardiyak cerrahi, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu yapılanlarda mümkün olduğunca taze kan kullanımı önerilmektedir [6, 16, 19].

Metabolik tarama veya başka tetkikleri (Hb elektroforezi gibi) planlanan tüm yenidoğanlarda, transfüzyon sonrası etkilenme ve hatalı sonuçların önlenmesi adına transfüzyon öncesi kan örneğinin alınması gerektiği bildirilmektedir [16].

Kirpalani ve Whyte [22] ise 2019 yılında prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyon kararı için kapiller Hb ve Htc değerlerini içeren bir tablo yayınlamışlardır (Tablo 4). Bu tabloyla kıyaslandığında; TND 2021 eritrosit transfüzyon rehberi güncellemesinin solunum desteği gereken grupta genel olarak benzer olduğu, ancak solunum desteği almayan grupta 2. haftadan sonra ortalama 0,5 g/dL daha düşük olduğu görülmektedir.

En son yayınlanan çok merkezli randomize kontrollü iki çalışma (*the Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcomes of Extremely Low-Birth-Weight Infants* "ETTNO" ve TOP) grubunun eritrosit transfüzyonu için önerdiği; daha düşük Htc değerlerinde uygulanan eritrosit transfüzyonu kısıtlı (*restrictive*) ve daha yüksek Htc değerlerindeki transfüzyon ise liberal transfüzyon olarak tanımlanmakta olup, eşik Htc değerleri Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir [23, 24].

Yenidoğanda optimal eritrosit transfüzyon eşik Hb/Htc değerleri nedir?

Tablo 4. Prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyonu için kapiller Hb ve Htc değerleri [22]

Postnatal yaş	Solunum desteği alan Hb g/dL/(Htc %)	Solunumun desteği yok Hb g/dL/(Htc %)
1 hafta	11,5/(35)	10,0/(30)
2 hafta	10,0/(30)	8,5/(25)
3 hafta	8,5/(25)	7,5/(23)

Hb; hemoglobin, Htc; hematokrit

Tablo 5. ETTNO çalışma grubuna göre eritrosit transfüzyonu için venöz/arteryel Htc değerleri [23]

Postnatal yaş	Hematokrit (%) eşik değeri			
	Kısıtlı transfüzyon		Liberal transfüzyon	
	Kritik hasta*	Non-kritik hasta	Kritik hasta*	Non-kritik hasta
≥7 gün	<34	<28	<41	<35
8-21gün	<30	<24	<37	<31
>21 gün	<27	<21	<34	<28

*Kritik hasta tanımı için ektekinden en az birinin olması gerekir: a) İnvazif mekanik ventilasyon b) 24 saatlik süreçte >12 saat ve FIO₂ >0,25 CPAP ihtiyacı c) İnotrop/vazopressör tedavisi gerektiren dolaşım yetmezlikli NEK, akut sepsis veya patent duktus arterizus (PDA) tedavisi d) 24 saat içinde >6 apne atağı e) Pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu <%60 olan >4 hipoksemik atak. Bunların dışında, zorunlu olmamak kaydıyla; majör cerrahi girişim, majör kanama (kan kaybı >%10 total vücut volümü), açıklanamayan laktik asidoz (arteryel laktat >4 mmol/L) ve ön görülemeyen acil durumlar da kritik hasta grubuna alınabilir

Tablo 6. TOP çalışma grubuna göre eritrosit transfüzyonu için Htc değerleri [12, 24]

Postnatal yaş	Hematokrit (%) eşik değeri			
	Kısıtlı transfüzyon		Liberal transfüzyon	
	Kritik hasta	Non-kritik hasta	Kritik hasta	Non-kritik hasta
1 hafta	32	29	38	35
2 hafta	29	25	37	32
≥ 3 hafta	25	21	32	29

Geçmişte kısıtlı ve liberal transfüzyonla ilgili yapılan en önemli randomize kontrollü iki çalışma IOWA ve PINT çalışmalarıdır [16, 25, 26]. IOWA (ÇDDA'lı 100 bebek) ve PINT (ADDA'lı 451 bebek) çalışmalarının her ikisinde de kısıtlı eritrosit transfüzyon gruplarında eritrosit transfüzyon sıklığının (bir veya daha fazla) azaldığı, ancak sağ kalım, ROP ve BPD bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte IOWA çalışmasında kısıtlı transfüzyon uygulanan grupta periventriküler lökomalazi (PVL) veya ciddi İVK ve apne sıklığında bir artış görüldüğü, dolayısıyla kısıtlı transfüzyon stratejisinin bu bebeklerde zararlı olabileceği bildirilirken, PINT çalışmasında serebral hasarlanmada bir fark olmadığı ancak, PINT çalışmasının devamı olan PINTOS çalışmasında bebekler düzeltilmiş 18-21 aylık dönemde nörolojik olarak değerlendirildiğinde liberal grupta hafif ve orta düzeyde bilişsel geriliğin daha az oranda görüldüğü ve post hoc analize göre liberal

transfüzyonun daha iyi olabileceği bildirilmiştir [25-27]. En son bildirilen randomize kontrollü çok merkezli çalışmalar olan, ETTNO ve TOP sonuçlarına göre ise kısıtlı ve liberal transfüzyon grupları arasında ne mortalite ne de nörogelişimsel sonuçlar bakımından uzun dönemde anlamlı bir farklılığın olmadığı rapor edilmiştir [6, 23, 24]. Ayrıca ETTNO çalışmasında sekonder sonuçlar olarak iki grup arasında ROP, NEK, BPD ve İVK bakımından da bir farklılığın olmadığı ve benzer olduğu görülmüştür [23]. ADDA'lı bebeklerde doğumdan postnatal 36 haftaya kadar geçen süre içerisinde kısıtlı transfüzyon grubunun %60'ına, liberal transfüzyon uygulanan grubun ise %79'una en az bir kez eritrosit transfüzyonu uygulanmıştır [23]. Günümüze kadar prematüre bebeklerde yapılan randomize kontrollü, kısıtlı ve liberal transfüzyon uygulamaları ve bu uygulamaların sonuçlarını içeren en önemli ve çok merkezli çalışmaların karşılaştırması Tablo 7'de özetlenmiştir. Tablo 7'de yer alan çalışmaların da içinde bulunduğu 6 randomize

Tablo 7. Prematüre bebeklerde uygulanan liberal ve kısıtlı eritrosit transfüzyon sonuçlarının karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar [23-26, 28]

Çalışmaların yapıldığı yıl	Hasta grubu	Kısıtlı transfüzyon eşiği	Liberal transfüzyon eşiği	Sonuç
IOWA [25] 2005	<1300 g n:100 (49/51)	Htc %28-34 solunum desteği var Htc ≤%22 solunum desteği yok	Htc %38-46 solunum desteği var Htc ≤%30 solunum desteği yok	Kısıtlı grupta; Trans. Sıklığı ↓ PVL veya ciddi İVK ve apne sıklığında artma Sağkalım, ROP, BPD fark yok
PINT [26] 2006	<1000 g n:451 (223/228)	Hb 8,5-11,5 solunum desteği var Hb 7,5-10,0 solunum desteği yok	Hb 10-13,5 solunum desteği var Hb 8,5-12,0 solunum desteği yok	Kısıtlı grupta; Trans. Sıklığı ↓ Sağ kalım, ROP, BPD ve Serebral hasarda fark yok 18-21 aylık dönemde bilişsel gerilik var
Chen [28] 2009	<1500 g n:36 (19/17)	Htc %30-35 solunum desteği var Htc ≤%22 solunum desteği yok	Htc %40-45 solunum desteği var Htc ≤%30 solunum desteği yok	Eritrosit trans. liberal grupta daha fazla (Ort. 41,7mL/27,2 mL) ve >30 mL/30 gün eritrosit trans. artmış BPD ile ilişkili Sağ kalım, İVK, ROP, PDA, RDS, hospitalizasyon süresi bakımından gruplar arasında fark yok
ETTNO [23] 2020	<1000 n:1013 (521/492) (genel<30 GY)	Htc %27-34 kritik hasta Htc %21-28 non-kritik hasta	Htc %34-41 kritik hasta Htc %28-35 non-kritik hasta	Mortalite/nörolojiksel fark (24. ay) yok -Kognitif defisit -Serebral palsi -Ciddi görme/ışitme kaybı
TOP [24] 2020	<1000 g n:1824 (913/911) (22-29 GY)	Htc %25-32 solunum desteği var Htc %21-29 solunum desteği yok	Htc %32-38 solunum desteği var Htc %29-35 solunum desteği yok	Mortalite/nörolojiksel fark (22-26 ay) yok -Kognitif gecikme -Serebral plasi -Ciddi görme/ışitme kaybı

Hb; hemoglobin, GY; gestasyonel yaş, Htc; hematokrit, PVL; periventriküler lökomalazi
İVK; intraventriküler kanama, ROP; prematüre retinopatisi, BPD; bronkopulmoner displazi

kontrollü çalışmanın dahil edildiği son meta analize bakıldığında; ÇDDA'lı bebeklerde kısa ya da uzun dönemde kısıtlı eritrosit transfüzyon Htc eşik değerinin artmış mortalite veya nöro gelişimsel bozukluk veya diğer ciddi yan etkiler (BPD, NEK, ROP “≥evre III”, intestinal perforasyon, sepsis, İVK “≥evre III”, PVL ve hastanede kalış süresi) ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir [29]. Mevcut bulgular ışığında ve TND 2021 güncellemesinin de önerisiyle prematüre bebeklerde kısıtlı transfüzyon yaklaşımının uygulanması daha uygun gibi gözükmektedir [16].

Korunma ve önlemler

Non-farmakolojik önlemler

İyatrojenik kan kaybının mikroteknik içeren laboratuvar yöntemleriyle azaltılması ve non-invazif yöntemlerle hasta yönetiminin (oksijen ve karbondioksit izlemi gibi) sağlanması prematüre bebeklerde anemi gelişimi ve eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltmada oldukça önemlidir [4, 10, 30]. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) 54 bebeğin alındığı bir çalışmada; postnatal ilk 10 haftalık takip süresinde, laboratuvar tetkikleri için kan alımına bağlı kan kayıplarının ilk haftalarda ve gebelik yaşı ile ters orantılı olarak arttığı ve bu süreçte ortalama kan kaybının transfüzyon öncesi yaklaşık 10 ml/kg'ı bulunduğu belirtilmektedir [31]. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerde yapılan başka bir çalışmada tetkik için alınan kan örneği hacminin yarı yarıya azaltılmasıyla kan kaybının, transfüzyon ihtiyacı ve transfüzyon hacminin ve alınan tetkik sıklığının anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir [32]. Prematüre bebeklerde flebotomi sıklığının ve tetkik için alınan kan hacminin azaltılması bu bebeklerde kan transfüzyon ihtiyacının belirgin olarak azaltılmasında son derece önemli gözükmektedir. Prematüre bebeklerde başlangıç testleri için kord kanı kullanılması, flebotomi nedeniyle olan kan kaybını azaltabilir [6]. Prematüre bebeklerde kan kaybını önlemeye yönelik çalışmaların değerlendirildiği son meta analizde; mikro laboratuvar ölçüm yöntemleri ile ilgili olarak verilerin yetersiz ve kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte mikro yöntemlerin bu bebeklerde kan kaybını azaltabileceği, ancak bununla ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir [30].

Doğum sonrası göbek kordonunun

klemplenme zamanı veya kordun sağılmasıyla ilgili çalışmalarda; geç kord klemplenmenin Htc ve serum ferritin düzeylerini arttırdığı, mortalitesi ve İVK riskini azalttığı, kan transfüzyonunda %10 azalma sağladığı, ancak kord sağmanın aşırı prematüre (<28 gebelik haftası) bebeklerde ciddi İVK riskini arttırdığı, hatta bazı çalışmalarda RDS riskini artırıyor gözükteği belirtilmekte olup, prematüre bebeklerde ideal kord uygulama yönteminin halen net olarak ne olduğunu bilinmediği, ancak erken kord klemplenmenin (<30 sn) prematüre bebeklerde zararlı olabileceği nedeniyle bu bebeklere erken kord klemplenmenin önerilmemesi gerektiği bildirilmektedir [6, 33-40]. Kord sağma işlemi prematüre bebeklerde serebrovasküler ve sistemik kan akımında fluktuasyonlara neden olabileceği için şu an önerilmemektedir [10]. Ayrıca, gecikmiş kord klemplenmenin polisitemi ve fototerapi gerektiren sarılık gibi minör bazı yan etkilerinin de görülebileceği belirtilmektedir [10]. Doğum sonrası göbek kordonu uygulamaları (erken kord klemleme, geç kord klemleme ve kordon sağma) ile ilgili son çalışma ve meta analizlerin sonuçları Tablo 8'de özetlenmiştir.

TND Doğum Salonu Yönetim Rehberi 2021 Güncellemesi canlandırma gerektirmeyen tüm term ve prematüre bebeklerin kordon klemplenmeden önce en az 30-60 saniye süreyle anne düzeyinde veya altında tutulmasını önermektedir [41].

Otolog ya da allojenik kord kanı transfüzyonu ile ilgili olarak ise prematüre bebeklerde otolog kord kanı transfüzyonu için büyük volümlere ihtiyaç olması nedeniyle başarının az olduğu, ancak alternatif olan allojenik kord kanı transfüzyonunun ise gelecekte donör kanı ihtiyacını azaltacağı ve neonatal transfüzyon pratiğinde önemli role sahip olabileceği belirtilmektedir [10].

Farmakolojik önlemler

Eritropoietinin prematüre bebeklerde eritropoezisi etkili bir şekilde stimüle ettiği gösterilse de eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltmada ve uzun dönem nörolojik sonuçlarıyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir [6].

Eritropoezisi stimüle eden ajan olarak rekombinant human EPO (rhEPO) kullanımıyla ilgili çalışmalara bakıldığında; erken dönemde (<8 gün) rhEPO kullanımının eritrosit transfüzyon

Tablo 8. Prematüre bebeklerde geç kord klemleme ve kord yönetimiyle ilgili bildirilen son randomize kontrollü çalışmalar ve meta analiz sonuçları

Erken (<30 sn) ve geç kord klemleme (≥30 sn, çoğunlukla ≥60 sn) ile ilgili 18 randomize kontrollü çalışma (n:2834) sonucu: geç kord klemleme ile hastanede mortalite azalmakta, kan transfüzyonunda %10 azalma, Htc %2,7 artış olmakta ancak; İVK, kronik akciğer hastalığı, NEK ve ROP üzerine etkisi bulunmamaktadır [33].

Prematürelere geç kord klemleme ile ilgili süre net değil ancak, prematürelere erken kord klemleme (<30 sn) önerilmemektedir [34].

Geç kord klemleme prematürelere postnatal 6-10 haftalık süreçte Htc ve serum ferritin düzeylerini hafifçe arttırmaktadır [35].

Umbilikal kord sağmayla ilgili prematüre bebeklerde (<37 bebeler haftası, n:2083) yapılan meta-analizde; transfüzyon ihtiyacının azaldığı, Hb ve ortalama kan basıncının arttığı, RDS riskinin arttığı gözükmemektedir [36].

34 gebelik haftası altında doğan (n:5772) 42 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği meta analizde; prematürelere geç kord klemleme hematolojik parametreleri muhtemelen düzeltmekte, ancak majör neonatal sonuçlar üzerine etkisinin olmayabileceği, kord sağmayla ilgili ek çalışmalara ihtiyaç olduğu, prematürelere ideal kord uygulamasının ne olduğunun halen net bilinemediği, ancak erken kord klemlemenin bu bebeklerde zararlı olabileceği bildirilmiştir [37]

Geç preterm ve term bebeklerde de erken kord klemlemeye kıyasla geç kord klemleme ve kord sağma işlemi postnatal erken dönemde Hb ve Htc düzeylerini arttırmaktadır [38].

Acil kord klemleme ile geç kord klemlemenin kıyaslandığı başka bir meta analizde (56 çalışma, n:6852 prematüre); geç kord klemleme ile İVK, eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve mortalite azalmıştır. Umbilikal kord sağmayla da İVK ve eritrosit transfüzyon ihtiyacının azaldığı görülmüş, geç kord klemleme ile kord sağma arasında bir farklılık bulunmamış olmakla birlikte bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir [39]. Ancak, aşırı prematüre bebeklerde (<28 gebelik haftası) kord sağmanın ciddi İVK riskini arttırdığı saptanmıştır [40].

Htc; hematokrit, İVK; intraventricüler kanama, NEK; nekrotizan enterokolit
ROP; prematüre retinopatisi, Hb; hemoglobin, RDS; respiratuvar distres sendromu

ihtiyacını bir miktar (ortalama 7 ml/kg) azalttığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da evre ≥3 ROP riskini arttırdığı belirtilmektedir. Geç rhEPO uygulamasının ise bir yararı yoktur. Dolayısıyla uluslararası rehberler rutin rhEPO kullanımını minimal yararları ve olası yan etkileri nedeniyle önermemektedir [10]. Erken ve geç EPO (<8 gün ve ≥8 gün) uygulamasının kıyaslandığında 262 bebeği içeren iki randomize kontrollü çalışmada; erken EPO'nun geç EPO'ya kıyasla eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltmada anlamlı bir fayda sağlamadığı gibi ROP riskini de anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir [42]. Erken EPO (<8 gün) uygulanan 34 çalışma ve 3643 prematüre bebeğin alındığı ve plasebo ya da tedavisiz grupla kıyaslandığı başka bir meta analizde; yüksek (≥500 iu/kg/hafta) ya da düşük (≤500 iu/kg/hafta) dozda erken EPO'nun kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte bir veya daha fazla eritrosit transfüzyon ihtiyacını azalttığı ("number need to treat" NNT: 7; transfüze edilen kan volümünün totalde hasta başına 7 ml/kg azalttığı) aynı zamanda NEK riskini (NNT: 33), İVK ve PVL riskini azalttığı; düzeltilmiş yaşı 18-22 aylık bebeklerde nörogelişimsel sonuçların daha iyi olduğu (Bayley II *Mental Development Index* skorlarının daha iyi olduğu), mortalite

üzerine etkisiz ve evre ≥3 ROP riskinde anlamlı bir farklılığın olmadığı bildirilmekte, ancak kısıtlı faydaları nedeniyle şu an için EPO kullanımı önerilmemektedir [43].

Demir süplemantasyonu ile ilgili olarak, demirin önemli bir kısmı gebeliğin son trimesterinde fetüsa geçtiği, dolayısıyla tüm prematüre bebeklerin term bebeklere kıyasla ferritin depolarının eksik olarak doğduğu, ancak en fazla etkilenmenin aşırı prematürelere görüldüğü bildirilmektedir. Prematüre bebekler enteral beslenmeyi tolere ettiğinde (100 ml/kg) demir süplemantasyonunun (2-3 mg/kg/gün) erkenden (<28 gün) başlanılmasının, bu bebeklerde nörolojik fonksiyonlar üzerine olumlu etkilere sahip olduğu belirtilmektedir [10]. Ancak, 598 ÇDDA'lı bebekte yapılan bir çalışmada yüksek enteral demir süplemantasyonunun (her 50 mg kümülatif birikimde) BPD gelişimi ile ilişkili olduğu, yüksek volümde eritrosit transfüzyonuyla da BPD gelişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir [44]. Demir süplemantasyonunun, bu bebeklere ne zaman ve hangi dozda verilmesi ve BPD ile ilişkisinin açıklanması adına geniş kapsamlı ek çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmekle

birlikte [6], demir süplemantasyonu prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir depolarını düzeltmekte, demir eksikliği ve anemiyi azaltmaktadır [45, 46]. TND Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi prematüre bebeklere 2-3 mg/kg/gün dozunda, en erken 2. haftada, ideali 6-8 haftada demir süplemantasyonunun başlanması ve 12-15 aya kadar devam edilmesini önermektedir [47].

Sonuç olarak, optimal transfüzyon kriterleri için kanıtların yetersizliği ve transfüzyonun potansiyel yan etkileri nedeniyle yenidoğana eritrosit transfüzyonunda çok dikkatli olunması, asıl amacın yenidoğan anemisinin önlenmesi stratejisinin olmasının daha iyi olacağı belirtilmektedir. Bu maksatla geç kord klempleme (30-60 saniye) uygulamasının, laboratuvar testleri için iyatrojenik kan kaybının minimize edilmesine yönelik kan ölçümlerinin azaltılması ya da buna yönelik mikro laboratuvar ölçüm yöntemlerinin kullanılması ve uygun nutrisyonel desteğin verilmesi stratejik olarak hem daha ucuz hem de daha uygulanabilir yöntemler olarak gözükmektedir [4].

Transfüzyon komplikasyonları

Bazı çalışmalarda eritrosit transfüzyonuyla ilişkili olarak transfüzyon uygulanan bebeklerde İVK, BPD ve ROP riskinde artış, hatta hastanede yatış sürecinde %50'ye varan mortalitede de bir artış olduğu bildirilmektedir [12, 48]. Bazı çalışmalarda ise bunların transfüzyonla ilişkisiz olduğu; tüm bu risklerin düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, uzun süreli oksijen tedavisine maruziyet ve anemik bebeklerde doku hipoksisi ile ilişki bir durum nedeniyle bu tür komplikasyonların gelişebileceği belirtilmektedir [12, 26]. Bildirilen son randomize kontrollü çalışma ve meta analiz sonuçlarına göre ise kısıtlı ya da liberal transfüzyon stratejilerinin mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı, hatta ETTNO çalışmasında ROP, NEK, BPD ve İVK bakımından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmektedir [23, 24, 49].

Eritrosit transfüzyonuyla İVK arasındaki ilişki net olmasa da ÇDDA'lı preterm bebeklerde yaşamın ilk haftasında endikasyon dışı eritrosit transfüzyonundan kaçınılması gerektiği belirtilmektedir [50-52].

TR-ROP çalışması ve ROP ile ilgili son meta analiz değerlendirmesinde özellikle doğum

ağırlığı ≤ 1500 gr veya gestasyonel yaşı ≤ 32 hafta olan bebeklerde eritrosit transfüzyonunun ROP gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu daha büyükler için kanıtların yetersiz olduğu ve ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu rapor edilmektedir [53, 54]. Ayrıca, Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği ROP gelişiminde kan transfüzyonu ve kan değişimini başlıca risk faktörü olarak tanımlamaktadır [55].

Yine bazı çalışmalarda eritrosit transfüzyonu sonrası ilk 72 saat içinde NEK geliştiği (%25-35 olguda) ile ilgili raporlar bulunmaktadır, ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir [12]. Anemik de olsa prematürelere beslenme sonrası normalde süperior mezenterik arter kan akımında bir artış olduğu iyi bilinmektedir, ancak NEK gelişiminde barsak doku kan akımı ve perfüzyonunun bozulması oldukça önemli faktörler olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda transfüzyon sonrası erken dönemde mezenterik arter kan akımı artışı cevabının yetersiz olduğu ve bu durumun NEK gelişimine katkı sağlayabileceği belirtilmektedir [12]. Yakın tarihli ve 598 ÇDDA'lı bebeği içeren bir çalışmada ise ciddi aneminin (Hb<8 g/dl) kendisinin artmış NEK riski ile anlamlı ilişkili olduğu bildirilmektedir [12, 56]. Prematüre bebeklerde transfüzyonla ilişkili NEK gelişiminin değerlendirildiği son meta analizde, kanıt düzeyi düşük-orta olmakla birlikte transfüzyonla NEK gelişimi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı, ancak bu konuda daha iyi kalitede ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir [57]. Transfüzyon sırasında enteral beslenmeye ara verilmesinin transfüzyon ilişkili NEK gelişimini önlemesine yönelik çalışmaların değerlendirildiği son meta analizde bu konuyla ilgili kanıtların yetersiz olduğu bildirilmekle birlikte [58], 2021 yılı TND Nekrotizan Enterekolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi eritrosit transfüzyonu sırasında beslenmeye ara verilmesini [59], Hindistan Kan Ürünleri Kullanım Rehberi ise beslenmeye transfüzyondan 3 saat önce ara verilmesini ve transfüzyon bitene kadar beslenmemesini önermektedir [60].

Eritrosit transfüzyonunda, eritrosit süspanسیونunun depo süresinin transfüze edilen bebeklerdeki etkisinin incelendiği son meta analizde; kısa süreli (<7 gün) ya da uzun süreli olan eritrosit süspanسیونlarının yetişkin ve çocuklarda kısa dönemde (<30 gün) mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı, yenidoğanlarla

ilgili olarak ise yeterli verilerin bulunmadığı bildirilirken [20], ÇDDA'lı 377 bebeğin alındığı bir çalışmada taze (<7 gün) eritrosit süspansiyonu ile standart eritrosit süspansiyonu (2-42 gün) transfüze edilen bebeklerin 3 aylık izleminde; NEK, ROP, BPD, İVK, ölüm ve nozokomiyal enfeksiyon bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir [21], ancak; yüksek volümlü transfüzyonlarda plazma potasyumunda artma, sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemi gelişme riskleri bulunabilmektedir [6].

Prematüre bebeklerde yaşamın ilk dönemlerinde her bir eritrosit transfüzyonun uzun dönemde; kognitif gecikme, dil ve motor fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu, transfüzyon sayısının azaltılması ile bu nörolojik hasarlanma riskinin azalabileceği, dolayısıyla restriktif eritrosit transfüzyon eşik değeri kullanımının uzun dönemde potansiyel olarak daha nöroprotektif gözüktüğü bildirilmektedir [61-65].

Çocuklarda kan ve ürünlerinin transfüzyonuyla ilişkili olarak enfeksiyon, febril reaksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, hemolitik ve non-hemolitik reaksiyonlar, anafaksi ve graft-versus-host reaksiyonu gibi pek çok komplikasyon gelişebilmektedir. Bu komplikasyonların görülme sıklığı yıllar içerisinde belirgin bir azalma gösterse de tümüyle kaybolmadığı, ancak kısıtlı eritrosit transfüzyon stratejisiyle transfüzyon sayısında %44'lük bir azalma görüldüğü bildirilmektedir [66]. Ayrıca, transfüzyon öncesi transfüze edilecek hasta için seçilen kan ve/veya kan ürünlerinin o hasta adına uygunluğu mutlaka transfüzyon ekibince kontrol edilerek transfüzyona başlanması komplikasyonları en aza indirmek adına oldukça önemlidir.

Sonuç olarak, prematüre yenidoğanlarda eritrosit transfüzyonu sıklıkla hayat kurtarabileceği gibi yukarıda da belirtildiği üzere potansiyel bazı ciddi yan etkilere de neden olabilir. Bu nedenle, savunmasız ve oldukça hassas olan prematüre bebeklere eritrosit transfüzyon kararı verilirken, TND Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2021 Güncellemesi eşliğinde bebeğin klinik bulguları ve postnatal yaşına göre hasta başında bireyselleştirilmiş transfüzyon kararı verilmelidir. Son çalışmalar ışığında; kısıtlı ya da liberal transfüzyon eşik Hb değerlerinin kısa ya da uzun dönemde mortalite ya da ciddi morbidite üzerine etkileri arasında

anlamlı bir farklılık bildirilmese de kısıtlı grupta daha az eritrosit transfüzyonuna maruz kalınmakta ve uzun dönem bulguları potansiyel olarak daha nöroprotektif gözükmektedir. Ayrıca kan transfüzyonunun potansiyel yan etkileri de düşünüldüğünde kısıtlı transfüzyon Hb eşik değerlerinin kullanımı daha uygun olmakla birlikte asıl amaç prematüre bebeklerde anemi gelişiminin önlenmesi olmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Letterio J, Poteva I, Petrosiute A, Ahuja S. Hematologic and oncologic problems in the fetus and neonate. In: Martin R, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, diseases of the fetus and infant. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020;1416-1475.
2. Gomella TL, Eyal FG, Bany Mohammed F. Gomella's Neonatology management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, 2020;815-822.
3. Akpan U, Orth E, Moore R, et al. The hematopoietic system. In: Jnah AJ, Trembath AN, eds. Fetal and neonatal physiology for the advanced practice nurse. New York: Springer Publishing Company, 2019;381-454.
4. Lopriore E. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. Am J Perinatol 2019;36:37-40. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1691775>
5. Christensen RD. Neonatal erythrocyte disorders. In: Gleason CA, Juul SE, eds. Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018;1152-1179.
6. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in neonatal patients: review of evidence-based guidelines. Clin Lab Med 2021;41:15-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2020.10.002>
7. Steiner L. Erythrocyte. In: Chess PA, ed. Avery's neonatology board review. 1st ed. 2019;288-295.
8. Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM. Anemia of prematurity: how low is too low? J Perinatol 2021;41:1244-1257. <https://dx.doi.org/10.1038/s41372-021-00992-0>
9. Christensen RD, Henry E. Reference intervals in neonatal hematology. Clin Perinatol 2015;42:483-497. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.005>
10. Saito Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants. Br J Haematol 2020;188:354-366. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16233>

11. Del Vecchio A, Franco C, Petrillo F, D'Amato G. Neonatal transfusion practice: when do neonates need red blood cells or platelets? *Am J Perinatol* 2016;33:1079-1084. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586106>
12. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology* 2018;114:7-16. <https://dx.doi.org/10.1159/000486584>
13. Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and red blood cell transfusions, cerebral oxygenation, brain injury and development, and neurodevelopmental outcome in preterm infants: a systemic review. *Front Pediatr* 2021;9:644462. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.644462>
14. Dror Y, Chan AKC, Baker JM, Avila ML. Hematology. In: MacDonald MG, Seshia MMK, eds. *Avery's neonatology pathophysiology & management of the newborn*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016;872-929.
15. Lanzkowsky P. Anemia during the neonatal period. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, eds. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 6th ed. Amsterdam: Elsevier, 2016;51-68.
16. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2021 Güncellemesi.
17. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2019 Update. *Neonatology* 2019;115:432-450. <https://dx.doi.org/10.1159/000499361>
18. Jacquot C, Mo YD, Luban NLC. Blood component therapy for the neonate. In: Martin R, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, diseases of the fetus and infant*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020;1476-1503.
19. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang* 2021;116:366-378. <https://dx.doi.org/10.1111/vox.13036>
20. Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD010801. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010801.pub3>
21. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, LeBel L, Rovinez Bouali N, Smyth JA. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012;308:1443-1451. <https://dx.doi.org/10.1001/2012.jama.11953>
22. Kirpalani H, Whyte RK. What is new about transfusions for preterm infants? An update. *Neonatology* 2019;115:406-410. <https://dx.doi.org/10.1159/000499048>
23. Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants The ETTNO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:560-570. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10690>
24. Kirpalani H, Bell EF, Johnson KJ, et al. A randomized trial of higher versus lower hemoglobin transfusion threshold for extremely low birth weight (ELBW) infants: The Transfusion of Prematures (TOP) Trial. 2020. Available at: <https://plan.core-apps.com/pas2020/abstract/6edec56c63f592adb37f205ea944d7d8>. Accessed May 02, 2020
25. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685-1691. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1884>
26. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Prematur Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149:301-307. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.011>
27. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al., the PINTOS Study Group study. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009;123:207-213. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0338>
28. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol* 2009;50:110-116. [https://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60045-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60045-0)
29. Wang P, Wang X, Deng H, et al. Restrictive versus liberal transfusion threshold in very low birth weight infants: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0256810. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0256810>
30. Persad E, Sibrecht G, Ringsten M, et al. Interventions to minimize blood loss in very preterm infants a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0246353. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246353>
31. PuiaDumitrescu M, Tanaka DT, Spears TG, et al. Patterns of phlebotomy blood loss and transfusions in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2019;39:1670-1675. <https://dx.doi.org/10.1038/s41372-019-0515-6>
32. Brener PH, Galletti MF, Carrascal MP, et al. Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study. *Arch Argent Pediatr* 2020;118:109-116. <https://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.109>

33. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:1-18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.231>
34. Rabe H, Gyte GMI, Diaz Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD003248. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003248.pub4>
35. Zhao Y, Hou R, Zhu X, Ren L, Lu H. Effects of delayed cord clamping on infants after neonatal period: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2019;92:97-108. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.01.012>
36. Ortiz Esquina I, Gomez Salgado J, Rodriguez Almagro J, Arias Arias A, Ballesta Castillejos A, Hernandez Martinez A. Umbilical cord milking in infants born at <37 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:1071. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9041071>
37. Seidler AL, Gyte GML, Rabe H, et al. Umbilical cord management for newborns <34 weeks' gestation: a meta-analysis. *Pediatrics* 2021;147:e20200576. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0576>
38. Gomersall J, Berber S, Middleton P, et al. Umbilical cord management at term and late preterm birth: a meta-analysis. *Pediatric* 2021;147:e2020015404. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-015404>
39. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, Syed S, Shah PS. Association of umbilical cord management strategies with outcomes of preterm infants: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175:e210102. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0102>
40. Katheria A, Reister F, Essers J, et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA* 2019;322:1877-1886. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.16004>
41. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetim Rehberi 2021 Güncellemesi.
42. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD004865. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858>
43. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD004863. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858>
44. Patel RM, Knezevic A, Yang J, Shenvi N, Hinkes M, Roback JD. Enteral iron supplementation, red blood cell transfusion, and risk of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Transfusion* 2019;59:1675-1682. <https://dx.doi.org/10.1111/trf.15216>
45. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD005095. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858>
46. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight-infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev* 2019;77:865-877. <https://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuz051>
47. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi.
48. Crawford TM, Andersen CC, Hodly NA, Robertson SA, Stark MJ. The contribution of red blood cell transfusion to neonatal morbidity and mortality. *J Paediatr Child Health* 2019;55:387-392. <https://dx.doi.org/10.1111/jpc.14402>
49. Keir A, Sanchita P, Trivella M, et al. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2016;56:2773-2780. <https://dx.doi.org/10.1111/trf.13785>
50. Lee EY, Kim SS, Park GY, Lee SH. Effect of red blood cell transfusion on short-term outcomes in very low birth weight infants. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:56-62. <https://dx.doi.org/10.3345/kjp.2019.00990>
51. D'Amato G, Faienza MF, Palladino V, et al. Red blood cell transfusions and potentially related morbidities in neonates under 32 weeks' gestation. *Blood Transfus* 2021;19:113-119. <https://dx.doi.org/10.2450/2020.0092-20>
52. Çizmeçi MN, Akın MA, Özek E. Türk Neonatoloji Derneği Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı ve Yönetim Rehberi 2021.
53. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, Hirfanoğlu İM, Tunc T, TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1711-1716. <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311789>
54. Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0234266. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234266>
55. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F. Türk Neonatoloji Derneği-Türk Oftalmoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi.

56. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *JAMA* 2016;315:889-897. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.1204>
57. Garg P, Pinotti R, Lal CV, Salas AA. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data. *J Perinat Med* 2018;46:677-685. <https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2017-0162>
58. Yeo KT, Kong JY, Sasi A, Tan K, Lai NM, Schindler T. Stopping enteral feeds for prevention of transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019:CD012888. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858>
59. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterekolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi 2021.
60. Use of blood components in newborn. Available at: <https://www.nnfi.org/assessments/pdf/cpg-guidelines/Blood%20%20components--Key%20Recommendations.pdf>. Accessed December 02, 2021
61. Benavidesa A, Conrad AL, Brumbaugh JE, Magnotta V, Bell EF, Nopoulos P. Long-term outcome of brain structure in female preterm infants: possible associations of liberal versus restrictive red blood cell transfusions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:3292-3299. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1683157>
62. Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and red blood cell transfusions, cerebral oxygenation, brain injury and development, and neurodevelopmental outcome in preterm infants: a systematic review. *Front Pediatr* 2021;9:644462. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.644462>
63. Fontana C, Raffaelli G, Pesenti N, et al. Red blood cell transfusions in preterm newborns and neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age. *Blood Transfus* 2020 Dec 1. <https://dx.doi.org/10.2450/2020.0207-20>
64. Lum TG, Sugar J, Yim R, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received red blood cell transfusion. *Blood Transfus* 2021. <https://dx.doi.org/10.2450/2021.0070-21>
65. Vu PT, Ohls RK, Mayock DE, et al. and for the PENUT Consortium. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT Trial: a randomized clinical trial. *Pediatr Res* 2021;90:109-116. <https://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-01273-w>
66. Goodnough LT, Panigrahi AK. Blood transfusion therapy. *Med Clin N Am* 2017;101:431-447. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.012>

Bu konuda geçen bazı bilgi ve Tablo'lar yazar tarafından 6-10 Ekim 2021 tarihlerinde Antalya'da yapılan Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde (UNEKO-29), 8 Ekim 2021 tarihinde "Neonatal Hematolojide Son Çalışmalar Işığında Yaklaşımlar" Panelinde "Prematürede Anemi ve Transfüzyon Politikaları" başlığı altında sunum olarak anlatılmıştır.