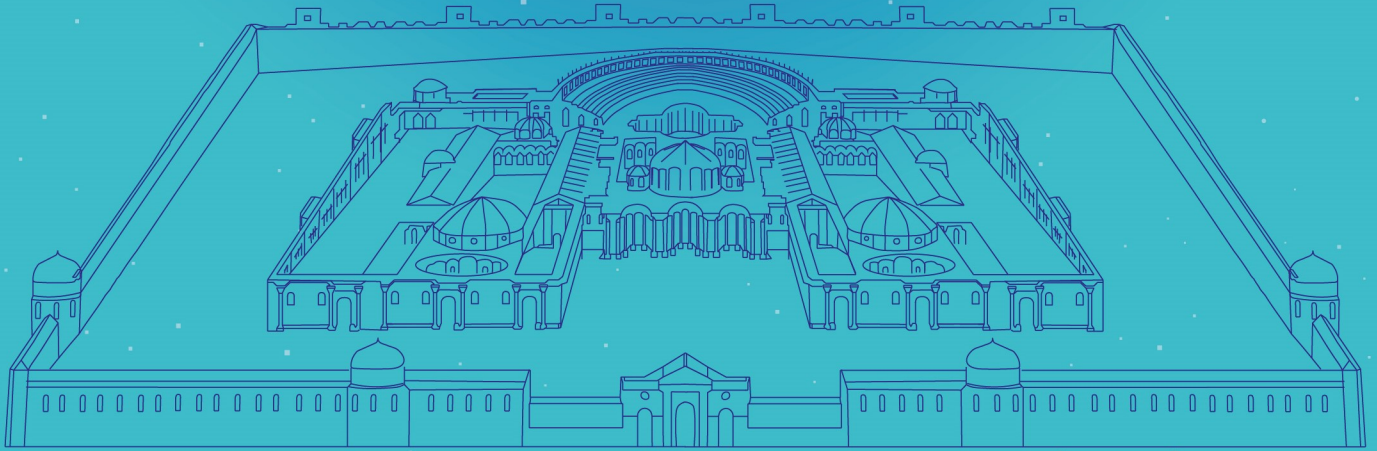




Acta Medica Nicomedia

1996



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.



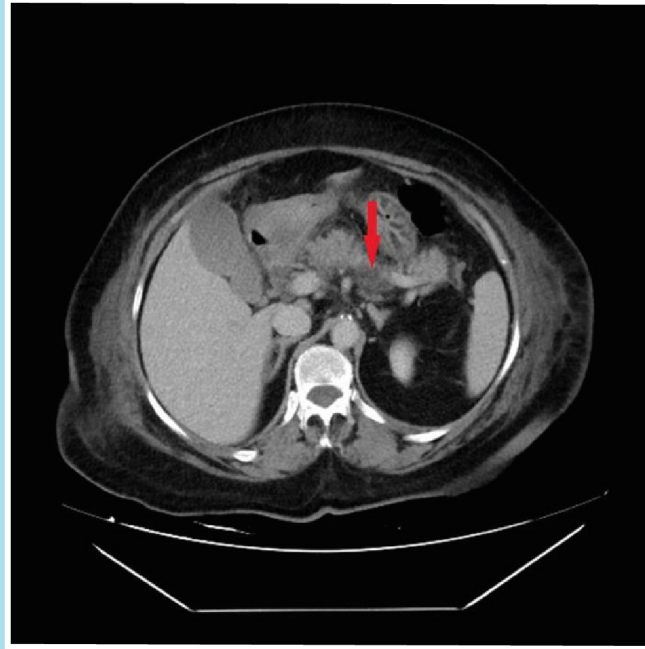


Acta Medica Nicomedia

1996

Cilt: 5 - Sayı: 1 - Şubat 2022 / Vol: 5 - Issue: 1 - February 2022

Eski adı Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi / Formerly Medical Journal of Kocaeli University
e-ISSN: 2717-8994



"Contrast Enhanced CT imaging"



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.



ACTA MEDICA NICOMEDIA

Sayı Künyesi

Eski Adı 'Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi'

Formerly 'Medical Journal of Kocaeli University'

Yılda üç sayı: Şubat, Haziran ve Ekim

Three issues annually: February, June and October

Yayın dili: Türkçe ve İngilizce

Publishing Language: Turkish and English

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

İmtiyaz Sahibi | Privilege Owner

Prof. Dr. Sadettin Hülagü (Rektör), Kocaeli Üniversitesi Rektörlüğü Adına

Baş Editör | Editor-In-Chief

Prof. Dr. N. Zafer Utkan, Kocaeli Üniversitesi

Editörler | Editors

Doç. Dr. Murat Öztürk, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa Ümit Uğurlu, Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Önder Kara, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eda Aktaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eviç Zeynep Akgün, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

Uzm. Dr. Mustafa Çakan, İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Dr. Öğr. Üyesi Sibel Balcı, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Büşra Yılmaz Tuğan, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Esra Acar, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Özgür Doğa Özsoy, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Mehmet Deniz Yener, Kocaeli Üniversitesi

Teknik Editörler | Technical Editors

Araş. Gör. Tuğcan Korak, Kocaeli Üniversitesi

Türkçe Dil Editörü | Turkish Language Editor

Dr. Öğr. Üyesi Cem Yılmaz Budan, Kocaeli Üniversitesi

İngilizce Dil Editörü | English Language Editor

Dr. Öğr. Üyesi Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

Biyoistatistik Editörü | Editor in Biostatistics

Prof. Dr. Canan Baydemir, Kocaeli Üniversitesi

Etik Editörü | Editor in Publication Ethics

Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Akpınar, Kocaeli Üniversitesi

Mizanpaj | Grafik Tasarım

Uğur Nişancı

*Editör ve Danışma Kurulu listelerindeki ünvan ve isimler, isimlerin alfabetik sırasına göre yazılmıştır.

Yayın Tarihi | Publication Date

30.10.2021

Yazışma Adresi | Correspondence

Kocaeli Üniversitesi Batı Kampüsü

Araştırma Merkezi Binası, 1. Kat, 41001, Kocaeli

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

E-posta: actamednicomedia@kou.edu.tr

nicomediamedj@gmail.com

Tel: +90 (262) 303 70 04

ACTA MEDICA NICOMEDIA

KAPAK SAYFASI

SAYI KÜNYESİ

i-iii

İÇİNDEKİLER

iv

A. Araştırma Makalesi

• The Evolution of Autism: A Bibliometric Analysis

1-7

Emrah Gokay Ozgur, Sibel Balci

• Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı İle Takipli Hastalarda İlaç Uyumunun Hastalık Seyrine Etkisi

8-11

Hafize Emine Sönmez, Nuray Aktay Ayaz

• Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda İnsülin Duyarlılığı ve Vücut Kitle İndeksinin Senkop Üzerindeki Rolü

12-16

Abdulkadir Babaoğlu, Esmâ Yıldızlı

• Hemşireler İle Üniversite Çalışanlarının Yoğun Bakım Tedavilerine Yönelik Düşünceleri

17-22

Nuriye Değirmen

• HCV RNA Pozitif Serum Örneklerinde Anti-HCV Düzeylerinin Farklı ELISA Yöntemleriyle Karşılaştırılması

23-26

Erdoğan Yayla, Alparslan Toyran

• The Role of High Mobility Group Box Protein-1 In Bacterial Sepsis

27-31

Ömer Aydın Yıldırım, Necla Benlier, Hülya Çiçek, Hüseyin Gürbüz, Nuri Orhan, Özlem Nuray Sever, Mustafa Yıldırım

B. Olgu Sunumu

• COVID-19 Hastasında Akalkülöz Akut Pankreatit; Nadir Bir Olgu Sunumu

32-35

Ayşe Ayyıldız, Ayşegül Çınaroğlu, Birgül Yelken

C. Derleme

• İnsan Üreme Sistemine COVID19 Tehdidi




36-42

Elif Gelenli Dolanbay, Ayşe Yıldız, Hakan Aydemir, Serhat Acar, Hira Ersan, Yusuf Akar, Ferhat Baki

Research Article | Araştırma Makalesi

THE EVOLUTION OF AUTISM: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS

OTİZMİN GELİŞİMİ: BİBLİYOMETRİK ANALİZ

  Emrah Gokay Ozgur^{1*},  Sibel Balcı¹

¹Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Kocaeli, Turkey.



ABSTRACT

Objective: In parallel with the dramatic increase in the autism prevalence, a large number of articles has been published in recent years. The main aim of our study was to make descriptive and evaluative analysis of autism related publications using bibliometric mapping and provide better understanding of autism.

Methods: To make the bibliometric analysis of autism literature, all studies published from 1980 to 2020 on autism were selected from Web of Science. Density and network visualization maps according to certain bibliometric indicators (country, source, and keywords) were obtained with VOSviewer software.

Results: From 1980 to 2020, 59653 studies on autism were retrieved. The journal publishing the most studies on this subject is Journal of Autism and Developmental Disorders. The countries having the highest number of publications were USA (46.31%), England (11.39%) and Canada (6.02%). The top 3 organization that published most articles about autism were University of California System (3623), University of London (2671) and Harvard University (1663).

Conclusion: Studies on autism were on the rise worldwide, especially in the USA. They published in different fields and in many different sources. What needs to be done here is to increase cooperation in work with autism.

Keywords: Autism spectrum disorder, bibliometric analysis, VOSviewer

ÖZ

Amaç: Son yıllarda otizm prevalansındaki ciddi artışa paralel olarak, bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmamızın temel amacı, bibliyometrik analizi kullanarak otizmle ilgili yayınların tanımlayıcı analizini yapmak ve otizm ile ilgili yapılan çalışmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır.

Yöntem: Otizm literatürünün bibliyometrik analizini yapabilmek için 1980-2020 yılları arasında otizm üzerine yayınlanmış tüm çalışmalar Web of Science'dan elde edilmiştir. VOSviewer yazılımı ile belirli bibliyometrik göstergelere (ülke, kaynak ve anahtar kelimeler) göre yoğunluk ve ağ görselleştirme haritaları elde edilmiştir.

Bulgular: 1980'den 2020'ye kadar otizmle ilgili 59653 çalışma alındı. Bu konuda en fazla çalışmayı yayınlayan dergi, Journal of Autism and Developmental Disorders'dır. En fazla yayına sahip ülkeler ABD (%46,31), İngiltere (%11,39) ve Kanada (%6,02) olmuştur. Otizm hakkında en çok makale yayınlayan ilk 3 kuruluş University of California System (3623), University of London (2671) ve Harvard University (1663) olmuştur.

Sonuç: Başta ABD olmak üzere tüm dünyada otizmle ilgili çalışmalar artış göstermektedir. Bu çalışmalar farklı alanlarda ve birçok farklı kaynaktan yayımlanmışlardır. Burada amaç otizmle ilgili çalışmalarda iş birliğini artırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, bibliyometrik analiz, VOSviewer

*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Emrah Gokay Ozgur; Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Kocaeli, Turkey.

Phone/Telefon: +90 (262) 303 79 12 e-mail/e-posta: emrahgokayozgur@gmail.com

Submitted/Başvuru: 18.01.2022

Accepted/Kabul: 27.01.2022

Published Online/Online Yayın: 27.02.2022

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a developmental problem with low interpersonal social interaction, repetitive movements and deficiencies in language development.¹⁻³ It was admitted as a comprehensible disorder by Kanner in 1943.⁴ While the reasons of ASD have not been determined exactly until now, it was considered that the genetics have a significant effect on it.^{5,6} Also the presence of toxins in utero insult during gestation was considered as another possible cause.⁶⁻⁹ In the past ASD prevalence was approximately 4 to 5 in 10000 children and it was considered a rare disorder, however, it becomes a common disorder now.¹⁰ ASD prevalence was 1 in 160 in 2019 according to the WHO's data. ASD was seen mostly in Hong Kong with 1 in 27, in South Korea with 1 in 38 and the USA with 1 in 45.¹¹ It is also seen 4 times higher in boys than girls.¹² Since the criteria for ASD diagnostics changed and awareness about ASD increased over time together with broadening of ASD, an increase was observed in ASD frequency.¹³ Although there were several risk factors identified in epidemiological studies, none of them has been proved to be a possible cause of ASD yet.¹⁴

Bibliometrics uses mathematical and statistical methods to make a quantitative evaluation of publication patterns.^{15,16} Therefore, it facilitates to understand the written communication process.^{16,17} It determines the effective researchers, countries, organizations and their connections and also make the comparisons of them.¹⁶ Bibliometric mapping provides researchers a powerful tool to study the structure and the dynamics of scientific fields and to understand their working field better.^{16, 18, 19, 20}

With this study, we aim to understand ASD better by conducting the bibliometric analysis of ASD related publications.

Methods

All articles published from 1980 to 2020 on ASD were selected from Web of Science (WoS, Core Collection database maintained by Clarivate Analytics) and analyzed using bibliometric methods. The search keywords were taken as "Autism", "Autistic", "Autism Spectrum Disorder", "ASD" and "Childhood Disintegrative Disorder". The keywords were chosen based on the commonly used definition of ASD. VOSviewer (version 1.6.16) package program was used for bibliometric network visualizations.²¹

The following bibliometric indicators were used in this study:²⁰

- Publication type
- Publication language
- Country and institutional affiliation
- Most productive authors
- Source and the name of the journal in which the document was published
- Most cited articles

According to the h index, the number of citations and publications and also the top ten places in terms of authors, institutions and journals were determined.

Results

Studies on autism have increased significantly in recent years. While approximately 150 studies were published annually in the early 80's, approximately 6000 studies were published in 2020.

In this study, a total of 59653 publications were retrieved, 63.69% of which were original articles. The remaining publications were reviews, meeting abstracts, editorial materials, proceedings paper and etc. The primary language was English (96.70%) for the retrieved articles. Other languages like Spanish, French, German, Portuguese, Russian, Turkish and etc. were also encountered.

Country

A total of 160 countries contributed to the advancement of autism research. The top 10 country that published the most articles about autism were USA (46.31%), England (11.39%), Canada (6.02%), Australia (5.23%), Italy (4.12%), France (3.51%), Japan (3.35%), China (3.34%), Netherlands (2.96%) and Germany (2.92%). Of these 160 countries, there were 60 countries that had at least 50 publications. Figure 1 demonstrated the international network visualization of these 60 world countries. The number of publications is given by the size of the circle, the strength of the relationship is indicated by the thickness of the lines and the clusters are shown by the colors.²²

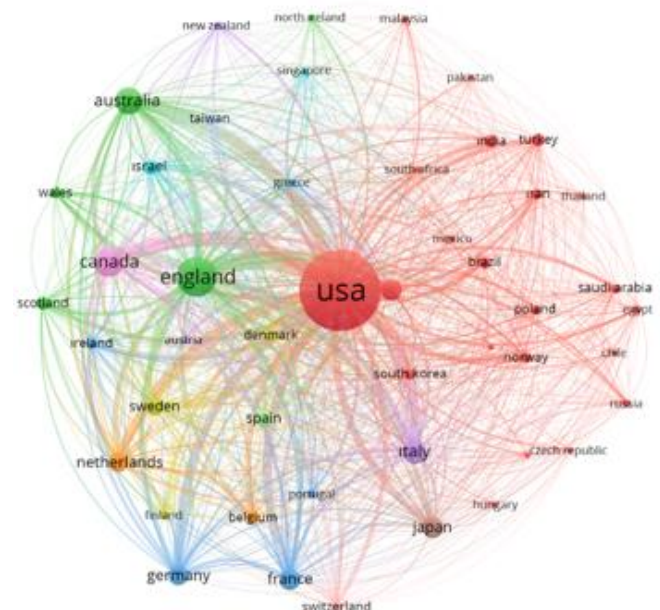


Figure 1. Network visualization map for international collaboration of worldwide countries during the period.

Research Areas

The top 10 research fields publishing the most articles about autism were psychology (36.41%), neurosciences neurology (22.59%), psychiatry (21.19%), rehabilitation (11.82%), educational research (11.38%), pediatrics (9.17%), genetic heredity (6.43%), behavioral sciences (4.95%), pharmacology (3.58%) and biochemistry molecular biology (2.80%).

Authors

The top 10 author that published the most articles about autism were Gillberg G. (417), Baron-Cohen (395), Lord L. (295), Matson JL. (294), Chairman T. (285), Dawson G.

(265), Zwaigenbaum L. (256), Szatmari P. (241), Bolte S. (233) and Happe F. (205). The number of publications, h-index, average citation per item and total citation were given in Table 1.

Density visualization map of co-authorship for autism research was given in Figure 2. Co-authorship refers to local and international collaborations. People who are away from the set have less co-authorship and collaboration than others. From yellow to blue, more collaborative authors are seen.

Moreover top 10 most cited articles according to number of citations per year on autism were given in Table 2.

Table 1. Top 10 author, source and organization publishing on autism (1980-2020)

		Number of publications	h-index	Average citation per item	Total citation
Author	Gillberg G.	417	84	65.26	27213
	Baron- Cohen S.	395	100	92.07	36369
	Lord L.	295	100	149.62	44138
	Matson JL.	294	50	30.10	8848
	Chairman T.	285	68	58.33	16625
	Dawson G.	265	82	102.93	27277
	Zwaigenbaum L.	256	64	66.58	17044
	Szatmari P.	241	67	73.21	17644
	Bolte S.	233	42	37.61	8763
	Happe F.	205	55	71.82	14724
Source	Journal of Autism and Developmental Disorders	5364	171	39.28	210691
	Research in Autism Spectrum Disorders	1461	69	18.91	27360
	Autism	1408	85	24.50	34490
	Autism Research	1184	63	18.46	21859
	Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry	1013	95	28.06	28421
	Journal of Intellectual Disability Research	846	45	9.08	7684
	Biological Psychiatry	687	92	36.12	24813
	Research in Developmental Disabilities	561	63	28.15	15793
	Molecular Autism	512	54	24.75	12.674
	Journal of Applied Behavior Analyses	487	60	27.63	13457
Organization	University of California System	3623	198	51.98	188320
	University of London	2671	172	53.64	143272
	Harvard University	1663	132	40.52	67388
	King s College London	1434	137	61.73	88521
	University of North Carolina	1249	122	51.87	64787
	University of California Los Angeles	1197	134	60.78	72749
	University College London	1181	118	55.65	65727
	Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education	1154	116	46.75	53947
	Yale University	1061	124	57.42	60925
	University of California Davis	1058	118	49.12	51972

Table 2. Top 10 most cited articles according to number of citations per year on autism

Author	Title	Year	Source	Number of Citations
Lord et al.	Autism Diagnostic Interview-Revise-A Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders	1994	Journal of Autism and Developmental Disorders	5762
Lord et al.	The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic: A Standard Measure of Social and Communication Deficits Associated with The Spectrum of Autism	2000	Journal of Autism and Developmental Disorders	4625
Baroncohen et al.	Does the Autistic-Child have a Theory of Mind	1985	Cognition	3653
Baroncohen et al.	The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians	2001	Journal of Autism and Developmental Disorders	2854
Baroncohen et al.	The "Reading the Mind in the Eyes" test revised version. A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism	2001	Journal of Child Psychology and Psychiatry	2830
Pennington and Ozomoff	Executive Functions and Developmental Psychopathology	1996	Journal of Child Psychology and Psychiatry	1895
Sebat et al.	Strong association of de novo copy number mutations with autism	2007	Science	1796
Baroncohen and Wheelwright	The Empathy Quotient: An Investigation of Adults with Asperger Syndrome or High Functioning Autism, and Normal Sex Differences	2004	Journal of Autism and Developmental Disorders	1756
Bailey et al.	Autism as a Strongly Genetic Disorder-Evidence from a British Twin Study	1995	Psychological Medicine	1588
Simonoff et al.	Psychiatric Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample	2008	Journal of The American Academy of Child and Adolescent	1560

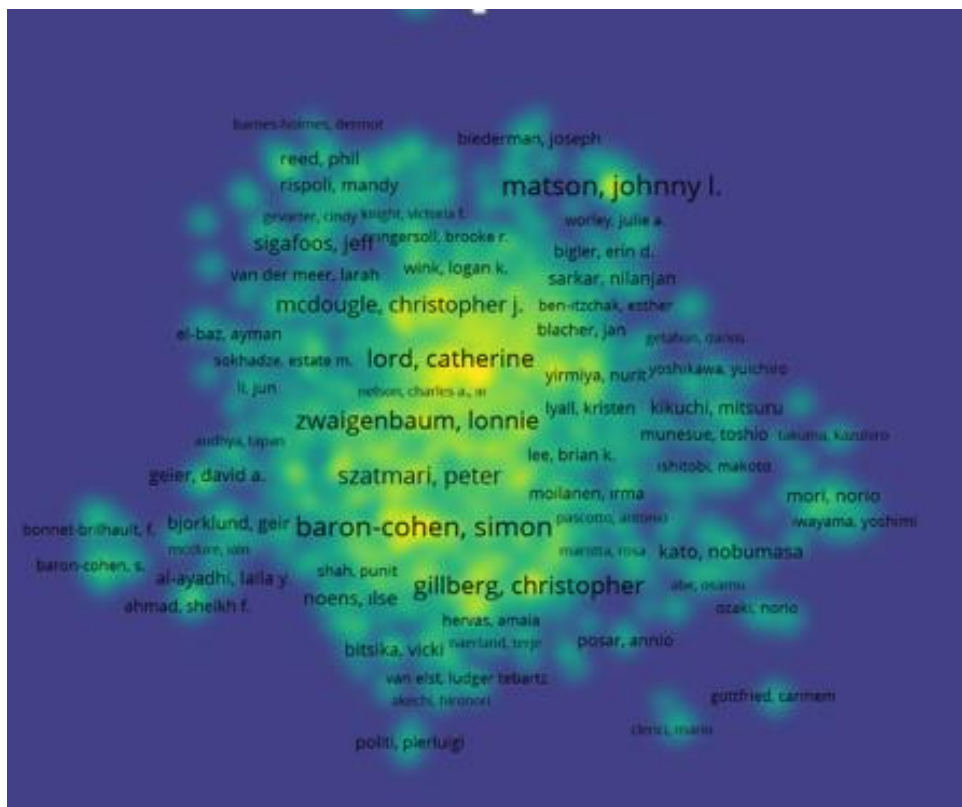


Figure 2. Density visualization map of co-authorship for autism research (1980-2020)

Developmental Disorders, Research in Autism Spectrum Disorders and Autism. Journals that contribute more to the literature in terms of number of citations per article were Journal of Autism and Developmental Disorders, Biological Psychiatry and Research in Developmental Disabilities. Sweileh similarly found that the journals with the highest number of publications were Journal of Autism and Developmental Disorders, Research in Autism Spectrum Disorders and Autism. However, there was a difference in the number of citations per article. The journals highest number of citations per article in Sweileh's study were Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry and Journal of Autism and Developmental Disorders.

In our bibliometric study, we only received publications from the Web of Science. Similarly, there are other publications using only Web of Science as source in literature such as studies of Tao Li et al. and Banavent et al. Although web of science is frequently used, its use alone may be a limitation of our work. In addition, clear concepts about autism were used in the title and in the keyword part in order to receive only autism-related studies. Thus, we could not reach the studies on autism

that do not have autism in the title or keywords. This may be considered as the second limitation of our study. As for the importance of this study, it provides a very large-scale study on autism for researchers.

As a conclusion which sources, organizations and authors studied about autism were clearly revealed. The countries with the most studies on autism were USA, England and Canada. The most published authors in this field were Gillberg, Baron-Cohen and Lord. The most widely published sources were Journal of Autism and Developmental Disorders, Research in Autism Spectrum Disorders and Autism. University of California System, University of London and Harvard University were the most published organizations. In addition, approximately 96% of these studies were published in English. Moreover, autism studies were published in the fields of psychology, neurosciences neurology and psychiatry. Especially, studies on autism were carried out frequently in the USA on a country basis. The reasons behind this result may be the good economic development in the USA and the high rate of autism cases in USA. As a result, we consider that this bibliometric study can be an important tool to summarize the studies on autism in the literature for clinicians who want to study on autism.

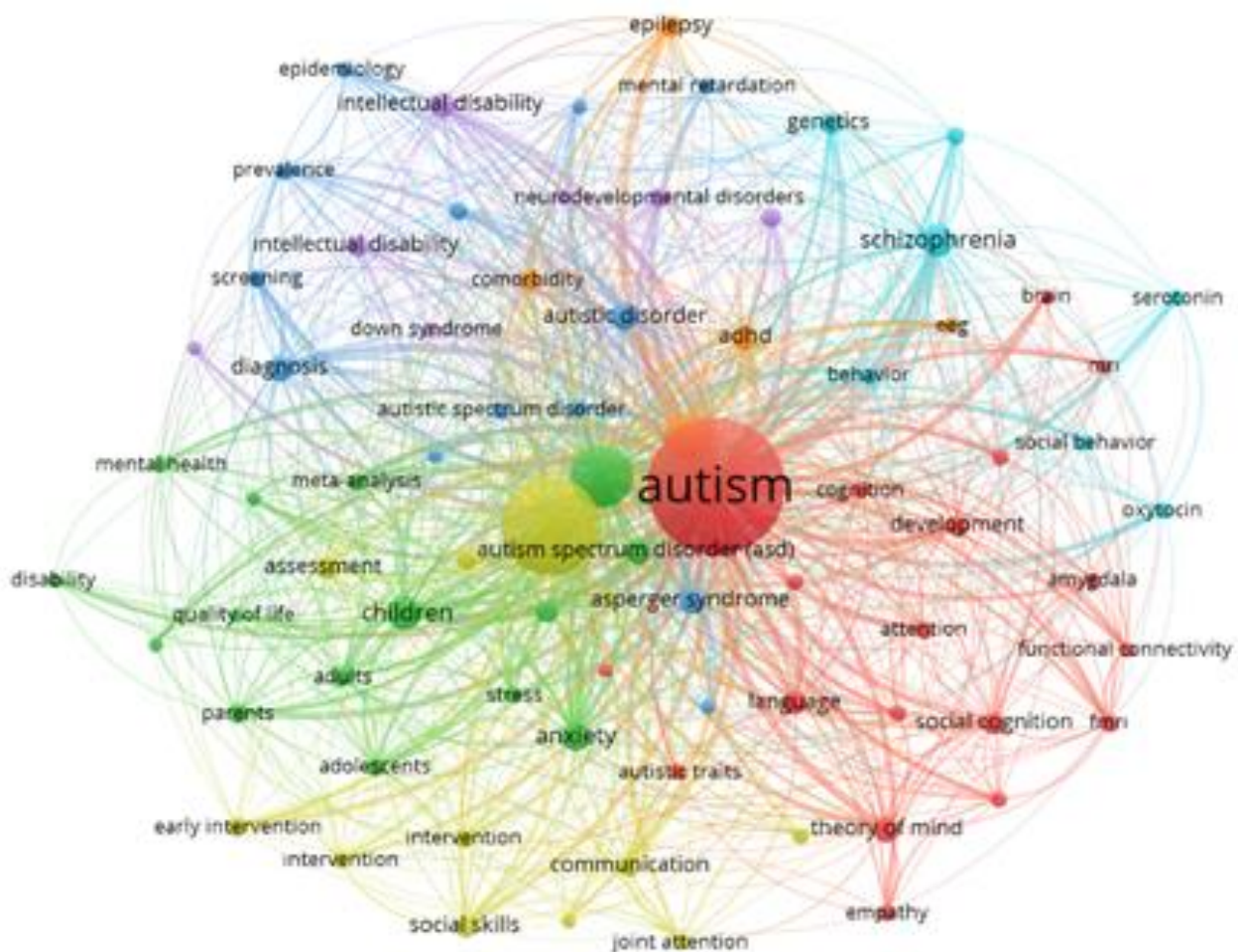


Figure 4. Network map for trends based on keywords analysis.

Compliance with Ethical Standards

Since this article is a bibliometric analysis, it does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

Financial Disclosure

None

References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994:65-78.
- World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization, 1992.
- Prater CD, Zylstra RG. Autism: A Medical Primer. *Am Fam Physician*. 2002;66(9):1667-1674.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217-250.
- Poultney CS, Goldberg AP, Drapeau E, Kou Y, Harony-Nicolas H, Kajiwara Y. Identification of small exonic CNV from whole-exome sequence data and application to autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*. 2013;93(4):604-619. doi:10.1016/j.ajhg.2013.09.001.
- Matson JL, Rachel LG. Diagnosing young children with autism. *Int J Dev Neurosci*. 2014;39:44-48. doi:10.1016/j.ijdevneu.2014.02.003
- Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*. 2006;13:171-181. doi:10.1016/j.pathophys.2006.05.007
- Garrecht M, Austin DW. The plausibility of a role of mercury in the etiology of autism: a cellular prospective. *Toxicol and Environ Chem*. 201;93:621-634. doi:10.1080/02772248.2011.580588
- Kim SM, Han DH, Lyoo HS, Min KJ, Kim KH, Renshaw P. Exposure to environmental toxins in mothers of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Investig*. 2010;7:122-127. doi:10.4306/pi.2010.7.2.122
- Geschwind DH. Advances in autism. *Annu Rev Med*. 2009;60:367-380. doi:10.1146/annurev.med.60.053107.121225
- Elflein J. Autism spectrum disorder in the U.S. Available online at: <https://www.statista.com/topics/3487/autism-spectrum-disorder-in-the-us/m>. Accessed: January 20, 2022.
- Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(2):146-153. doi:10.1097/WCO.0b013e32835ee548. Review
- Sengenc E, Kiykim E, Saltik S. Vitamin D levels in children and adolescents with autism. *J Int Med Res*. 2020;48(7). doi:10.1177/0300060520934638
- Lai MC, Szatmari P. Resilience in autism: Research and practice prospects. *Autism*. 2019;23(3):539-541. doi:10.1177/1362361319842964
- Sengupta I. N. Bibliometrics: A bird's eye view. *IASLIC Bulletin*. 1985;30(4):167-174.
- Ozkose H, Gencer C. Bibliometric analysis and mapping of management information systems field. *GU J Sci*. 2017;30(4):356-371.
- Pitchard A. Statistical bibliography or bibliometrics. *Journal of Documentation*. 1969;24:348-349.
- Noyons E. C. M. *Bibliometric Mapping as a Science Policy and Research Management Tool* [Dissertation]. Leiden University; 1999.
- Noyons, E. C. M. Science maps within a science policy context. In: Moed HF, Glanzel W, Schmoch U, ed. *Handbook of Quantitative Science and Technology Research*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004:237-255.
- Sweileh WM, Al-Jabi SW, Sawalha AF, Zyoud SH. Bibliometric profile of the global scientific research on autism spectrum disorders. *Springerplus*. 2016;2:5(1):1480. doi:10.1186/s40064-016-3165-6.
- Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84:523-538. doi:10.1007/s11192-009-0146-3
- Demir E, Comba A. "The evolution of celiac disease publications: a holistic approach with bibliometric analysis. *Ir J Med Sci*. 2020;189:267-276. doi:10.1007/s11845-019-02080-x
- Li T, Ho YS, Li CY. Bibliometric analysis on global Parkinson's disease research trends during 1991-2006. *Neurosci Lett*. 2008;411(3):248-252. doi:10.106/j.neulet.2008.06.044
- Aleixandre-Banavent R, Alonso-Arroyo A, Dios JGD, Vidal-Infer A, Gonzalez-Muniz M, Sempere AP. Bibliometric profile of the global scientific research on multiple sclerosis (2003-2012). *Mult Scler*. 2015;21(2):235-245. doi:10.1177/1352458514540357



Araştırma Makalesi | Research Article

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARDA İLAÇ UYUMUNUN HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF MEDICATION COMPLIANCE ON DISEASE COURSE IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Hafize Emine Sönmez^{1*}, Nuray Aktay Ayaz²

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²İstanbul Üniversitesi, Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), yineleyen ateş ve seröz zarların non-enfeksiyöz enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada AAA hastalarının ilaç uyumunu değerlendirmek ve tedavi uyumunun acil servise başvuru, hastane yatış sayısı, ek ilaç ihtiyacı, okul devamsızlığı ve ebeveynlerin iş devamsızlığına olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kasım 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve AAA tanısı ile takipli olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalar ilaç uyum durumuna göre iki alt gruba ayrıldı (ilaç uyumu var/ilaç uyumu yok). İlaç uyumu AAA (MASIF) ilaç uyum ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya AAA tanısı ile takipli 82 hasta dâhil edildi. Bu hastalardan 49'unun ilaç uyumu tam iken 33 hastanın ilaçlarını düzgün kullanmadığı saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında ilaç uyumu olmayan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti ve bu hastalar daha yüksek dozda kolşisin kullanmaktaydı. İlaç uyumu olmayan hastaların son altı aydaki atak, hastaneye başvuru, acil servise başvuru ve hastanede yatış sayıları anlamlı olarak fazlaydı. Atak nedeniyle okul devamsızlığının ilaç uyumu olmayan çocuklarda daha çok olduğu saptandı.

Sonuç: İlaç uyumunun olmaması hastaların uzun vadede daha çok doktora başvurusuna neden olmaktadır. Bu durum hem iş gücü kaybı hem de hasta başına düşen tedavi maliyetlerini artırmaktadır. Özellikle ergenlik döneminde ilaç uyumunu azaldığı göz önünde tutulduğunda kronik hastalığa sahip bireylerin ilaç uyumlarını artırmaya yönelik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, tedavi uyumu, kolşisin

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean fever (FMF) is characterized by recurrent attacks of fever and polyserositis. It was aimed to evaluate drug compliance and to determine the effect of treatment adherence on emergency department admissions, need for additional medication, absenteeism from school and job in patients with FMF.

Methods: Patients who applied to the outpatient clinic between November 2018 and January 2019 and were followed up with the diagnosis of FMF were included in the study. The patients were divided into two subgroups according to their drug compliance status (Drug compliance/no drug compliance). Drug compliance was evaluated with the FMF (MASIF) drug compliance scale.

Results: A total of 82 patients followed up with the diagnosis of FMF were included in the study. It was found that while 49 of these patients had full drug compliance, 33 patients did not use their drugs properly. The mean age of patients with non-adherence to medication was higher and these patients were using higher doses of colchicine. The number of attacks, admissions to the hospital and the emergency department, and hospitalizations in the last six months was significantly higher in non-adherence patients. It was also determined that absenteeism from school due to attacks was more common in these children..

Conclusion: The lack of drug compliance increases the frequency of emergency department admissions and need for additional medication patients. This may cause both the loss of workforce and the cost of treatment per patient. Considering that drug compliance decreases especially during adolescence, studies are needed to increase drug compliance of individuals with chronic diseases.

Keywords: Familial Mediterranean fever, treatment compliance, colchicine

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author Hafize Emine Sönmez; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (262) 303 75 75 E-posta/e-mail: eminesonmez@gmail.com

Başvuru/Submitted: 06.01.2022

Kabul/Accepted: 22.02.2022

Online Yayın/Published Online: 27.02.2022

Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tüm dünya genelinde en sık görülen tek gen kalıtmımlı otoinflatuvar hastalıktır. Hastalığın temel özelliği, tekrarlayan ve yaklaşık 6-72 saatte kendini sınırlayan ateş ve poliserozit ataklarıdır. Araplar, Türkler, Ermeniler, Yunanlar, İtalyanlar ve Yahudilerde daha sık görülür.^{1,2} Türkiye’de AAA’nın prevalansı yaklaşık 1/400-1/1000 civarındadır. Hastalık otozomal resesif geçiş gösterir ve pirin proteinini kodlayan MEFV (MEditerranean FeVer) geninde oluşan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alır ve 10 fonksiyonel bölgeden (ekzon) oluşur. Hastalık yapıcı mutasyonlar genellikle genin 10. fonksiyonel bölgesinde yoğunlaşmış olup, en sık görülen mutasyonlar; M694V (%51,4), M680I (%14,4) ve V726A (%8,6) olarak bildirilmiştir.³ Bugüne kadar MEFV geninde 300’ü aşkın mutasyon tespit edilmiştir. Pirin proteininin görevi, nötrofil aktivasyonunu durdurarak inflamasyonu baskılamaktadır. Pirin hücre içinde aktif interlökin 1 β (IL1 β) üretimini sağlayan inflamazom kompleksinin bir parçasıdır ve pirinde ortaya çıkan mutasyonlar kontrolsüz IL-1 β üretimine ve artmış inflamatuvar cevaba neden olur.¹

Hastalığın en etkin tedavisi kolşisindir. Ancak hastaların bir kısmı kolşisin tedavisine rağmen atak geçirmektedir. Kolşisin yanıtızlığının ana olarak iki nedeni vardır; bunlardan ilki ilaç uyumsuzluğu diğer ismi kolşisin direncidir. Kolşisine cevapsız olgularda, akla ilk gelmesi gereken durum, tedaviye uyumsuzluktur.⁴ Ailevi Akdeniz ateşi süregelen bir hastalıktır ve hastaların düzenli olarak her gün ilaç almaları gerekmektedir. Bu nedenle hastalığının yönetiminde ilaç uyumu önem kazanmaktadır. İlaç uyumsuzluğu tedavi yanıtını düşürmekte ve hastaların daha sık atak geçirmelerine neden olmaktadır. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında tedavi uyumunu değerlendirmek için ilaç uyum ölçeği geliştirilmiştir.⁵ Biz de bu çalışmada bu ölçeği kullanarak hastaların ilaç uyumu değerlendirmek ve tedavi uyumunun acil servise başvuru ve hastaneye yatış sayısına, ek ilaç ihtiyacına, okul devamsızlığına ve ebeveynlerin iş devamsızlığına olan etkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışma kesitsel ve ileri dönük olarak planlandı. Kasım 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk romatoloji polikliniğe başvuran ve AAA tanısı ile takipli olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Araştırmaya başlamadan önce çalışma için etik onay alındı. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile takipli olguların poliklinik başvuruları esnasında ilk olarak elektronik ve arşiv dosyaları geriye dönük taranarak MEFV gen analizi sonuçları, demografik (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), klinik ve laboratuvar bulguları [tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kreatinin, idrar analizi] kaydedildi. Sonrasında hastaların ilaç uyumu AAA (MASIF) ilaç uyum ölçeği ile

değerlendirildi⁵ ve hastalar ilaç uyum durumlarına göre iki alt gruba ayrıldı (ilaç uyumu var/ilaç uyumu yok). Her iki grubun son altı aydaki hastaneye başvuru, acil servise başvuru, hastane yatış sayıları, ek ilaç ihtiyacı, okul devamsızlıkları ve ebeveynlerin iş devamsızlıkları ebeveynlerine sorularak kaydedildi. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı Yalçinkaya-Özen kriterlerine göre belirlendi.²

Bulgular

Çalışmaya AAA tanısı ile takipli 82 hasta dâhil edildi. Hastaların %50’si kız, %50’si erkekti. Hastaların çalışmaya dâhil edildikleri zamanki yaşları ortalama 10,4 \pm 4,2 yıldır. Ortalama tanı yaşları 4,5 \pm 2,2 yıldır. Hastaların hepsinin ataklarına ateş eşlik ediyordu. Ateş ile birlikte 75’inde (%91,4) karın ağrısı, 43’ünde (%52,4) göğüs ağrısı, 15’inde (%18,2) artrit mevcuttu. Hastaların hepsi MEFV geninde 10. fonksiyonel bölgede homozigot mutasyon taşıyordu. Yetmiş iki (%87,8) M694V homozigot, geriye kalan 10 (%12,2) hastada M680I homozigot idi.

Hastaların ilaç uyumu AAA (MASIF) ilaç uyum ölçeği ile değerlendirildi ve 49’unun ilaç uyumu tam iken 33 hastanın ilaçlarını düzgün kullanmadığı saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında ilaç uyumu olmayan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti (12,3’e karşı 7,2, p=0,001) ve bu hastalar daha yüksek dozda kolşisin kullanmaktaydı (1,5’e karşı 0,5, p=0,03). İlaç uyumu olmayan hastalarda son altı ayda atak (3’e karşı 0, p=0,001), hastaneye başvuru (4’e karşı 0, p=0,001), acil servise başvuru (3’e karşı 0, p=0,001) ve hastanede yatış sayıları (2’e karşı 0, p=0,03) anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 1). Atak nedeniyle okul devamsızlığı ilaç uyumu olmayan çocuklarda daha çok (6’a karşı 3, p=0,001) iken ebeveynlerin iş devamsızlıkları (3’e karşı 3, p>0,05) açısından fark saptanmadı. Yine bu hastaların hastaneye başvuruları esnasında ek ilaç uygulanma oranı yüksekti.

Tablo 1. İlaç uyumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	ilaç uyumu olan hastalar (n=49)	ilaç uyumu olmayan hastalar (n=33)	p
Ortalama yaş \pm SD	7,2 \pm 2,4	12,3 \pm 1,6	0,001
Ortalama tanı yaşı \pm SD	4,2 \pm 2,1	4,7 \pm 1,2	>0,05
Ortalama kolşisin dozu \pm SD	0,5 \pm 1	1,5 \pm 0,5	0,03
Son altı aydaki atak sayısı, medyan (min-maks)	0 (0-1)	3 (2-6)	0,001
Son altı aydaki herhangi bir hastaneye başvuru sayısı, medyan (min-maks)	0 (0-1)	4 (2-8)	0,001
Son altı aydaki acil servise başvuru sayısı, medyan (min-maks)	0 (0-1)	3 (1-5)	0,001
Son altı aydaki okul devamsızlık süresi, medyan (min-maks)	3 (0-5)	6 (5-12)	0,001
Son altı aydaki ebeveynlerin iş devamsızlık süresi, medyan (min-maks)	3 (0-5)	3 (1-5)	>0,05

SD: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum

Tartışma

Bu çalışmada ilaç uyumu yetersiz olan hastaların hastaneye ve acil servise başvurularının daha fazla olduğunu, daha sık atak geçirdiklerini ve okul devamsızlıklarının daha fazla olduğunu gözlemledik.

Kolşisin etkin ve ucuz bir ilaç olsa da kronik hastalarda ilaç uyumu zamanla azalabilmekte ve hastalık kontrolü zorlaşabilmektedir. Bu nedenle hastaları kolşisin dirençli olarak tanımlamadan önce ilaç uyumlarını değerlendirmek önemlidir. Melikoğlu ve ark.⁶ 108 AAA tanılı hastayı incelemiş ve kolşisin cevapsız olarak değerlendirilen hastaların %11'inin aslında ilaç uyumunun yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir. Yine başka bir çalışmada, Tekgöz ve ark.⁷ AAA tanılı 179 erişkin hastayı değerlendirmiş ve bu hastaların sadece %66,5'inin düzenli kolşisin kullandığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada ilaç uyumunun hastalık seyrine etkisi değerlendirilmemiş, sadece hastaların ilaçlara ilişkin inançları sorgulanmıştır. Biz çalışmamızda ilaç uyumu olmayan hastalarda atak sıklığının, hastaneye ve acil servise başvuru sayılarının, hastane yatış sıklıklarının anlamlı olarak fazla olduğunu bulduk. Bu bulgulara dayanarak ilaç uyumu yetersiz olan hastalarda hastalığın kontrolünün güçleştiği düşündük.

Daha önce farklı hastalık gruplarında yapılan çalışmalar göstermiştir ki ergenlik döneminde hastaların ilaç uyumu azalmaktadır^{8,9} ve ilaç tedavileri ergenlik öncesi dönemde ebeveynlerin kontrolü altında iken ergenlik sonrasında bu kontrol azalmaktadır.¹⁰ Benzer şekilde AAA hastalarında yapılan bir çalışmada yaş gruplarına göre tedavi uyumu değerlendirilmiş. Beş yaş altı hastaların diğer yaş gruplarına göre ilaçlarını daha düzenli kullandığı ve ilaç uyumunun 5 yaş altı hastalarda %90,5, 6-11 yaş arası hastalarda %64,4, 12 yaşından büyük hastalarda ise %58,3 olduğu saptanmış. Beş yaşın altındaki hastaların tedavisi ebeveynleri tarafından verilirken, 12 yaşından büyük hastaların çoğu (%85) ilaçlarını kendileri aldığını bildirmişlerdir.¹¹ Bu çalışmada da benzer şekilde ilaç uyumu olmayan hastaların yaş ortalaması daha yüksek olarak bulunmuştur.

Kolşisin tedavisinin 0,5 mg/gün olarak başlanması önerilir ve ilaç dozu hasta kilo aldıkça 2 mg/gün doza kadar çıkarılabilmektedir.¹² Hasta büyüdükçe kolşisin ihtiyacının artması gün içinde daha çok ilaç içmesine neden olabilmekte ve bu nedenle ilaç uyumu azalabilmektedir. Polat ve ark.¹³ yaptıkları bir çalışmada günde tek doz veya ikiye bölünmüş dozda tedavinin aynı etkinlikte olduğunu göstermişlerdir. İlaç uyumunu artırabilmek için tedavinin bölünmüş dozlar yerine tek seferde verilebileceğini savunmuşlardır. Bu çalışmamızda da ilaç uyumu olmayan hastalar günlük daha yüksek dozda kolşisin kullanmaktaydı.

Kronik hastalıkların etkin kontrolü oluşabilecek sekelleri engellemekte yaşam kalitesini ve okul başarısını etkileyebilmektedir. Bu çalışmada da atak nedeniyle okul devamsızlığı ilaç uyumu olmayan çocuklarda daha çok olduğu gösterilmiştir.

Çalışmanın ana kısıtlılığı tek merkezli olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Ancak, ülkemizde oldukça sık

görülen AAA hastalığında ilaç uyumunun hastalığın seyrine olan etkisini ortaya koymaktadır. Özellikle zamanla ilaç uyumunu azaldığı göz önünde tutulduğunda kronik hastalığa sahip bireylerin ilaç uyumlarını artırmaya yönelik çalışmalar gerekmektedir.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmamız için Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır (KAEK/2018.12.65).

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

HES, NAA: Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Inflamm Res.* 2016;9:13-20. doi:10.2147/JIR.S91352
2. Yalçınkaya F, Ozen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:395-398. doi:10.1093/rheumatology/ken509
3. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine.* 2005;84:1-11. doi:10.1097/01.md.0000152370.84628.0c
4. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):273-282. doi:10.1053/s0049-0172(03)00137-9
5. Yesilkaya S, Acikel C, Fidancı BE, et al; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in Paediatric Rheumatology (FAVOR). Development of a medication adherence scale for familial Mediterranean fever (MASIF) in a cohort of Turkish children. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:156-162.
6. Melikoğlu MA, Senel K. Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:2118-2121. doi:10.1111/1756-185X.12374.
7. Tekgöz E, Çolak S, Çınar Fİ, Yılmaz S, Çınar M. Non-adherence to colchicine treatment is a common misevaluation in familial Mediterranean fever. *Turk J Med Sci.* 2021;51:2357-2363. doi:10.3906/sag-2102-328
8. Pelajo CF, Sgarlat CM, Lopez-Benitez JM, et al. Adherence to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:497-500. doi:10.1007/s00296-010-1774-x
9. Feldman DE, de Civita M, Dobkin PL, Malleson P, Meshefedjian G, Duffy CM. Perceived adherence to prescribed treatment in juvenile idiopathic arthritis over a one-year period. *Arthritis Rheum.* 2007;57:226-233. doi:10.1002/art.22534
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-449. doi:10.1056/NEJMra050100

11. Sönmez HE, Esmeray P, Batu ED, et al. Is age associated with disease severity and compliance to treatment in children with familial Mediterranean fever? *Rheumatol Int.* 2019;39:83-87. doi:10.1007/s00296-018-4123-0
12. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:644-651. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690
13. Polat A, Acikel C, Sozeri B, et al; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan Disease Research in Pediatric Rheumatology (FAVOR). Comparison of the efficacy of once- and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever-a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:85. doi:10.1186/s13075-016-0980-7



Araştırma Makalesi | Research Article

ÇOCUK VE ADÖLESAN YAŞ GRUBUNDA İNSÜLİN DUYARLILIĞI VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN SENKOP ÜZERİNDEKİ ROLÜ

THE ROLE OF INSULIN SENSITIVITY AND BODY MASS INDEX ON SYNCOPE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Abdulkadir Babaoğlu^{1*}, Esmâ Yıldızlı²

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Özel İzan Sağlık Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Muğla, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Genel popülasyonda sık karşılaşılan vazovagal senkop ile vücut kitle indeksi ve insülin duyarlılığının ilişkisi erişkin yaş grubunda birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda ise bu konu ile ilgili veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda vücut kitle indeksi ve insülin duyarlılığının vazovagal senkop üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne bayılma şikayeti ile başvuran ve vazovagal senkop ön tanısı ile tilt testi yapılan 6-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların senkop ile ilgili olarak atak öncesi atak sırasındaki ve atak sonrasındaki öyküleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastalar tilt testi pozitif ve negatif olarak 2 ayrı gruba ayrılarak başlıca vücut kitle indeksi, insülin duyarlılığı ve senkop için yatkınlık oluşturabilecek parametreler kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya 53'ü erkek (%33,8), 104'ü kız (%66,2) olmak üzere 157 hasta alındı. Yaşları 6-18 yıl arasında değişen hastaların başvurudaki ortalama senkop sayısı $4,15 \pm 5,5$ idi. Senkop öncesinde prodrom belirtiler ile ilgili karşılaştırma yapıldığında Tilt Testi negatif olan grupta abdominal şikayetlerin daha sık gözlenmiş olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,039$). 157 hastanın 103'ünde (%65) test sonucu negatif idi. Tilt test sonucu pozitif ve negatif olan iki grup arasında yaş, senkop sayısı, açlık insülin, açlık serum glukoz, HOMA, 1/HOMA, G_0/I_0 , $G_0 \times I_0$, QUICKI, kilo, boy değerleri açısından anlamlı fark saptanamadı ($p>0,05$). Tilt testi pozitif olan grupta boy SDS değerinde (Z skoru) anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,022$).

Sonuç: Çalışmamızda boy SDS değerleri ile senkopa yatkınlık arasında anlamlı ilişki saptanmış olup çocukluk yaş grubunda, insülin duyarlılığından ziyade boy SDS değerinin senkop gelişiminde daha etkili bir parametre olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Vazovagal senkop, tilt testi, insülin duyarlılığı, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Objective: The relationship of BMI and insulin sensitivity with vasovagal syncope has been investigated only in several adult studies. There are no studies on this issue in children and adolescents. We designed this study to determine whether BMI and insulin sensitivity may be risk factors for vasovagal syncope.

Methods: The study included patients aged 6-18 years who presented with fainting and underwent tilt tests with the suspicion of vasovagal syncope. The patients included in the study were questioned in detail regarding syncope before the attack, during the attack, and after the attack. Patients' tilt tests are separated into two groups as positive and negative, and mainly BMI and insulin sensitivity parameters being investigated that can predispose to syncope.

Results: We included 53 boys (33.8%), and 104 girls (66.2%), for a total of 157 patients in the study. Patients aged 6-18 years old have an average syncope number of 4.15 ± 5.5 in presentation. 103 of 157 patients (65%) had a negative tilt test result. Between the positive and negative tilt test groups, there is no significant difference in terms of age, number of syncope, insulin, glucose, HOMA, 1/HOMA, G_0/I_0 , $G_0 \times I_0$, QUICKI, weight, height ($p>0.05$). Only height SDS (Z score) was found to be significantly different in the positive tilt test group ($p=0.022$).

Conclusion: In our study, a significant relationship was found between height SDS values and susceptibility to syncope. In the pediatric age group, it has been shown that height SDS, rather than insulin sensitivity, poses a risk for syncope.

Keywords: Children, vasovagal syncope, tilt test, insulin sensitivity, body mass index

Giriş

Senkop ani olarak gerçekleşen, geçici bilinç kaybı ve postüral tonus kaybının eşlik ettiği spontan olarak düzelmenin görüldüğü bir durumdur.¹ Çocukların yaklaşık %15'i adölesan dönemin sonuna kadar senkop tecrübe ederler.^{2,3} Çocukluk çağında en sık otonom senkop görülür. İkinci sırada kardiyak ve psikiyatrik nedenler yer alır.⁴ En sık karşılaşılan senkop türü olarak karşımıza çıkan vazovagal senkop (VVS) iyi bir prognoza sahiptir fakat tekrarlama riskinin olması hem çocuk ve adölesanlarda, hem de ebeveynlerde endişe oluşturur.

Vücudun pozisyon değişikliklerinde kan akımının düzenlenmesinde etkili olan faktörler; yer çekimi, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, endokrin sistem ve otonom sistemdir.⁵ Kalp hızı ve kan basıncının otonom kontrolündeki geçici değişiklikler hipotansiyon ve bilinç kaybına neden olabilir. Bu durum otonom senkop olarak tanımlanır ve normal otonom fonksiyonların varyantı olabileceği gibi otonom sinir sistemini etkileyen bir hastalığın parçası da olabilir.⁴

Son yıllarda yapılan kısıtlı sayıda çalışmalarda vazovagal senkopa yatkınlık oluşturacak risk faktörleri açısından insülin duyarlılığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilmiştir. İnsülinin metabolik etkilerine ek olarak otonomik sinir sistemi ve vasküler iskelet kasları üzerine etkisi olduğu da bilinmektedir. İnsülin infüzyonunun sempatik deşarj ve müsküler vazodilatasyona neden olduğunu gözlemlenmiştir. İnsüline olan metabolik yanıtın miktarı insülin direnci olarak tanımlanır. Bu amaçla çeşitli endeksler kullanılmıştır. Hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemi diğer tüm modelleri değerlendirmek için altın standarttır. Bu yöntemin zahmetli ve pahalı olması nedeniyle klinikte plazma glukozu ve insülin değerlerinden hesaplanan HOMA ve QUICKI indeksleri gibi daha basit yöntemler mevcuttur. Çalışmamızın amacı vazovagal senkop ile düşük VKİ ve artmış insülin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem

Çalışmaya çocuk kardiyoloji polikliniği'ne en az bir kez bayılma şikayeti ile başvuran ve vazovagal senkop ön tanısı ile tilt testi yapılan yaşları 6-18 yaş arasında değişiklik gösteren 157 çocuk dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların senkop atağı öncesi, atak sırasındaki ve sonrasındaki öyküleri uygulanan bir anket aracılığıyla ayrıntılı olarak sorgulandı. Öyküdeki yakınmalar, takip süreleri ve atak sayıları kaydedildi. Senkop ya da presenkop nedeni ile başvuran hastaların etyolojisinin aydınlatılabilmesi amacıyla hemogram, karaciğer-böbrek fonksiyonları, elektrolit incelemeleri (kalsiyum, fosfor), tiroid hormon düzeyleri kaydedildi. Serum açlık insülin ve açlık glukoz düzeyleri çalışılarak elde edilen verilere göre HOMA ve QUICKI indeksleri hesaplandı.

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik Kurul No: 2015/2).

Tilt Testi Protokolü

Teste başlamadan 30 dakika önce venöz damar yolu açıldı. Üç saatlik açlık sonrası tilt testi yapıldı. Monitör aracılığı ile hastanın kalp tepe atımı ve EKG'den ritmi sürekli takip edilerek 5 dakika arayla manuel olarak kan basıncı takibi yapıldı. Test ilaçsız ve ilaçlı olmak üzere 2 evrede yapıldı; ilaçsız evrede, 20 dakika sırtüstü dinlenme döneminden sonra masa 70 derece eğik duruma getirilerek 40 dakika ya da senkop gelişinceye kadar gözlemlendi. Bu dönemde senkop gözlenmemesi halinde ilaçla provakasyon evresine geçildi. İlaçla provakasyon evresinde, 10 dakika sırtüstü dinlenen hastaya sublingual nitroglicerine verildi, maksimum 15 dakika olmak üzere, senkop gelişinceye kadar izlendi. Test sırasında senkop, presenkop, hipotansiyon, bradikardi gelişmesi ya da devam edememe durumlarında masa 0 derece sırtüstü duruma getirildi ve test sonlandırıldı. Hastalar tilt testi sonucuna göre negatif ve pozitif tilt testi olarak gruplandı. Test sonucu pozitif yanıtı olan hastalar kardiyoinhibitor tip VVS, vazodepresör tip VVS, miks tip VVS, postural ortostatik taşikardi sendromu veya ortostatik hipotansiyon olarak sınıflandırıldı.⁶

İnsülin Duyarlılığı İndeksleri

Tilt Testi öncesi bakılan açlık bazal insülin ve bazal açlık glukoz değerleri kullanılarak aşağıdaki parametreler ile insülin direnci/duyarlılığı hesaplandı.

1. Açlık glukoz ve insülin düzeyleri (G_0 , I_0)
2. Bazal değerlerden elde edilen indeksler (G_0/I_0 ve $G_0 \times I_0$)
3. $HOMA-IR = \text{İnsülin düzeyi } (\mu\text{U/ml}) \times \text{plazma glukoz düzeyi (mmol/L)} / 22,5$
 $HOMA-IR = (I_0 \times G_0) / 22,5$
4. $1/HOMA$
5. $QUICKI = 1 / (\log(\text{insülin})) + (\log(\text{plazma glukozu (mg/dl)}))$
 $QUICKI = 1 / [\text{Log}(I_0) + \text{Log}(G_0)]$

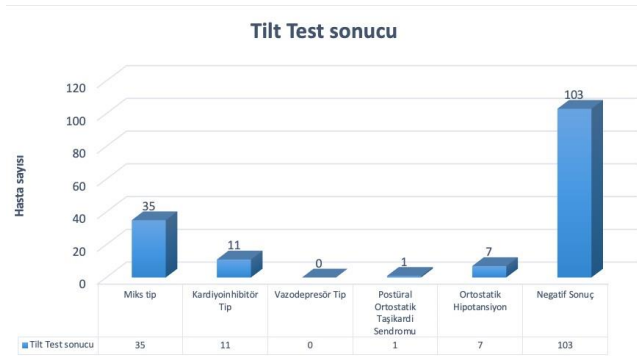
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (25. persantil - 75. persantil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U Testi, kategorik değişkenler için Pearson's Ki-kare analizi, Fisher's Exact Ki-kare analizi, Yates' Ki-kare Analizi ve Monte Carlo Ki-kare Analizi ile değerlendirildi. Nümerik Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya senkop nedeni açıklanamayan ya da vazovagal senkop düşünülerek tilt testi yapılan 53 erkek (%33,8), 104 kız (%66,2) hastadan oluşan toplam 157 hasta alındı.

Yaşları 6-18 yıl arasında değişen hastaların başvurudaki ortalama senkop sayısı $4,15 \pm 5,5$ idi. On beş hastada (%9,5) senkop atağı esnasında bilinç kaybı olduğu gözlenmiştir. Predispozan faktörler değerlendirildiğinde senkopa yol açan en sık faktörün kalabalık ortam olduğu gözlenmiştir (%42). Ayrıca sıcak ortam ve uzun süre ayakta durma da senkopa yol açan diğer en sık karşılaşılan faktörlerdir. Hastaların %24'ünde ise senkopa yol açan predispozan faktör tanımlanmamıştır. Çalışma grubumuzdaki hastalarda senkop esnasında %19 oranında minör travma olduğu gözlenmiştir (n=30). Prodromal belirtiler arasında en sık karşılaşılan üç tanesi baş dönmesi, bulantı ve görmede bulanıklık olarak kaydedilmiştir. Hastaların 15 tanesinde (%0,9) ise herhangi bir prodromal belirti olmadığı gözlenmiştir. Tilt testi sonuçlarına göre 157 hastanın 103 tanesinde test sonucu negatif gelmiştir (%65). Test sonucu pozitif olan hastalarda en sık görülen miks tip olup 35 hastada saptandı (%22,2), 11 hastada kardiyoinhibitör tip yanıt, 1 hastada postural ortostatik taşikardi sendromu, 7 hastada ortostatik hipotansiyon saptandı (Şekil 1). Tilt testi negatif olan 105 hastanın 72 tanesi erkek (%68,6) olup tilt testi pozitif olan 52 hastanın ise 32 tanesi erkek idi (%61,5). Hastalara ait demografik özellikler ve laboratuvar testleri Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Hasta sayılarına göre tilt testi sonuçlarının dağılımı

Tablo 1. Hastalara ait demografik özellikler ve ve Laboratuvar testleri

	Sayı/Ortalama \pm SS
Cinsiyet (K/E)	104/53
Yaş (yıl)	13 \pm 3
Senkop atak sayısı	4,15 \pm 5,5
İnsülin düzeyi (mIU/ml)	9,09 \pm 7,9
Glukoz (mg/dL)	76,76 \pm 11,17
HOMA	1,79 \pm 1,72
1/HOMA	0,97 \pm 0,73
G ₀ /I ₀	13,06 \pm 9,76
G ₀ ×I ₀	721,63 \pm 701,28
QUICKI	0,38 \pm 0,05
VKİ (kg/m ²)	19 \pm 3,9
VKİ p	43,78 \pm 33
Bazal kalp hızı (atım/dakika)	85 \pm 15
Bazal Sistolik Tansiyon (mmHg)	118 \pm 15,93
Bazal Diyastolik Tansiyon (mmHg)	67 \pm 10

G₀, I₀: Açlık glukoz ve insülin düzeyleri, QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index, VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart sapma

Tilt test sonucuna göre tilt testi pozitif ve negatif olan grup arasında cinsiyet, yaş, ortalama senkop atağı sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,485, p=0,701, p=0,604). Tilt testi pozitif olan grupta insülin düzeyleri ve glukoz düzeyleri ortalaması sırasıyla 6,45 mIU/ml ve 76,5 mg/dl olup test sonucu negatif olanlarda bu ortalama sırasıyla 7,31 mIU/ml ve 78,0 mg/dl idi (p=0,205, p=0,827). Tilt testi pozitif olan grupta HOMA ve 1/HOMA değerleri ortalaması sırasıyla 1,28 ve 0,78 olup test sonucu negatif olanlarda bu ortalama sırasıyla 1,35 ve 0,74 idi. Her iki grup arasında HOMA ve 1/HOMA değerleri açısından karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,362, p=0,362). Tilt testi pozitif olan grupta G₀/I₀ ve G₀×I₀ düzeyleri ortalaması sırasıyla 10 ve 489,39 olup test sonucu negatif olanlarda bu ortalama sırasıyla 11 ve 547,14 idi. Her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında arada anlamlı fark yoktu (p=0,227, p=0,254). Tilt testi pozitif olan grupta QUICKI değeri ortalaması 0,375 olup test sonucu negatif olanlarda bu sayı 0,370 idi. Her iki grup arasında QUICKI ortalaması karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmadı (p=0,294). Tilt testi pozitif olan grupta VKİ ve VKİp değerleri ortalaması sırasıyla 19,45 kg/m² ve 35,50 olup test sonucu negatif olanlarda bu ortalama sırasıyla 19,50 kg/m² ve 38,00 idi. Her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında arada anlamlı fark yoktu (p=0,914, p=0,456). Hastaların insülin duyarlılığı indekslerinin tilt testi sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Tilt testi pozitif olan grupta boy SDS değeri 0.06 iken test sonucu negatif olan grupta 0,75 idi. BoySDS değerleri karşılaştırıldığında test sonucu pozitif ve negatif olan iki grup arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi (p=0,022) (Tablo 2).

Tablo 2. Tilt testi pozitif ve negatif olan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tilt Testi Pozitif	Tilt Testi Negatif	p değeri
Cinsiyet (K/E)	20/32	33/72	0,485
Yaş (Yıl)	13,25	14,00	0,701
Senkop atak sayısı	2,50	2,00	0,604
İnsülin düzeyi (mIU/L)	6,45	7,31	0,205
Glukoz (mg/dl)	76,50	78,00	0,827
HOMA	1,28	1,35	0,362
1/HOMA	0,78	0,74	0,362
G ₀ /I ₀	10,00	11,00	0,227
G ₀ ×I ₀	489,39	547,14	0,254
QUICKI	0,375	0,370	0,294
VKİ (kg/m ²)	19,45	19,50	0,914
VKİ p	35,50	38,00	0,456
Boy SDS	0,06	0,75	0,022

G₀, I₀: Açlık glukoz ve insülin düzeyleri, QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index, VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastalar VKİ persentil değerlerine göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olmak üzere 4 gruba ayrıldı (Tablo 3). Bu gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; zayıf ve obez olan çocukların daha fazla sayıda senkop geçirdiği

bulundu. Senkop sayılarına göre yapılan analizde ise gruplar arasında VKİp (persentil) değerleri açısından anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$).

Tablo 3. Tilt testi pozitif ve negatif olan hastaların vücut kitle indeksi değerlerine göre karşılaştırılması

	Tilt Testi Pozitif	Tilt Testi Negatif	p değeri
Zayıf ($\leq 5p$) (n=22)	9	13	0,553
Normal (5p-84p) (n=100)	33	67	1,000
Fazla kilolu (85p-94p) (n=24)	9	15	0,795
Obez ($\geq 95p$) (n=11)	1	10	0,102

Tartışma

Çocuk yaş grubunda her 100 çocuktan 15'inde ergenlik dönemi bitmeden önce en az bir senkop atağı görülmektedir. Senkopun patofizyolojisi ya da tedavi stratejisi konusunda ortak bir görüşe mevcut değildir. Ancak patofizyolojisinde otonom sinir sistemindeki dengesizlikler sorumlu tutulmaktadır. Sıklıkla benign bir durum olmakla beraber başta kardiyak hastalıklar olmak üzere ciddi bazı hastalıkların ilk bulgusu olabilir. Ayrıca yaşam biçimi üzerine de önemli etkilere sahiptir. Günümüzde halen vazovagal senkop geçiren çocukların hangisinde senkopun yinleme riskine sahip olduğunu öngörebilmek belirsizliğini korumaktadır.

Kişinin bayılma öncesinde bayılacağını hissetmesiyle karakterize olan benign senkop çok büyük oranda ayakta meydana gelmektedir. Hasta grubumuzdaki çocukların %71,9'unun atak öncesinde ayakta oldukları gözlenmiştir. Senkopun ayakta iken gelişmesi vazovagal senkopa ait önemli özelliklerden birisidir ve literatürdeki bilgilerle uyumludur.¹ Prodromal belirtiler; baş dönmesi, sersemlik, otonomik aktiviteye ait solukluk, terleme, mide bulantısı, hiperventilasyon, soğuk ve nemli cilt, epigastrik hassasiyet, göz kararması, genişlemiş pupiller gibi işaretlerdir. Kişi bu esnada muayene edilirse taşikardi/bradikardi ve hipotansiyon tespit edilebilir.⁷ Çalışmamızda prodrom dönem bulguları olarak hastaların %45'inde baş dönmesi, %41'inde bulantı ve %36'sında görmede bulanıklık saptandı.

Vazovagal senkopta tanı, öykü, fizik muayene ve diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile konmaktadır. Amirati ve arkadaşları rutin tetkikler sonucu %49,6 olguda senkop nedeninin saptanamadığını belirtmişlerdir. Temelinde vazovagal senkopa yol açan patofizyolojik ortamın hazırlanması ve stres karşısında hastaların yanıtlarının değerlendirilmesi amacı yatan tilt testinin vazovagal senkop tanısında oldukça yardımcı bir tanı aracı olduğu gösterilmiştir. Pozitif TT vazovagal senkop için direkt tanı koydurucudur.⁸

Tilt testine karşı organizmanın verdiği yanıtlar değişken olup vazodepresör, kardiyoinhibitör, mikst ve negatif yanıt olmak üzere 4 farklı tipte olabilir. Raviele ve arkadaşları kardiyoinhibitör cevabın gençlerde, mikst, vazodepresör cevabın ise yaşlılarda daha sık görüldüğünü belirtmektedirler.⁹ Çalışmamızda 54 pozitif tilt yanıtı olan

senkop olgularının %22'sinde (n=35) mikst tipte tilt yanıtı saptanmış olup sonuçlarımız bu çalışma ile uyumlu bulunmamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vazovagal senkopa yatkınlık oluşturacak risk faktörleri açısından insülin duyarlılığı ve vücut kitle indeksi değerlendirilmiştir.^{10,11} İnsülinin metabolik etkilerine ek olarak otonomik sinir sistemi ve vasküler iskelet kasları üzerine etkisi olduğu da bilinmektedir.¹¹ Bazı yazarlar insülin infüzyonunun sempatik deşarj ve müküler vazodilatasyona neden olduğunu gözlemlemişlerdir. İnsülin direncini değerlendirmede en etkili yöntem olarak klemp testi bildirilmiştir. Günlük pratikte bu yöntemin kullanılması mümkün değildir.

HOMA testi insülin direncini değerlendirebilen geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. İnsülin direnci olan vakalarda artış gösterir. Obezlerdeki parasempatik ton azalmasını VVS'ye karşı koruyucu olduğu düşünülebilir.¹²

Ruiz ve arkadaşlarının çalışmasında Tilt testi pozitif olan kişilerin, Tilt testi negatif olan ya da senkop yaşamayan kişilere oranla daha yüksek insülin direncine sahip oldukları tespit edilmiştir.¹³ Ancak bizim çalışmamızda senkop pozitifliği için insülin, glukoz, HOMA, 1/HOMA, G_0/I_0 , $G_0 \times I_0$, QUICKI, değerleri açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Yalnızca tilt testi pozitif olan grupta boy SDS değerinde fark gözlenmiştir ($p=0,022$). Çalışmamızın retrospektif yapısı kısıtlılık oluşturmuş olabilir ve bu nedenle insülin duyarlılığı ve vücut kitle indeksi parametreleri ile senkop parametrelerinin arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecek daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Standartlara Uygunluk

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik Kurul No: 2015/2).

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkısı

KB, EY: Çalışma fikri, hipotez, çalışmanın tasarımı; EY: Veri toplama kaynak tarama; KB, EY: Eleştirel inceleme, yazının son halinin verilmesi ve yayınlanma süreci

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek belirtmemektedir.

Kaynaklar

1. O'Laughlin MP. Syncope. In: Garson A, Bricker JT, McNamara DG, ed. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Lea&Febiger; 1990:1929-1945.
2. Manolis AS, Linzer M, Salem D, Estes NA. Syncope: Current diagnostic evaluation and management. *Ann Intern Med*. 1990;112:850-863. doi:10.7326/0003-4819-112-11-850
3. Day C, Cook EF, Funderstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med*. 1982;73(1):15-23. doi:10.1016/0002-9343(82)90913-5

4. Sapin SO. Automomic syncope in pediatrics: a practice-oriented approach to classification, pathophysiology, diagnosis and management. *Clin Pediatr.* 2004;43:17-23. doi: 10.1177/000992280404300103
5. Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope. *European Heart Journal.* 2009;2631-2671.
6. Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet.* 1989;1(8639):658-660. doi:10.1016/S0140-6736(89)92155-7
7. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2015;12(6):e41-63. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.029
8. Calkins H, Byrne M, Atassi R, Kalbfleisch S, et al. The economic burden of unrecognized vasodepressor syncope. *Am J Med.* 1993;95(5):473-479. doi:10.1016/0002-9343(93)90329-n
9. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplainedsyncope. *AM J Cardiol.* 1995;76(4):267-272. doi:10.1016/s0002-9149(99)80079-4
10. Lin J, Zhao H, Ma L, Jiao F. Body mass index is decreased in children and adolescents with postural tachycardia syndrome. *Turk J Pediatr.* 2019;61(1):52-58. doi:10.24953/turkjped.2019.01.009
11. Christou GA, Kiortsis DN. The effects of body weight status on orthostatic intolerance and predisposition tononcardiac syncope. *Obes Rev.* 2017;18:370-379. doi:10.1111/obr.12501
12. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation.* 1997;96(11):4104-4113. doi:10.1161/01.cir.96.11.4104. PMID: 9403636
13. Ruiz GA, Calvar C, Hermes R, et al. Insulin sensitivity in young women with vasovagal syncope. *Am Heart J.* 2003;145(5):834-840. doi:10.1016/S0002-8703(02)94707-1. PMID: 12766740

Araştırma Makalesi | Research Article

HEMŞİRELER İLE ÜNİVERSİTE ÇALIŞANLARININ YOĞUN BAKIM TEDAVİLERİNE YÖNELİK DÜŞÜNCELERİ

REVIEWS OF NURSES AND UNIVERSITY EMPLOYEES ON INTENSIVE CARE TREATMENTS

 Nuriye Değirmen^{1*}

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kütahya, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Araştırma hemşireler ile üniversite çalışanlarının yoğun bakım tedavilerine yönelik düşüncelerini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Yöntem: Karşılaştırmalı tanımlayıcı tasarım tipinde bir araştırma, bir üniversite ve hastanesinde 161 gönüllü katılımcıya, 2018 yılında, yüz yüze anket yöntemiyle uygulandı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 34 yıl, yarısından fazlası kadın ve üçte birinden fazlası evliydi. Örneklemde sayı olarak idari personeller çoğunlukta ve sonrasında hemşireler ve akademisyenler bulunmaktaydı. Sağlık kontrollerini yaptırdığını belirten bireyler içerisinde hemşireler çoğunlukta. Egzersiz yapmayan idari personel sayısı, hemşire sayısının iki katıydı. Dengeli beslendiğini belirten akademisyen ve hemşire sayısı birbirine yakınken, idari personel sayısı diğer iki meslek grubundan daha fazlaydı. Hemşirelerin "yoğun bakımın tedavi ve bakıma yönelik sıkıntılı süreçleri olan bir durumdur" düşüncesinin diğer gruplara göre fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Hemşireler ve idari personellerin, "yoğun bakımda tedavi görmeyen nedeni psikolojik sorunlar olabilir" düşüncesi daha yaygındı ($p<0,05$). İdari personellerin, "sosyal yaşamda sıkıntılar yoğun bakımda tedavi almayı gerektirebilir" düşüncesi diğer gruplara göre daha fazlaydı ($p<0,05$). Hemşireler ilaç tedavilerinin yararlılığı ve hasta otonomisi konusunda daha duyarlıydı ($p<0,05$). İdari personellerin ve hemşirelerin çoğunluğu tedavi, bakımda cinsiyet ayrımının yapılmamasının önemli olduğunu düşüncesindeydi. İdari personelde "tedavi, bakımda finansman sağlanması gerekir" düşüncesi diğer gruplara göre daha fazlaydı ($p<0,05$).

Sonuç: Hemşirelerin tedavi yararlılığı, birey özzerkliliği, nitelikli bakım konularında duyarlılığının daha fazla olduğu saptandı. İdari çalışanların sosyal, psikolojik ve finansal sorunlara daha duyarlı olduğu, desteklenmeleri gerektiği sonucuna varıldı. Konuyla ilgili bireylerin eğitim gereksinimleri olduğu ortaya çıktı.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, hemşireler, üniversite çalışanları

ABSTRACT

Objective: The research was planned to evaluate the thoughts of nurses and university staff about intensive care treatments.

Methods: The comparative descriptive design type research was applied to 161 volunteer participants in a university and hospital in 2018, using a face-to-face survey method.

Results: The average age of the participants is 34 years. More than half of the participants are women. More than a third of the participants are married. Nurses are in the majority among the individuals who stated that they had health check-ups. The number of administrative staff who do not exercise is twice the number of nurses. The number of academicians and nurses who state that they have a balanced diet is close to each other and the number of administrative personnel is higher than the other two occupational groups. It has been observed that the opinion of the nurses that "intensive care is a situation with troublesome processes for treatment and care" is higher than the other groups ($p<0.05$). It is common for nurses and administrative staff to think that "psychological problems may be the reason for being treated in the intensive care unit" ($p<0.05$). Administrative personnel have a higher opinion of "troubles in social life may require treatment in intensive care" compared to other groups ($p<0.05$). Nurses are more sensitive about the usefulness of drug treatments and patient autonomy ($p<0.05$). Most of the administrative staff and nurses stated that it is important not to make any gender discrimination in treatment and care. Administrative personnel have a higher opinion of "treatment and care need to be financed" than other groups ($p<0.05$).

Conclusion: It was determined that nurses were more sensitive about treatment usefulness, individual autonomy, and quality care. It has been determined that administrative workers are more sensitive to social, psychological and financial problems. It has been revealed that individuals related to the subject have educational needs.

Keywords: Intensive care, nurses, university employees

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Nuriye Değirmen; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kütahya, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (534) 260 92 27 e-posta/e-mail: nuriye.degirmen@ksbu.edu.tr

Başvuru/Submitted: 09.09.2021

Kabul/Accepted: 25.02.2022

Online Yayın/Published Online: 27.02.2022



Giriş

Yaşam belirtilerinin belli bir süreç içerisinde sonlanması ve ölümünün beklendiği bireyin yaşadığı süreçler literatürde “son dönem veya terminal evre” olarak ifade edilmektedir. Yoğun bakımdaki tedavi süreçleri, hasta birey ve yakınları için kaygı ile üzüntü yaşadıkları süreç olarak belirtilmektedir. Bu nedenle yoğun bakımda uygulanacak tedavi ve bakımlar etik duyarlılıkla uygulanması gereken durumları içerir. Bu dönemde birey ve yakınları ile sağlık profesyonelleri açısından yaşanan problemler olmaktadır.¹ Yoğun bakım süreçlerine bireylerin verdiği tepkiler toplumdan topluma değişebilmekle beraber, yaşamın ve ölümün anlamları, kültürel durum, inançlar, yaş düzeyi ve meslekler gibi kişisel özellikler ve değerlerden etkilenmektedir. Kaliteli tedavi süreci tüm insanlar açısından önemlidir. Bu süreçte alınacak sağlık hizmeti aslında temel insan ve hasta hakkıdır. Yoğun bakım süreçlerinde tedavi ve bakımın amacı, birey için yaşam kalitesinin yükseltilmesi, rahat, huzur içinde bakım gereksinimlerinin karşılanması ve bireyin ağrısının azaltılmasıyla birlikte yaşamının sonlanmasını da içerir.² Etik açıdan, bireyler tedavi/bakım alma hakkına, saygıyla ve etrafında sevdiklerinin olduğu umutla dolu ortamda bakım alma hakkına, mahremiyet hakkına, tedavi ve bakımla ilgili kararlarına katılma hakkına, sorularına doğru yanıtlar alma hakkına, duyarlı, bilgili, kendini anlamaya özen gösteren sağlık çalışanlarından tedavi ve bakım alma hakkına ve ağrı ve tüm sorunlarından uzak olarak bakım alma hakkına sahiptir.³ Yoğun bakım süreçleri, sağlık uygulamaları ile ilgili düşünceler meslek gruplarına göre değişebilmektedir.³ Konuyla ilgili yeterince araştırma bulunmamaktadır.¹⁻³ Hemşireler sağlık bakımında görevli çalışanlar olarak konu ile ilgili özel öneme sahiptirler ve bireylere kaliteli bakım vermekle yükümlüdürler. Ancak hemşirelerin yoğun bakım süreçlerinde bakıma dönük görüşleri onların bakım uygulamalarını etkileyebilmektedir.¹ Üniversite çalışanları da toplumun eğitilmiş bireylerini yetiştirmekle görevli kişiler olarak sağlık uygulamalarına dönük düşünceleri ile sağlık hizmeti alan bireyleri ve çevrelerini etkileyebilmekte ve ayrıca hasta konumunda da sağlık hizmeti alabilmektedirler. Kişilerin yoğun bakım tedavilerine bakışının değerlendirilip, konuyla ilgili yapılması gerekenlerin planlanmasına gereksinim vardır. Bu nedenle tanımlayıcı kesitsel nitelikte bu çalışma hemşireler ile üniversite çalışanlarının yoğun bakım tedavilerine yönelik düşüncelerini değerlendirmek amacıyla planlandı.

Yöntem

Karşılaştırmalı tanımlayıcı kesitsel tipte bu araştırma, 2018 yılında, ekim aralık ayları arasında anket uygulaması olarak gerçekleştirildi. Yüz yüze bilgilendirilmiş gönüllü katılımcı anket yönteminden faydalanıldı. Anket formu literatürdeki benzer çalışmalara¹⁻⁴ dayanılarak oluşturuldu. Ankette; bireylerin demografik özellikleri,

sağlık kontrolleri, egzersiz, beslenme, depresyon tanısı ve tedavi bakım düşüncelerine yönelik 15 soru yer aldı.

Çalışmanın evrenini, Ege Bölgesinde bir ilde bulunan bir üniversite hastanesinde anket sürecinde hizmet veren bireyler oluşturdu. Örneklemi ise, 161 katılımcı oluşturdu; bilgilendirilmiş gönüllülere anket dağıtılarak ve toplanarak bireylerin kendi yanıtları ile veriler oluştu.

Çalışmanın örneklem sayısının belirlenmesinde; örneklem hesaplama formülü: GPower Programı Tek Örneklem Testi ile elde edilen veriyle saptandı ve en az 150 bireyin çalışmaya alınması gerektiği belirlendi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; anketin uygulandığı kurumlarda hizmet veriyor olma olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ise; çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireylerdi. Çalışmanın bağımlı değişkenleri, bireylerin sosyo-demografik verileri iken, bağımsız değişkenleri, “Sizce yoğun bakım; tedavi ve bakıma yönelik sıkıntılı durumları içeren bir süreç midir?” ve “Sizce yoğun bakımda tedavi görmede psikolojik sorunların etkisi var mıdır?” gibi anket soruları olarak tanımlandı.

Araştırma Sınırlılıkları: Sonuçlar; sorular ve katılımcıların bildirimleri, yaşanan bölge, anket uygulama süreci ile sınırlıydı.

Etik Boyut: Araştırmada Helsinki Bildirgesindeki kriterlere uyuldu. Katılımcıların gönüllü bilgilendirilmiş gönüllü oluru alındı ve bilgi gizliliğine dikkat edildi. Veriler sadece araştırma için kullanıldı, katılımcı isimleri alınmadı. 07.05.2018 tarihli E 22290 sayılı yazı ile etik izni alındı.

Veri Analizi

Verilerin analizinde SPSS 19 programı ile sayı yüzde gibi tanımlayıcı istatistikler ve ki-kare analizleri kullanıldı.

Bulgular

Örneklem hemşire, akademisyen ve idari çalışan olmak üzere toplam 161 kişiden oluştu. Katılımcıların ortalama yaşı; 34 yıldır. Katılımcıların yarısından fazlasının n:92 (%57,1) kadınlardan oluştuğu gözlemlendi. Katılımcıların üçte birinden fazlası n:108 (%67,1) evli olduğunu beyan etti. Örneklemde idari personelin sayıca çoğunlukta olduğu n:73 (%45,3) ve bunu hemşireler n:45 (%28,0) ile akademisyenlerin n:33 (%20,5) takip ettiği bulundu (Tablo 1).

Bireylerin sağlık durumlarının meslek gruplarına göre dağılımını incelemek amacıyla çapraz tabloya göre, düzenli sağlık kontrollerinde bulunduğunu belirten bireyler içerisinde hemşireler (n:31) çoğunluğu oluşturmaktaydı. Düzenli olarak egzersiz yapmayan idari personel sayısı (n:46), hemşire sayısının (n:23) iki katıydı. Yeterli ve dengeli beslendiğini ifade eden akademisyen (n:18) ve hemşire sayısı (n:21) birbirine çok yakın olmakla birlikte, idari personel sayısı (n:41) diğer iki meslek grubundan daha fazlaydı. Her üç meslek grubunda da depresyon tanısının daha önce hiç konulmadığını belirtenler çoğunlukta idi (akademik n:25, idari n:61 hemşire n:41) (Tablo 2).

Tablo 1. Bireylerin demografik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı özellikler

	Sıklık	Yüzde	Birikimli Yüzde
Cinsiyet			
Kadın	92	57,1	
Erkek	68	42,2	57,4
Toplam	160	99,4	100
Medeni Durum			
Evli	108	67,1	
Bekar	48	29,8	67,5
Eşinden Ayrı	4	2,5	97,5
Toplam	160	99,4	100
Meslek			
Akademisyen	33	20,5	
İdari Personel	73	45,3	21,9
Hemşire	45	28	70,2
Toplam	151	93,8	100

Tablo 2. Bireylerin sağlık durumlarına ilişkin tanımlayıcı özellikler

		Akademisyen	İdari Personel	Hemşire
Düzenli sağlık kontrolleriniz yapılıyor mu?	Evet	19	24	31
	Hayır	9	37	12
	Kararsızım	5	11	2
Düzenli egzersiz alışkanlığınız var mı?	Evet	7	22	16
	Hayır	21	46	23
	Kararsızım	5	5	6
Yeterli ve dengeli beslendiğinizi düşünüyor musunuz?	Evet	18	41	21
	Hayır	10	26	18
	Kararsızım	5	6	6
Depresyon tanısı konulup yardım aldınız mı?	Evet	8	11	2
	Hayır	25	61	41
	Kararsızım	0	0	2

Yoğun bakım tedavi ve bakıma yönelik sıkıntılı bir süreç olduğu konusunda olumsuz n:61 (%38,6) ve kararsız n:37 (%23,4) yanıtlarını verenlerin toplamı evet yanıtını verenlere n:60 (%38,0) göre çoğunlukta idi. Yoğun bakım tedavilerinin psikolojik sorunlarla ilişkisi olabileceğini düşünenlerin sayısı n:85 (%53,1) yüksekti. Katılımcılar arasında sosyal yaşamda sıkıntıların yoğun bakım süreçlerine neden olabileceği kanısı çoğunlukta idi n:122 (%75,8). “Yoğun bakımda uygulanan ilaç tedavileri yararlı uygulamalar mıdır?” sorusuna hayır n:27 (%17,1) ve kararsızım n:62 (%39,2) cevabı verenlerin toplamı evet yanıtını verenlere göre çoğunlukta idi. Tedavi ve bakım uygulamalarında bireyin kendi kararlarını kendisinin vermesinin önemli olduğunu bildirenler çoğunlukta idi n:107 (%67,3). Katılımcılar arasında ayrıcalıklı ve nitelikli tedavi ve bakım uygulanması gerektiği kanısı çoğunlukta idi n:130 (%80,7). Katılımcılar arasında tedavi ve bakımda cinsiyet ayrımı yapılmaması gerektiği kanısı çoğunlukta idi n:105 (%65,6). Tedavi ve bakım hizmetleri için finansman sağlanması gerektiği düşünceleri katılımcılar arasında yaygındı n:136 (%84,5) (Tablo 3).

Tablo 3. bireylerin yoğun bakım tedavilerine ilişkin düşünceleri

		Sıklık	Yüzde
Sizce yoğun bakım; tedavi ve bakıma yönelik sıkıntılı durumları içeren bir süreç midir?	Evet	60	38,0
	Hayır	61	38,6
	Kararsızım	37	23,4
Sizce yoğun bakımda tedavi görmede psikolojik sorunların etkisi var mıdır?	Evet	85	53,1
	Hayır	49	30,6
	Kararsızım	26	16,3
Sizce sosyal yaşamda sıkıntılar yoğun bakımda tedavi almayı gerektirecek sebebe yol açar mı?	Evet	122	75,8
	Hayır	26	16,1
	Kararsızım	13	8,1
Sizce yoğun bakımda uygulanan ilaç tedavileri yararlı uygulamalar mıdır?	Evet	69	43,7
	Hayır	27	17,1
	Kararsızım	62	39,2
Yoğun bakımda tedavi, bakım uygulamaları konusunda bireylerin kendi kararlarını kendi vermesi önemli midir?	Evet	107	67,3
	Hayır	25	15,7
	Kararsızım	27	17,0
Yoğun bakımda bireylere ayrıcalıklı ve nitelikli tedavi ve bakım uygulanması önemli midir?	Evet	130	80,7
	Hayır	11	6,8
	Kararsızım	20	12,4
Tedavi ve bakım hizmetlerinde bireyler arasında cinsiyet ayrımı yapılmaması önemli midir?	Evet	105	65,6
	Hayır	48	30,0
	Kararsızım	7	4,4
Yoğun bakım tedavi hizmetleri için yeterince finansman sağlanması önemli midir?	Evet	136	84,5
	Hayır	9	5,6
	Kararsızım	16	9,9

Hemşirelerde “yoğun bakımın tedavi ve bakıma yönelik sıkıntılı süreçleri olan bir durumdur” düşüncesinin diğer gruplara göre fazla olduğu istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Hemşireler n:30 ve idari n:33 personeller arasında yoğun bakımın psikolojik sorunlar ile ilgisinin bulunabileceği düşüncesi yaygındı ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). İdari personellerde, sosyal yaşamda sıkıntıların yoğun bakımda tedavi almayı gerektirebileceği düşüncesi diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$). “Yoğun bakımda ilaç tedavileri yararlı mıdır? sorusuna verilen yanıtlarda hemşirelerde olumlu yanıt düzeyinin diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). “Tedavi, bakım uygulamalarında bireylerin kendi kararlarını kendi vermesi önemli midir? sorusuna verilen yanıt ile meslek grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı ve hemşirelerde evet yanıtının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Ayrıcalıklı ve nitelikli tedavi ve bakımın önemli olduğu düşüncesinin, hemşire ve akademisyenlerde idari personel grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$). İdari personeller ve hemşirelerin çoğunluğu tedavi ve bakımda cinsiyet ayrımının yapılmamasının önemli olduğunu belirtti ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı. İdari personellerde tedavi ve bakımda finansman sağlanması gerektiği düşüncesi, diğer gruplarla karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Yoğun bakım tedavilerine yönelik düşüncelerin gruplara göre karşılaştırılması

		Akademisyen	İdari Personel	Hemşire	Ki-Kare Asimptotik Anlamlılık (2. yön)
Sizce yoğun bakım; tedavi ve bakıma yönelik sıkıntılı durumları içeren bir süreç midir?	Evet	14	18	25	0,001
	Hayır	10	39	8	
	Kararsızım	8	15	12	
Sizce yoğun bakımda tedavi görmede psikolojik sorunların etkisi var mıdır?	Evet	19	33	30	0,088
	Hayır	7	29	9	
	Kararsızım	7	10	6	
Sizce sosyal yaşamda sıkıntılar yoğun bakımda tedavi almayı gerektirecek sebebe yol açar mı?	Evet	23	51	42	0,002
	Hayır	4	18	1	
	Kararsızım	6	4	2	
Sizce yoğun bakımda uygulanan ilaç tedavileri yararlı uygulamalar mıdır?	Evet	15	25	27	0,027
	Hayır	3	14	8	
	Kararsızım	15	33	9	
Yoğun bakımda tedavi, bakım uygulamaları konusunda bireylerin kendi kararlarını kendi vermesi önemli midir?	Evet	25	42	34	0,003
	Hayır	5	18	0	
	Kararsızım	2	13	10	
Yoğun bakımda bireylere ayrıcalıklı ve nitelikli tedavi ve bakım uygulanması önemli midir?	Evet	29	57	39	0,035
	Hayır	0	9	0	
	Kararsızım	4	7	6	
Tedavi ve bakım hizmetlerinde bireyler arasında cinsiyet ayrımı yapılmaması önemli midir?	Evet	26	38	36	0,004
	Hayır	5	32	7	
	Kararsızım	2	3	1	
Yoğun bakım tedavi hizmetleri için yeterince finansman sağlanması önemli midir?	Evet	32	61	37	0,021
	Hayır	0	8	1	
	Kararsızım	1	4	7	

Tartışma

Bu araştırmada katılımcılar arasında en fazla hemşirelerin düzenli sağlık kontrolleri yaptırdığı belirlendi. Ulaşmış ve Özmen'in⁴ çalışmalarında hemşirelerin sağlık kontrolü durumu konusundaki olumsuz beyanları bu araştırmanın bulgularını desteklememektedir. Açıkgoz ve ark.⁵ çalışmalarında yer alan toplumdaki yetişkinlerin düzenli sağlık kontrolü yaptırmadığı bilgisi bu araştırmanın bulgularını desteklemektedir. Bu sonuçlara göre düzenli sağlık kontrolü yaptırmak konusunda toplumda duyarlılık artırma gereksinimi olduğu yorumu yapılabilir.

Çalışmada düzenli olarak egzersiz yapmayan idari personel sayısının, hemşire sayısının iki katı olduğu belirlendi. Dinçer ve ark.⁶ ve Ermiş ve ark.⁷ çalışmalarındaki, toplumdaki yetişkin bireylerin düzenli aktivite yapmadığına dair verileri bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Doğan ve Ayaz'ın⁸ hemşirelerin düzenli egzersiz yapmadığına dair bulguları bu çalışmanın bulgularını desteklememektedir. Bu sonuca göre düzenli egzersiz yapma hususunda toplumda yetersizlik olduğu söylenebilir.

Araştırmada yeterli ve dengeli beslendiğini ifade eden akademisyen ve hemşire sayısı birbirine çok yakın olmakla birlikte, idari personel sayısı diğer iki meslek grubundan daha fazla bulundu. Dinçer ve ark.⁶ ve Ermiş ve ark.⁷ çalışmalarındaki toplumda yetişkin bireylerin dengeli

beslenmediği bulguları bu araştırmanın bulgularını desteklemektedir. Geçim ve Esin'in⁹ hemşirelerin yeterli dengeli beslenmediği bulgusu bu araştırmanın bulgularını desteklemektedir. Bu sonuca göre yeterli ve dengeli beslenme konusunda farkındalık gereksinimi olduğu söylenebilir.

Araştırmada katılımcıların çoğunluğunun depresyon tanısı almadığı belirlendi. Öngider ve ark.¹⁰, Disner ve ark.¹¹ ve Kırılı'nın¹² çalışmalarındaki toplumlarda depresyon sıklığının az olduğuna dair verileri bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir.

Araştırmada "yoğun bakım süreci tedavi ve bakıma yönelik sıkıntılı bir süreç midir?" sorusuna hayır ve kararsızım yanıtı veren bireyler çoğunlukta idi. Özçelik'in¹, yaşamın son dönemi, tıbbi tedavi ve bakım, bireyler için zorlu süreçlerdir fikri bu çalışmanın bulgularını desteklememektedir.

Araştırmada yoğun bakım tedavilerinin psikolojik sorunlarla ilişkisi olabileceğini düşünenlerin sayısı yüksek bulundu. Öngider ve ark.¹⁰ ve Güleç ve ark.¹², Mumcu ve ark.¹³ ve Kırılı'nın¹⁴ ve Ziyalar'ın¹⁵ çalışmalarında psikolojik sorunlarla yaşamın son döneminde yaşanan sorunlar arasında ilişki olduğuna dair verileri bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Bu sonuca göre yoğun bakım tedavi uygulamalarında bireylerin psikolojik durumuna dikkat etmemiz gerektiği görülmektedir.

Araştırmada katılımcılar arasında sosyal yaşamda sıkıntılarının yoğun bakımda tedavi alma süreçlerine neden olabileceği kanısının çoğunlukta olduğu belirlendi. Aykurt'un¹⁶, sosyal sorunlarla yaşamın son dönemindeki sorunların ilişkili olduğuna yönelik bildirim bu çalışma bulgularını desteklemektedir. Bu sonuç, sosyal yaşama yönelik sorunların çözümlerine odaklanmanın yaşamın son dönemi sorunlarını azaltabileceğine yönelik yoruma yönlendirmektedir.

Araştırmada "Yoğun bakımda uygulanan ilaç tedavileri yararlı uygulamalar mıdır?" sorusuna hayır ve kararsızım cevabı verenlerin çoğunlukta olduğu belirlendi. Aksoy'un¹⁷ çalışmasında, bireylerin tedavilerin yararı hususunda endişeleri olduğuna yönelik verileri bu çalışma bulgularını desteklemektedir. Acar'ın¹⁸, tıbbi yararsızlık tartışması da bu çalışma bulgularını desteklemektedir. Bu sonuca bakarak tedavi yararlılığı sorunlarının önlenmesi açısından politikaların oluşturulması önerilebilir.

Araştırmada tedavi ve bakım uygulamalarında bireyin kendi kararlarını kendisinin vermesinin önemli olduğunu bildirenlerin çoğunlukta olduğu belirlendi. Aksoy'un¹⁷ çalışmasındaki, hasta özerkliğinin önemli olduğuna dair bireylerin bildirim bulgusu bu çalışma bulgularını desteklemektedir. Bu bağlamda çalışma sonuçları ile hasta özerkliğinin önemi vurgulanmıştır.

Araştırmada katılımcılar arasında son dönemde ayrıcalıklı ve nitelikli tedavi ve bakım uygulanmasının gerekliliği kanısının çoğunlukta olduğu bulundu. Acar'ın¹⁸ çalışmasındaki son dönem tedavi bakımında bireylerin nitelikli bakım alma konusunda sorunlar yaşandığına dair verisi bu çalışma bulgularını desteklemektedir. Bu sonuca göre bakımın standartlarının iyileştirilmesi gerekliliği önerilebilir.

Araştırmada katılımcılar arasında tedavi ve bakımda cinsiyet ayrımı yapılmaması gerektiği kanısının çoğunlukta olduğu bulundu. Alkan ve ark.¹⁹, Gül²⁰ ve Piette ve ark.²¹ sonuçları bu araştırmanın bulgularını desteklemektedir. Bu sonuca göre tedavi ve bakımda cinsiyet sorunlarının çözümünde birey beklentilerinin dikkate alınması gerektiği önerilebilir.

Araştırmada yoğun bakım tedavi, bakım hizmetleri için finansman sağlanması gerektiği düşünceleri katılımcılar arasında yaygındı. Alkan ve ark.¹⁹ ve Gül'ün²⁰ çalışması bu çalışma bulgularını desteklemektedir. Bu bağlamda ekonomik sorunların sağlık sektörü açısından çözümlerine odaklanılması önerilebilir.

Araştırmada hemşirelerde "Yoğun bakım, tedavi ve bakıma yönelik sıkıntılı süreçleri olan bir durumdur" düşüncesi diğer gruplara göre fazla bulundu. Sarı ve Özkan'ın²² çalışmalarında hemşirelerin bakım verirken sorun yaşadıklarına dair verileri bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Diggory ve Rotham'ın²³ toplumdaki bireylerin son dönem sorunlarında önceki amaçların etkisine dair verileri bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir.

Araştırmada hemşireler ve idari personeller arasında yoğun bakımın psikolojik sorunlar ile ilgisinin bulunabileceği düşüncesi yaygı bulundu. Sarı ve Özkan'ın²², yoğun bakımda hemşire-hasta iletişiminde güçlüklerle ilişkin verileri bu araştırma bulgularını

desteklemektedir. Özçelik ve ark.¹, Faul ve ark.²⁴, Levy ve ark.²⁵ ve Eues ve ark.'ın²⁶ yoğun bakım döneminin hasta ve yakınlarının endişelerine yönelik bulguları bu araştırma sonuçlarını desteklemektedir.

Araştırmada idari personellerde, sosyal yaşamda sıkıntılarının yoğun bakımda tedavi almayı gerektirebileceği düşüncesi diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlendi. Özçelik'in¹ bireysel özelliklerin tedavide göz önünde bulundurulmasına dair bildirim bu araştırma bulgularını desteklemektedir.

Araştırmada "Yoğun bakımda ilaç tedavileri yararlı mıdır?" sorusuna verilen yanıtlarda hemşirelerin daha duyarlı olduğu görüldü. Namal'ın²⁷ son dönem tedavilerde yapılan girişimin anlamlı olup olmadığının irdelenmesine dair verdiği bilgi, bu araştırma bulgularını desteklemektedir.

Araştırmada "Tedavi, bakım uygulamalarında bireylerin kendi kararlarını kendi vermesi önemli midir?" sorusuna verilen yanıtlarda hemşireler daha duyarlı bulundu. Yalçın ve Aştı'nın²⁸ hemşirelerin hasta özerkliğine önem vermesi gerektiğine vurgu yapması bu araştırmanın bulgusunu desteklemektedir. Namal'ın²⁷ son dönemde bireylerin tedavileri hakkında kendi kararlarını kendileri verme konusunda sorun yaşadıklarına dair bildirim bu araştırmanın bulgusunu desteklemektedir.

Araştırmada idari personel ve hemşirelerin çoğunluğunun tedavi ve bakımda cinsiyet ayrımının yapılmaması gerektiği kanısında olduğu belirlendi. Tuna'nın²⁹ çalışmasında, hemşirelikte cinsiyet ayrımının kaldırılmasına rağmen, toplumumuzda cinsiyet ayrımının halen devam ettiğine yönelik saptaması bu araştırmanın bulgularını desteklemektedir. Alkan¹⁹ cinsiyet ayrımcılığının toplumlarda devam ettiğini, ancak duyarlı bireylerin çoğaldığını, bu bireylerin yaşama bakışının olumlu olduğunu, son dönem tedavilere ilişkin endişelerinin az olduğunu belirttiğine dair bilgi araştırma bulgularını desteklemektedir.

Araştırmada ayrıcalıklı ve nitelikli tedavi ve bakımın önemli olduğu düşüncesinde hemşire ve akademisyenler duyarlı bulundu. Williams'ın³⁰ etikte adalet ilkesinin önemli olduğunu, ayrıcalıklı, kaliteli bakımın önemli olduğuna yönelik bildirim bu araştırmanın bulgularını desteklemektedir.

Araştırmada idari personelde tedavi, bakımda finansman sağlanması gerektiği düşüncesi diğer gruplara göre daha fazla bulundu. Williams'ın³⁰, son dönem tedavi bakım istatistiklerinin konunun finansal yükünü gösterdiğine yönelik verdiği bilgi bu araştırmanın bulgularını desteklemektedir. Finansal planlamanın önemine duyarlılık sağlanması önerilebilir.

Çalışma sonuçlarına göre hemşirelerin tedavi yararlılığı, birey özerkliği, nitelikli bakım konularında duyarlılığının daha fazla olduğu saptandı. İdari çalışanların sosyal, psikolojik ve finansal sorunlara daha duyarlı olduğu, desteklenmeleri gerektiği sonucuna varıldı.

Etik Standartlara Uygunluk

Dumlupınar Üniversitesi Etik Kurulundan (07.05.2018, No: 22290) onay alındı.

Çıkar Çatışması

Yazar bu çalışma ile ilgili herhangi bir kurum, kuruluş, kişi ile mali çıkar çatışması olmadığını ve çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmektedir.

Yazar Katkısı

ND: Çalışmanın fikri, veri toplanması, analizi, yazımı ve düzenleme, literatür taranması.

Finansal destek

Yazar çalışmada hiçbir kişi, kurum ve kuruluştan finansal destek almadığını beyan eder.




Kaynaklar

- Özçelik H. Palyatif bakım ve ölmekte olan hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics*. 2017;10(1):87-93.
- Linda S. Respectful death: A model for end of-life care. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(4):621-626. doi:10.1188/08.CJON.621-626
- Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, et al. Preparing for the end of life: preferences of patients, families, physicians, and other care providers. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22(3):727-737. doi:10.1016/s0885-3924(01)00334-7
- Ulamış B, Özmen D. Bir kamu hastanesinde çalışan hemşirelerin sağlıklı yaşam biçimi davranışları ile sağlık kontrol odağı arasındaki ilişki. *Tepecik Eğitim Hast Derg*. 2014;24(2):119-125. doi:10.5222/terh.2014.69077
- Açıkgöz A, Akgün MF, Korkut B, Cecen E, Kocaoğlu NM, Dayı A. Tıp fakültesi öğrencilerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve ilişkili etmenler: Gözlemsel araştırma. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;32(2):99-110. doi:10.5505/deutfd.2018.55477
- Diñçer G, Kars EY. Osteoporozun kliniğı ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Orthop&Traumatol-Special Topics*. 2008;1:27-31.
- Ermış E, Doğan E, Erilli NA, Satıcı A. Üniversite öğrencilerinin beslenme alışkanlıklarının incelenmesi: Ondokuz Mayıs Üniversitesi örneğı. *Journal of Sports and Performance Researches*. 2015;6(1):30-40. doi:10.17155/spd.67561
- Doğan R, Ayaz S. Hemşirelerin egzersiz davranışları, öz yeterlilik düzeyleri ve ilişkili faktörler. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015;18(4):287-295.
- Geçim GYD, Esin MN. Bir grup 45 yaş üstü hemşirenin beslenme düzeylerinin beslenme bilgi sistemi programı ile analizi. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2019;16(3):217-224. doi:10.5222/HEAD.2019.217
- Öngider N, Eyüboğlu SÖ. Depresyon tanısı almış hastalarda ölüm kaygısının araştırılması. *Klinik Psikiyatri*. 2013;16:34-46.
- Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011;12:467-477. doi:10.1038/nrn3027
- Kırlı S. Depresyon. İçinde: Işık E, Taner E, Işık LI, ed. *Günce! Klinik Psikiyatri*. 1. Baskı. Ankara, Psimetrik; 2008.
- Gülec H, Sayar K, Özkorumak E. Depresyonda bedensel belirtiler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2005;16(2):90-96.
- Mumcu C, Yazgan Ç. *Yaşlılık ve Depresyon*, 1. Baskı. İstanbul, Okuyan Us Yayınları; 2002.
- Ziyalar A. *Affekt Bozuklukları. Erişkin Psikopatolojisi*. İstanbul, Yüce Reklam Yay. Dağıtım; 2006:38-49.
- Aykurt AY. Social problems and disadvantage groups in 21st century. *Journal of Awareness*. 2020;5(3):427-448. doi:10.26809/joa.5.031
- Aksoy Ş. Ölüme giden süreçte karşılaşılabilecek etik ikilemler. *SD Dergi*. 2008;9.
- Acar HV. Yararsız tedavi. *Türkiye Biyoetik Dergisi*. 2016;3(2):74-84.
- Alkan A, Erdem R, Çelik R. Sağlık alanındaki ayrımcı tutum ve davranışlar: kavramsal bir inceleme. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2016;19(3):365-390.
- Gül İ, Karan U. *Ayrımcılık Yasağı Kavram, Hukuk, İzleme ve Belgeleme*. İstanbul Bilgi Üniversitesi Yayınları; 2011.
- Piette JD, Bibbins-Domingo K, Schillinger D. Health care discrimination, processes of care, and diabetes patients health status. *Patient Education and Counseling*. 2006;60(1):41-48. doi:10.1016/j.pec.2004.12.001
- Sarı T, Özkan B. Yoğun bakımda çalışan hemşirelerin iletişim becerileri ile hasta bakımı konusunda zorluk yaşadıkları durumlara ilişkin yaklaşımların belirlenmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2019;23(2):64-72.
- Diggory JC, Rothman DZ. Values destroyed by death. *Journal of Abnormal and Social Psychology*. 1961;63(1):205-210. doi:10.1037/h0040194
- Faull C, Nyatanga B. Terminal care and dying. In: Faull C, Carter Y H, Daniels L, ed. *Hand book of Palliative Care*. 2nd Edition. USA, Blackwell Publishing Ltd; 2005:380-408.
- Levy MH, Back A, Benedetti C, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(4):436-473. doi:10.6004/jnccn.2009.0031
- Eues SK. End-of-life care; improving quality of life at the end of life. *Prof Case Manag*. 2007;12(6):339-344. doi:10.1097/01.PCAMA.0000300408.00325.1c
- Namal A. Yoğun bakımda tedavi sınırlandırmaları ve etik. 7.Ulusal Tıp Etiğı ve Tıp Hukuku Kongresi Cerrahide Etik ve Hukuk 2: Yoğun Bakımda Çözümlememiş Etik Sorunlar Kongresi; 21 Mart 2017; İstanbul, Türkiye.
- Yalçın N, Aştı T. Hemşire-hasta etkileşimi. *İ.Ü.F.N. Hem. Derg*. 2011;19(1):54-59.
- Tuna R. Sağlık bilimleri birinci ve ikinci sınıf üniversite öğrencilerinin erkek hemşire algısı. *JAREN*. 2019;5(2):97-106. doi:10.5222/jaren.2019.62533
- Williams JR. Dünya Hekimler Birliğı tıp etiğı el kitabı. İçinde: Civaner M, Ed. *Tıp Etiğı El Kitabı*. 1. Baskı. Ankara, Türk Tabipleri Birliğı Yayınları; 2005:60-78.

Araştırma Makalesi | Research Article

HCV RNA POZİTİF SERUM ÖRNEKLERİNDE ANTI-HCV DÜZEYLERİNİN FARKLI ELISA YÖNTEMLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF ANTI-HCV LEVELS IN HCV RNA POSITIVE SERUM SAMPLES WITH DIFFERENT ELISA METHODS

  Erdoğan Yayla^{1*},  Alparslan Toyran²

¹Karacabey Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Karacabey, Bursa, Türkiye. ²Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye.



Öz

Amaç: HCV-RNA pozitif serum örneklerinde anti-HCV düzeylerinin farklı EIA (Enzim Immün Assay) sistemleri ile değerlendirilerek, EIA testlerinin performansını karşılaştırmak.

Yöntem: Bu çalışmada; 2008 yılında Ankara Numune EAH Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş serumlardan HCV-RNA testi pozitif çıkan 104 serum örneği, 3 farklı cihazda EIA sistemleri ile ((AxSYM HCV 3.0; Abbott GmbH Diagnostika, Wiebaden-Delkenheim, Germany), BioELISA HCV 4.0 (Biokit, Spain) ve Architect Anti-HCV (Abbott GmbH Diagnostika, Wiebaden-Delkenheim, Germany)) anti-HCV düzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan HCV-RNA pozitif 104 serum anti-HCV düzeyleri yönünden karşılaştırılmış ve her 3 EIA test sistemi için farklı 1 örnekte antikor negatifliği saptanmıştır (S/CO: <1).

Sonuç: Çalışmada kullanılan 3 Farklı EIA sisteminin herbirinin; 104 serum havuzu içinden, farklı birer örnekte (toplam 3 örnek) negatif antikor test sonucu vermesi, her 3 EIA yönteminin benzer performans gösterdiğini ve EIA sistemlerinin sensitivitesinin yüksek (%99,3) olmasını göstermekle beraber şüpheli antikor test sonuçlarında farklı bir EIA yönteminin kullanılmasının gerekli olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: HCV-RNA, anti-HCV, EIA

ABSTRACT

Objective: To evaluate the performance of EIA tests by evaluating anti-HCV levels in HCV-RNA positive serum samples with different EIA (Enzyme Immune Assay) systems.

Methods: In this study; 104 serum samples with positive HCV-RNA test from the sera sent to Ankara Numune EAH Microbiology Laboratory were collected with 3 different EIA systems ((AxSYM HCV 3.0; Abbott GmbH Diagnostika, Wiebaden-Delkenheim, Germany), BioELISA HCV 4.0 (Biokit, Spain) and Architect Anti-HCV (AxSYM HCV 3.0; Abbott GmbH Diagnostika, Wiebaden-Delkenheim, Germany) were compared in terms of anti-HCV levels.

Results: 104 HCV-RNA positive serums included in the study were compared in terms of anti-HCV levels and antibody negativity was detected in 1 sample for each 3 EIA test systems (S/CO:<1)

Conclusion: Each of the 3 different EIA systems used in the study; A negative antibody test result in a different sample (3 samples in total) out of 104 serum pools shows that all 3 EIA methods show similar performance and the sensitivity of EIA system(99.3%), although it was thought that it would be necessary to use a different EIA method in suspicious antibody test results.

Keywords: HCV-RNA, anti-HCV, EIA

Giriş

Hepatit C, Hepatit C virüsünün (HCV) sebep olduğu bir karaciğer inflamasyonudur. Bu virüs akut veya kronik hepatite sebep olabilir, akut hastalıktan kronik hastalığa kadar genişleyen yelpazede ileri yaşlarda karaciğer sirozu ve kansere sebep olabilir.¹ Occult (gizli) enfeksiyon (OCI) oluşturma ihtimali nedeniyle, HCV enfeksiyonlarının erken tanı-tedavi ve takip süreci, ilerleyen zamanda neden olduğu ciddi komplikasyonlar nedeniyle önemlidir.²

Gizli Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, serumda saptanabilir HCV-RNA'sı olmayan hepatositlerde veya periferik kan mononükleer hücrelerinde HCV-RNA'nın varlığı olarak tanımlanır. Şu anda tanımlanan iki tip OCI vardır: Seronegatif OCI (anti-HCV antikor-negatif ve serum HCV-RNA-negatif) ve seropozitif OCI (anti-HCV antikor-pozitif ve serum HCV-RNA-negatif). Bu durum ikincil gizli HCV enfeksiyonu olarak da adlandırılmaktadır.³

HCV enfeksiyonlarının tanısında genellikle iki aşamalı tarama ve doğrulama testi algoritması uygulanır. İlki; Antikor taraması ve doğrulama testleri (anti-HCV/RIBA-Rekombinant Immunoblot Assay), ikincisi ise moleküler (HCV-RNA) testlerdir.⁴ HCV enfeksiyonlarının tanısında, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin yapmış olduğu algoritmaya göre; antikor tarama testi sonucu pozitif olan örneklerin numune / eşik değer (S/CO) (Sample/Cut-off) oranlarına göre destek (doğrulama) testi uygulanabileceği belirtilmiştir. Ancak bu öneriler uygulanmadan önce, her laboratuvarın tarama testi uyguladıkları popülasyonlarda ≥ 95 destek testi ile pozitif sonuç alınan S/CO oranını belirlemesi ve tarama testi pozitif olan sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi gerekir. Laboratuvarların bu önerileri uygulaması ile destek testi uygulamasını gerektirecek tarama testi pozitif örneklerin sayısı azalacak ve maliyet yükü düşecektir. Ayrıca hastalara ve doktorlara daha güvenilir sonuçların verilmesi sağlanacaktır.⁴ Bu çalışmada, HCV-RNA pozitifliği saptanmış serum örneklerinde geriye dönük olarak 3 farklı EIA kitinde antikor taraması yapılmıştır.

Yöntem

Bu çalışma; 2008 yılı içinde toplanmış bulunan 104 HCV-RNA (+) serum örneği kullanılarak yapılmış olup, örnekler; poliklinik, yatan hasta ve kan donörlerinden elde edilmiştir. İlk aşamada; HCV tanısı için gönderilen serum örneklerinden HCV RNA testi QIAamp MinElute Virus Spin Kiti (QIAGEN, Hilden, Germany) kullanılarak HCV-RNA varlığı gösterildi. Bu testin analitik duyarlılığı $3,15 \times 10^4$ IU, lineer aralığı ise $10^2 - 10^7$ IU/ml'dir. Çalışmaya alınan serum örneklerinin HCV RNA düzeyleri; 40 kopya/ml ile 115.000 kopya/ml arasında değişmekte olup, HCV-RNA pozitifliği saptanan 104 serum örneği, anti-HCV testleri çalışılacağı zamana kadar -20 C' de saklandı. Çalışma zamanı geldiğinde; anti-HCV düzeyleri yönünden 3 farklı EIA kiti ile çalışıldı. Antikor taramada kullanılan EIA kitleri;

AxSYM HCV 3.0 (Abbott GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany), BioELISA HCV 4.0 (Biokit, Spain) ve Architect Anti-HCV (Abbott GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany)'dir. Bu üç farklı test yöntemi için; antikor tarama eşik değeri üretici firma önerileri doğrultusunda '1' S/CO olarak tanımlanmış ve antikor pozitifliği değerlendirmesi için pozitiflik eşik değeri 1 olarak alınmıştır. (S/CO>1) Çalışmaya başlarken; hastaların yaş, viral yük düzeyi, cinsiyet, Serum ALT düzeyleri ayrıca kayıt altına alınarak; bu parametrelerin anti-HCV düzeyleri ile arasındaki ilişkiyi incelemek için SPSS 11.3 ve t testi kullanılmış olup, numunelere ait farklı EIA cihazlarındaki Anti-HCV düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. HCV-RNA pozitif serum örneklerinde üç farklı cihazın anti-HCV yönünden performansı

Anti-HCV kiti	Anti-HCV (+)	Anti-HCV (-)	Toplam
AxSYM HCV 3.0	103 (%99,03)	1 (%0,96)	104 (%99,9)
BioELISA HCV 4.0	103 (%99,03)	1 (%0,96)	104 (%99,9)
Architect Anti-HCV	103 (%99,03)	1 (%0,96)	104 (%99,9)

Bulgular

SPSS 11.3 ve t testi kullanılarak yapılan istatistik analiz ve değerlendirme sonuçlarına göre; ardışık olarak her 3 EIA test yöntemi ile test edilen örnek havuzundan (n:104) birer tanesi, 3 farklı EIA kitinin her birinde antikor negatif (S/CO<1) bulundu. İstatistik çalışmasında; her 3 test kiti için aynı sensitivite (%99,03) ve pozitif prediktif değer(%99) hesaplandı. Antikoru negatif saptanan 3 serum örneği haricindeki 101 antikor pozitif örnekte viral yük çok değişkenlik göstermekte olup, kantitatif viral yük 40 kopya/ml-160000 kopya/ml arasında değişmekteydi. 3 farklı EIA kitinde, antikor negatif bulunan hastalar farklı kişiler olup, bu hastaların HCV-RNA düzeyleri de farklı seviyelerde idi. (1. Hasta: 50 kopya/ml (anti-HCV:0,06 S/CO (BİOKİT)), 2. Hasta: 1200 kopya/ml (anti-HCV:0,4 S/CO (AXSYM)), 3. Hasta: 44000 kopya/ml (anti-HCV:0,7 S/CO (ARCHİTECT)). 1. Hasta için; AXSYM kiti test sonucu: 2,14, ARCHİTECT kiti için: 4,10; 2. Hasta için; BİOKİT kiti test sonucu: 1,24, ARCHİTECT kit test sonucu: 3,42; 3. Hasta için; BİOKİT kit test sonucu: 1,80, AXSYM kit test sonucu: 2,54 olarak bulundu. İstatistiksel olarak; yaş, viral yük, cinsiyet, serum ALT düzeyleri ile antikor pozitifliği veya negatifliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (p>0,05).

Tartışma

HCV enfeksiyonlarının tanısı Mikrobiyoloji laboratuvarları için her zaman sorun teşkil etmiştir. HCV enfeksiyonlarının tanı algoritmasında öncelikle anti-HCV EIA teslerinin uygulanması, pozitif veya ara değer (gri zon) sonuçların ise daha özgül bir testle doğrulanması gerekmektedir.⁵ Gri zondan kasıt; düşük prevalansa sahip ülkelerde sıklıkla görülen yanlış pozitif sonuçlardır. Ülkemiz de düşük prevalansa sahip ülkelere benzerdir ve prevalans oranı %0,4-2,0 arasındadır. Düşük prevalansa

(<%10) sahip ülkelerde, anti-HCV EIA testlerinde yanlış pozitif sonuçlar (1-5 S/CO) sıklıkla gözlenmektedir.⁶ Tarama testlerindeki yanlış pozitiflikler; test spesifitesi ve sensitivitesinden bağımsız olarak, γ -globülin artışı, karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar (HBV, HIV), serum örneklerinin farklı sıcaklıklarda uzun süre bekletilmesi ve aşı uygulamaları sonrasında görülebilmektedir.⁷

HCV enfeksiyonlarında tanısal testlerin değerlendirilmesinde hangi testin referans test olarak alınması gerektiği konusunda çok farklı görüşler bulunmaktadır. Ancak anti-HCV EIA testlerinde genel kabul gören akım; anti-HCV EIA testlerinde duyarlılık ve özgüllük değerlendirilecekse, PCR (Polymerase Chain Reaction) testlerinin referans test olarak kullanılması gerektiğidir.⁸ Antikor tarama testlerinin güvenilirliği göstermede, her ne kadar RIBA testleri önerilse de, HCV-RNA'yı saptayan kalitatif ve kantitatif testler hem HCV enfeksiyonunun varlığını göstermesi, hem de tedavi şeklini belirleme ve tedavi takibi açısından birinci derecede önemli testlerdir.

Biz de yaptığımız çalışmada; HCV-RNA pozitif serum örneklerindeki anti-HCV düzeylerini farklı EIA kitlerini kullanarak test kitlerinin performansını karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla; HCV-RNA pozitifliği saptanmış 104 örnek, 3 farklı EIA kitiyle (AxSYM HCV 3.0, BioELISA HCV 4.0 ve Architect Anti-HCV) çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya ilişkin kısıtlılıklar; düşük seroprevalansa sahip bir toplumda yapılan bir çalışma olması, teknik sebepler (araştırma amaçlı cihaz-kit kullanım zamanı) ve akut faz proteinleri pozitif (Romatoid faktör) (enfektif/non-enfektif ayrımı yok) olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesiydi. SPSS 11.3 ve t testi kullanılarak yapılan istatistik analiz ve değerlendirme sonuçlarına göre; her 3 EIA test yöntemi ile test edilen örnek havuzundan (n:104) birer tanesi, 3 farklı EIA kitinin her birinde antikor negatif (S/CO<1) bulunmuştur. 3 farklı EIA kitinde, antikor negatif bulunan hastalar farklı kişiler olup, bu hastaların HCV-RNA düzeyleri de farklı seviyelerde idi. (1. Hasta: 50 kopya/ml (anti-HCV:0,06 S/CO (BİOKİT)), 2. Hasta: 1200 kopya/ml (anti-HCV:0.4 S/CO (AXSYM)), 3. Hasta: 44000 kopya/ml (anti-HCV:0,7 S/CO (ARCHİTECT)). Negatiflik saptanan örnekler, sonucun saptandığı kite göre; diğer 2 test kitiyle gri-zon (1-5 S/CO) sonuçlar vermiştir. Sonuç itibarıyla, bu 3 antikor negatif sonuç saptanan farklı serum örneklerine yönelik olarak, Bu durumun test kiti kaynaklı (test kiti içindeki rekombinant (E.coli kaynaklı viral proteinler) veya sentetik antijenle (mikropartiküle bağlı core, NS3, NS4 ve NS5 antijenleri) etkileşimsizlik) olması veya OCİ (gizli HCV enfeksiyonu) ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Özellikle core bölgesine ait; c 22-3, c 22-c ve c 22-p epitopları, NS3 bölgesine ait; c 33-c ve/veya NS4 bölgesine ait c 100-3 epitoplarına karşı immun tolerans gelişimi böyle bir negatif sonuca sebep olabilir. İstatistiksel olarak; Yaş, viral yük, cinsiyet, serum ALT düzeyleri ile antikor pozitifliği veya negatifliği arasında bir ilişki gösterilememiştir (p>0,05). Test sonuçlarına göre; her 3 test kiti için 104 örneğin 103'ü pozitif sonuç verirken, her biri farklı EIA kitinde olmak üzere, anti-HCV negatifliği saptanan 3 farklı serum örneği

bulunmuştur. Çalışma grubunda, antikor test negatifliğine sebep olacak özel bir durum (HIV enfeksiyon varlığı, İmmüsupresyon, Kemoterapi, vs) yoktu. Çalışma sonuçlarına göre; yaş, cinsiyet ve ALT düzeyleri ile anti-HCV düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Orta yaş grubu (40 yaş ve üstü) erkekler HCV enfeksiyonu açısından daha riskli grubu göstermiştir. ALT enzim düzeyleri ile anti-HCV düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Kaya ve ark. yaptıkları bir çalışmada⁹; 87 hasta serumunu HCV-RNA ve anti-HCV titreleri yönünden taramışlar ve 87 örneğin 30' unda HCV-RNA pozitif ve 60'ında anti-HCV pozitif bulunmuştur. HCV antikorları pozitif hastaların 14'ünde antikor titreleri 2,5 U/ml'nin altında bulunmuştur. Düşük antikor titreli örneklerin hiçbirinde HCV-RNA pozitifliği gösterilmemiş ve antikor negatif örneklerin hepsinde HCV RNA negatifliği saptanmıştır. HCV-RNA pozitif örneklerin hepsinde ise HCV antikorları pozitif bulunmuştur. Bu bilgiye dayanarak; HCV antikorları negatif hastalarda HCV-RNA'nın da negatif olması göz önünde bulundurulursa rutin tarama amaçlı testlerde güvenilir bir EIA tekniği ile anti-HCV antikorunun araştırılmasının, kişinin HCV ile enfekte olup olmadığını belirlemede yeterli olabileceğini ifade etmişlerdir.

Us ve ark. yaptıkları çalışmada¹⁰; RT-PCR ile EIA test sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Bu nedenle; 202 hasta serumu anti-HCV taraması için AxSYM HCV 3.0 ile çalışılmış, bu serumların 147'sinde anti-HCV pozitif olarak saptanmış, aynı 202 örneğin 122'sinde de HCV RNA pozitif olarak saptanmıştır. EIA ve PCR sonuçlarına göre; anti-HCV ve HCV-RNA'nın birlikte pozitiflik gösterme oranı 202 hastada 107 (%52,9), HCV-RNA pozitif ve anti-HCV negatif olguları 202 hastada 15 (%7,4), anti-HCV pozitif ve HCV-RNA negatif olguları 202 hastada 40 (%19,8), her iki testin negatif olduğu olguları ise 202 hastada 40(%19,8) olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; HCV-RNA araştırılmasının anti-HCV pozitif hastalarda olduğu kadar, anti-HCV negatif hastalarda da önemli olduğu gösterilmiştir.

Fidan ve ark. yaptıkları çalışmada;¹¹ anti-HCV'si pozitif serum örneklerinde HCV-RNA pozitiflik oranlarının ve HCV-RNA pozitifliğinin anti-HCV ile düzeyleri (S/CO) ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla çalışma yapmışlardır. 297 anti-HCV pozitif serum örneğinin 110'unda (%37) viremi varlığını gösteren HCV- RNA pozitifliği gösterilmiştir.

Şanlıdağ ve ark. yaptıkları bir çalışmada¹²; anti-HCV test sonuçları pozitif çıkan 658 serum numunesi için HCV-RNA taraması yapılarak karşılaştırılmış ve enfeksiyonu göstermede en etkin S/CO değeri bulunmaya çalışılmıştır. Anti-HCV ve HCV-RNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuş olup (p:0,00) yapılan analizlerde; en uygun S/CO değeri 5,0 olarak verilmiştir. Netice olarak; 5 ve 5' e yakın anti- HCV düzeyi olgularında, HCV-RNA bakılmadan önce, testin yeni örnek ile en az 2 hafta sonra aynı yöntemle çalışan farklı bir testle tekrarlanması gerektiğini belirtmişlerdir.

Myeong ve ark. yaptıkları çalışmada;¹³ HCV enfeksiyonlarını taramak için Anti-HCV antikor testleri ve HCV enfeksiyonunu doğrulamak için HCV-RNA için RIBA

ve gerçek zamanlı (real time) PCR testi yapmışlardır. HCV enfeksiyonunu tahmin etmek için optimal S/CO oranlarını belirlemek üzere çalışmanın karakteristik eğrilerini değerlendirmişler ve sonuç olarak; S/CO oranı için kesme değeri; RIBA sonuçlarını tahmin etmek için 3,63 ve HCV-RNA sonuçlarını tahmin etmek için 10,6 bulmuşlardır. S/CO oranı $\geq 10,6$ 'nın yüksek aktif HCV enfeksiyonu riskini göstermiştir. 3,63 ila 10,6'lık bir S/CO oranı, daha fazla değerlendirmeye ve HCV-RNA testini tekrarlamaya ihtiyaç duymuştur. $< 3,63$ veya $\geq 10,6$ S/CO oranları için başka test gerekmediği belirtilmiş olup Anti-HCV Ab testinin S/CO oranının, daha ileri laboratuvar testleri veya klinik takip ihtiyacı da dahil olmak üzere HCV enfeksiyonlarını doğrulamak için yararlı bilgiler sağladığını belirlemişlerdir.

3 farklı EIA kitinin performansının karşılaştırılmasını amaçlayan çalışmamızda her 3 EIA kitiyle birer serum örneğinde anti-HCV negatifliği saptanması nedeniyle, kuşkulu olgularda tek bir test ile yetinmeyip, farklı firmalara ait ve farklı antijenik içerikleri olan kitlerle tarama testinin tekrarının ve gerekirse HCV-RNA'nın test edilmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz. Bu çalışmada kullanılan EIA kitlerinin sensitivitelelerinin yüksek olması nedeniyle, HCV' ye maruziyeti belirlemede oldukça iyi bir seçenek olabileceğini ve bir doğrulama testine gerek kalmadan güvenle kullanılabilirliğini söyleyebiliriz.

Etik standartlara uygunluk

Bu çalışma; 2009 yılına ait olan uzmanlık tezimin yayınına içermekte olup, asistanlık yaptığım hastanede (Ankara Numune EAH Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, şu anda kapandı) o döneme ait Etik kurul yapılanması olmaması ve kurul kararı gerekmediği için, o dönemde Etik kurul başvurusu yapılmamıştır. Bu çalışma için, yapıldığı 2009 yılında ayrıca Başhekimlik onayı istenmemiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Yazar katkısı

EY: Planlama, analiz, ölçme-değerlendirme, AT: Süreç yönetimi, kontrol, ölçme-değerlendirme

Finansal destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Kaynaklar







1. WHO (World Health Organisation) Hepatitis C-Update, 27 July 2021
2. Irwing WL. The role of the virology laboratory in the management of hepatitis C infection. *J. Clin. Virol.* 2002;25(1):3-13. doi:10.1016/s1386-6532(02)00026-4
3. Austria A, Wu GY. Occult Hepatitis C virus infection: a review. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(2):155-160. doi:10.14218/JCTH.2017.00053

4. Erensoy S. Diagnosis of Hepatitis C virus (HCV infection and laboratory monitoring of its therapy). *J. Clin. Virol.* 2001;21(3):271-281. doi:10.1016/s1386-6532(00)00170-0. PMID: 11397664.
5. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus; Screening, diagnosis and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):19-25. doi:10.4103/0973-6247.126683.
6. Şafak B, Tombak Ö, Topkaya AE. Should Hepatitis C virus antibody be used for Screening purposes? *Research Article Viral Hepatitis Journal.* 2018;24(1):18-20. doi:10.4274/vhd.0018
7. Tang W, Chen W, Amini A, Boeras D, Falconer J. Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2017;17(Suppl 1):695. doi:10.1186/s12879-017-2773-2.
8. Colin C, Lanoir D, Touzet S, et al. Hepatitis Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat.* 2001;8(2):87-95. doi:10.1046/j.1365-2893.2001.00280.x
9. Kaya S, Arıboğan B, et al. Comparison of polimerase chain reaction and serological methods in the diagnosis of hepatitis C virus infection. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2007;14(1):10-14
10. Us T, Akgün Y, Kural M. RT-PCR ve 3. Kuşak ELISA yöntemleri ile saptanan HCV-RNA ve anti-HCV sonuçlarının karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi.* 2001(2):298-301
11. Fidan I, Çuhadar T, Koç Z, ve ark. Anti-HCV pozitif serum örneklerinde viremi oranlarının ve anti-HCV düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2017;31(1):7-13 doi:10.5222/ankem.2017.007
12. Şanlıdağ T, Akçalı S, Ecemiş T, ve ark. Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun tanısında anti-HCV düzeyi (S/CO) ile HCV RNA arasındaki korelasyonun araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(3):508-510 doi:10.5578/mb.26509
13. Kim MH, Kang SY, Lee WI, Lee MY. Evaluation of HCV RNA by PCR and signal-to-cutoff ratios of HCV antibody assays for diagnosis of HCV infection. *Lab Med.* 2021;52(3):240-244. doi:10.1093/labmed/lmaa074. PMID: 32895701.

Araştırma Makalesi | Research Article

THE ROLE OF HIGH MOBILITY GROUP BOX PROTEIN-1 IN BACTERIAL SEPSIS

BAKTERİYEL SEPSİSTE HIGH MOBILITY GROUP BOX PROTEIN-1'İN ROLÜ

 Ömer Aydın Yıldırım¹,  Necla Benlier²,  Hülya Çiçek³,  Hüseyin Gürbüz⁴,  Nuri Orhan⁵,  Özlem Nuray Sever^{6*},
 Mustafa Yıldırım⁶

¹Medical Park Hospital, Department of Internal Medicine, Gaziantep, Turkey. ²Sanko University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Gaziantep, Turkey. ³Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Gaziantep, Turkey. ⁴Ersin Arslan Research and Training Hospital, Department of Emergency Medicine, Gaziantep, Turkey. ⁵Medical Park Hospital, Department of Biochemistry, Gaziantep, Turkey. ⁶Sanko University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Medical Oncology, Gaziantep, Turkey.



ABSTRACT

Objective: Sepsis and associated impaired inflammatory response can lead to multi-organ dysfunction and eventually death. HMGB1 is passively secreted by necrotic cells and actively secreted by inflammatory cells and acts as an extracellular signaling molecule. The aim of this study was to compare serum HMGB1 levels between patients diagnosed with sepsis and healthy controls.

Methods: Patients with sepsis who were treated in Gaziantep Medical Park Hospital Intensive Care Unit between 2018-2019 and healthy individuals without any disease who applied to the internal medicine outpatient clinic of the same hospital for routine control were included in the study. HMGB1 levels in patients (just before the start of treatment) and control subjects were quantitatively determined using Bio-Techne kits.

Results: The sample of the study consisted of 71 participants, 36 patients (14 (38.9%) females and 22 (61.1%) males) and 35 healthy volunteers. The mean age of the patients was 70.97±14.72 years (range 43-91). Since the HMGB1 variable did not follow a normal distribution, the difference between the patient and control groups was analyzed using the Mann-Whitney U test, and this difference revealed a statistically significant between-group difference (p<0.001). Serum HMGB1 levels were higher in the patient group than in the control group.

Conclusion: In conclusion, a statistically significant difference was observed in serum HMGB1 levels between sepsis patients and healthy controls. HMGB1 may be planned to be used as a diagnostic tool to identify patients with sepsis in future controlled studies with larger samples.

Keywords: Sepsis, bacterial sepsis, High Mobility Group Box 1 protein, HMGB1, inflammation

Öz

Amaç: Sepsis ve ilişkili bozulmuş inflamatuvar yanıt, çoklu organ disfonksiyonuna ve sonunda ölüme yol açabilir. HMGB1, nekrotik hücreler tarafından pasif olarak salınır ve inflamatuvar hücreler tarafından aktif olarak salgılanır ve hücre dışı bir sinyal molekülü görevi görür. Bu çalışmanın amacı, sepsis tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum HMGB1 düzeylerini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Medical Park Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde 2018-2019 yılları arasında tedavi gören sepsisli hastalar ile aynı hastanenin dahiliye polikliniğine rutin kontrol için başvuran herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler alındı. Hastalardan (tedavinin başlangıcından hemen önce) ve kontrol deneklerinde HMGB1 seviyeleri Bio-Techne kitleri kullanılarak nicel olarak belirlendi.

Bulgular: Araştırmanın örneklemini 36 hasta (14 (%38,9) kadın ve 22 (%61,1) erkek) ve 35 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 71 katılımcı oluşturmuştur. Hastaların yaş ortalaması 70,97±14,72 yıl (dağılım 43-91) idi. HMGB1 değişkeni normal bir dağılım izlemediğinden, hasta ve kontrol grupları arasındaki fark Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir grup arası fark ortaya koydu (p<0,001). Serum HMGB1 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Sonuç: Sonuç olarak, sepsis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum HMGB1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. HMGB1, daha büyük örneklem içeren gelecekteki kontrollü çalışmalarında sepsis hastalarını tanımlamak için bir tanı aracı olarak kullanılması planlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, bakteriyel sepsis, High Mobility Group Box 1 protein (HMGB1), enflamasyon

Introduction

Sepsis is a clinical syndrome caused by a deregulated host inflammatory response to infection accompanied by physiological, biological and biochemical disorders that present with various clinical manifestations. Sepsis and associated impaired inflammatory response may lead to multiple organ dysfunction and eventually death. Over time, there has been a change in the incidence of the organisms causing sepsis. While gram-positive bacteria accounted for the majority of cases of sepsis in the past, septicemia caused by Gram-negative bacteria and fungi has gradually become common due to increased use of immunosuppressive agents.^{1,2}

The diagnosis of sepsis is challenging. Most often, treatment is initiated empirically. The definitive diagnosis of sepsis requires a composite of information including clinical, laboratory, radiological and microbiological findings. Early diagnosis of sepsis is crucial to reduce mortality and morbidity and shorten the length of hospital stay.³ Despite recent advances in the diagnostic tools and therapeutics, sepsis has a current mortality rate of 30%, which clearly underscores the need for more effective ways to diagnose and treat sepsis.⁴

High mobility group box (HMGB) proteins are non-histone nuclear proteins involved in several functions in the cell. While the expression of HMGB3 and HMGB2 is limited to some cells and occurs only during early stages of life, HMGB1 is widely expressed in almost all cells and continues to be expressed in adulthood.⁵ HMGB1 is anchored to the nucleus under physiological conditions. In the nucleus, HMGB-1 non-specifically binds to the small groove of DNA and plays a role in the transcription, replication, DNA repair, differentiation and nucleosome formation.⁶ In addition to these nuclear functions, HMGB1 is passively released by necrotic cells and actively secreted by inflammatory cells and acts as an extracellular signaling molecule.⁷ HMGB1 exerts its extracellular actions through RAGE and TLR4 receptors. HMGB1 has been shown to be involved in sepsis, traumatic shock, autoimmune diseases, fatty liver disease and many cancers.^{8,9}

In the present study, serum HMGB1 levels were compared between patients diagnosed with sepsis and healthy control subjects.

Methods

The study enrolled patients with sepsis who were treated at the Intensive Care Unit of Gaziantep Medical Park Hospital between 2018 and 2019 and healthy subjects without any disease who presented to the Internal Medicine outpatient clinic of the same hospital for routine check-up. All participants or their relatives signed written consent before initiation of the study. Approval for the study was obtained from the Ethics Committee for Clinical Trials of SANKO University (10/2018).

The study was conducted in patients with bacteriologically confirmed diagnosis of sepsis based on

positive blood, urine and secretion cultures as well as clinical features meeting the SOFA [Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment] criteria. Among healthy subjects, those with a known medical condition (acute infection, diabetes mellitus, hypertension, connective tissue disease, coronary artery disease, cancers excluding prostate cancer, chronic inflammation and autoimmune disease) were excluded.

Approximately 5-6 cc venous blood samples were drawn from the patients (immediately before initiation of treatment) and control subjects under appropriate conditions for routine laboratory work-up and analysis of serum HMGB1 levels. Blood samples were centrifuged for 8-10 minutes at 4000 rpm within 1 hour of collection. Then the samples were taken from -80°C and kept at 4°C in a refrigerator one night before the measurements. After defrosting, the samples were vortexed and added into microplate wells without any delay. The measurements were performed using the ELISA method, with each sample tested in duplicate. Human HMGB1 levels were determined quantitatively using commercially available Bio-Techne kits (Bio-Techne Ltd. Abingdon-Oxfordshire/United Kingdom; catalog number NBP2-62766) in accordance with the manufacturer's instructions. The double-antibody sandwich enzyme immunoassay technique was used for the analysis. All concentration/absorbance curves for human HMGB1 by ELISA tests and related calculations were obtained using the integrated software of the Biotek ELx808 (Winooski, Vermont, USA) absorbance reader.

The test for human HMGB1 had a sensitivity of 8.57 pg/mL and a detection range of 2-2000 pg/mL. Intra-assay and inter-assay coefficients of variation were 8.2% and 10.4% respectively.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS for Windows 15.0 software package. Whether the variables followed a normal distribution was checked using both visual (histograms and probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests). A *p* value greater than 0.05 at Kolmogorov-Smirnov test indicated a normal data distribution. In case when the data were normally distributed, the differences between the two groups were assessed using the Student's *t*-test and if not, Mann-Whitney U test was used to compare the study groups. The overall type 1 error rate was set at 5% for statistical significance. The cut-off values were determined using the Youden Index to maximize the sum of sensitivity and specificity using the sensitivity+specificity-1 equation. Kaplan-Meier estimation was used to assess the survival of the patients. A *p* value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The study sample consisted of 71 participants in total including 36 patients (14 (38.9%) females and 22 (61.1%)

males) and 35 healthy volunteers. The mean age of the patients was 70.97±14.72 years (range 43-91). Of the patients, 58.3% (n=21) had pneumonia before the onset of sepsis, 27.8% (n=10) had catheter-related sepsis, 8.3% (n=3) had urosepsis and 2.8% had sepsis associated with gastrointestinal and central nervous system infections. Comorbidities were present in the study patients including atherosclerotic heart disease in 10 (27.8%) patients, cerebrovascular disease in 7 (19.4%) patients, type 2 diabetes mellitus in 8 (22.2%) patients, chronic kidney failure in 6 (16.7%) patients, malignancy in 4 (11.1%) patients and chronic liver disease in one patient. Laboratory findings of the patients on admission are shown in Table 1.

Table 1. Biochemical results of the patients with sepsis and correlation between HMGB1 (r)

Biochemical parameter	Mean ± SD	HMGB1
		r
Urea (mg/dl)	103.22±61.53	0.18
Creatinine (mg/dl)	1.87±1.15	0.14
Aspartate transaminase (IU)	60±68.58	-0.04
Alanine transaminase (IU)	44.92±50.78	-0.05
Mean platelet volume	10.67±1.26	0.24
Hemoglobin	9.88±2.01	-0.13
White Blood Cell count	13936.66±9792.53	0.01
Neutrophil count	11517.22±8147.08	0.09
Platelet count (x10 ⁹)	208.52±131.60	-0.29
Lymphocyte count	1055±834.22	-0.4
Albumin (g/dl)	2.67±0.55	0.01
C-reactive protein	179.45±115.68	0.32
Systolic blood pressure (mmHg)	106.58±19.04	0.14
Diastolic blood pressure (mmHg)	58.80±8.35	0.2
Heart rate (/min)	109.22±9.90	-0.06
Respiratory rate (/min)	23.83±3	-0.31
Oxygen saturation (%)	86.63±3.85	0.18
Body temperature (°C)	36.60±0.72	-0.13
Mean arterial pressure (MAP) (mmHg)	72.75±10.60	0.07
Glasgow Coma Scale (GCS)	8.88±3.43	-0.1
APACHE II score	28.47±8.29	0.22
Alkaline phosphatase (IU)	98.67±52.08	-0.21
Gamma-Glutamyl Transpeptidase (IU)	50.33±34.35	0.05
Sodium (meq/L)	141.86±7.87	0.22
Potassium (meq/L)	4.27±0.86	0.13
Calcium (mg/dl)	8.06±0.87	-0.05
Prothrombin time (sec)	16.16±4.3	-0.11
INR (IU)	1.29±0.38	-0.11
a(P TZ) (sec)	52.91±33.85	0.15
Procalcitonin	12.21±23.48	0.15
Glucose (mg/dl)	178.08±84.99	0.35
Direct Bilirubin	0.41±0.36	-0.03
Indirect Bilirubin	0.34±0.22	0.08
PAO ₂ /FIO ₂	178.25±71.52	-0.16
PO ₂	63.61±5.53	0.29
PCO ₂	33±7.32	-0.08
PH	7.32±0.06	-0.21
HCO ₃	20.11±4	-0.25

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sepsis-related Organ Failure Score, r: coefficient of correlation, INR: International Normalized Ratio, a(P TZ): Activated partial thromboplastin time, PO₂: Arterial oxygen pressure, PCO₂: Arterial carbon dioxide pressure, PAO₂/FIO₂: Ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen, SD: Standard deviation

When we examined whether biochemical data were correlated with serum levels of HMGB1, a weak positive correlation was detected with serum procalcitonin, C-reactive protein and glucose levels and mean platelet volume.

Since the HMGB1 variable did not follow a normal distribution, the difference between patient and control groups was analyzed using the Mann-Whitney U test which revealed a statistically significant between-group difference (p<0.001). Serum HMGB1 levels were higher in the patient group than in control group (Table 2).

Table 2. Comparison of serum HMGB1 levels between patient and control groups

	Patients (n=36)	Controls (n=35)	p
HMGB1 (pg/mL) Median (min-max)	14.39 (5.99-33.01)	9.6 (4.70-18.71)	<0.001

n: number of individuals. The Mann-Whitney U test was used for statistical analysis

Among 36 patients with sepsis, 23 died. The mean duration of survival was 23,538±2,479 days (95% CI 18,679-28,397) in patients with sepsis (Figure 1).

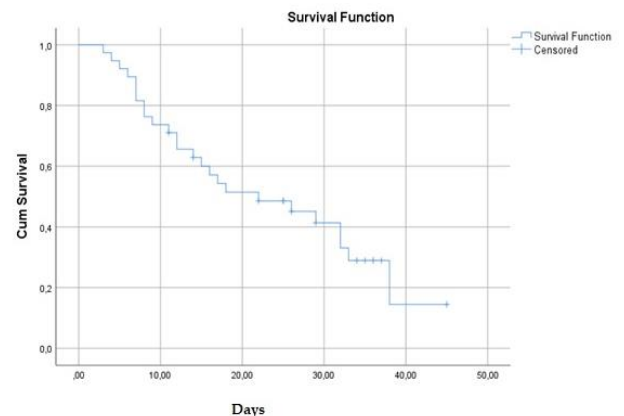


Figure 1. Mean duration of survival in sepsis patients

A significant difference was not found between the patients who died and those who survived after being treated at the ICU with respect to serum HMGB1 concentration (p=0.328). The serum HMGB1 concentration was 15.65 (10.37-29.44) pg/mL in patients who died and 12.60 (5.99-33.01) pg/mL in surviving patients. The following pathogens were isolated from sepsis patients: Escherichia coli (30.6%), Acinetobacter baumannii (25%), Staphylococcus aureus (19.4%) and other (25% in total; 8.3% Klebsiella spp., 8.3% Pseudomonas spp., 2.8% Streptococcus spp., 5.6% Candida spp.).

The association of HMGB1 with the pathogens isolated from cultures of sepsis patients is shown in Table 3. No association was found between serum HMGB1 levels of the patients and any of the pathogens identified from their cultures (p=0.0537).

Table 3. Association between isolated pathogens and serum levels of HMGB1 in patients

	<i>E. coli</i> (n=11)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=9)	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=7)	Other (n=9)	p
HMGB1(pg/mL), Mean±SD	17.49±7.38	15.48±7.35	16.17±3.25	13.39±4.91	0.537

n: number of individuals. SD: Standard deviation. One-way analysis of variance (ANOVA) was used for statistical analysis. Other includes *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp. and *Candida* spp.).

The cut-off value derived from the ROC curve analysis to distinguish between sepsis patients and control subjects was 12.13 pg/mL (Figure 2).

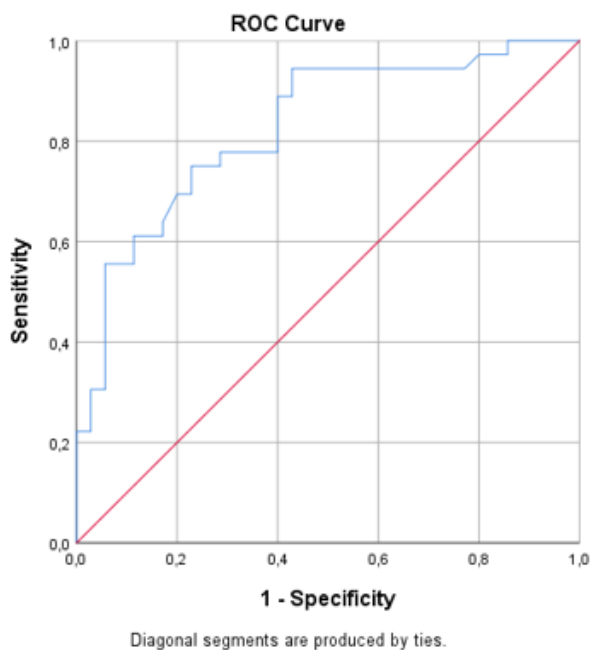


Figure 2. ROC curve analysis between sepsis patients and healthy controls. The area under the curve (AUC) for HMGB1 was 0.827 (95% CI: 0.732-0.923), $p < 0.001$

Discussion

Sepsis is characterized by systemic inflammatory response caused by bacteria and viruses with stimulation of cytokines. Systemic inflammatory response syndrome can also occur as a result of non-infectious conditions such as pancreatitis, burns and tissue injury.¹⁰

Sepsis is a difficult-to-treat clinical syndrome with a multifactorial etiology.¹⁰ Septic shock, organ failure and death can ensue if adequate treatment is not instituted. In sepsis patients, white blood count differential, blood cultures and serum lactate concentration are initially obtained and this can cause delays in the diagnosis. Additionally, such tests are not reliable to make a diagnosis of sepsis.^{11,12} Therefore, novel biomarkers and newer techniques are required for earlier diagnosis of sepsis.^{13,16} In the current study, we found higher serum HMGB1 levels in patients diagnosed with sepsis than in control subjects.

HMGB1 is a multifunctional protein involved in inflammation and has a major role in homeostasis. It has been found to contribute to the pathogenesis of sepsis.¹⁷ HMGB1 is actively secreted by immune cells and

passively released by necrotic cells. In vitro studies demonstrated that this protein activates inflammation in several types of cell. For example, recombinant HMGB1 was found to induce increased expression of TNF mRNA in human primary blood mononuclear cell cultures (HuPBMCs).¹⁸ Similarly, HMGB1 was shown to promote the release of adhesion molecules (e.g. ICAM-1 and VCAM-1) as well as proinflammatory cytokines such as TNF and IL-8 from microvascular endothelial cells during inflammation and injury.¹⁹

One study reported that HMGB1 increased local production of proinflammatory cytokines including IL-1 β , TNF and MIP-2 (macrophage inflammatory protein-2) in the lung tissue with neutrophil accumulation in lipopolysaccharide-resistant C3H/HeJ mice when administered intrathecally.²⁰ An in vivo study investigated HMGB1 release in a rat model of endotoxemia or cecal ligation and puncture (CLP). HMGB1 release was first detectable 8 hours after administration of a LD50 dose of endotoxin. After that timepoint HMGB1 increased, reaching a prolonged plateau level from 16 to 32 hours following endotoxin exposure.²¹ Similarly, a marked increase was detected in serum levels of HMGB1, beginning 18 hours after surgical induction of peritonitis in a murine sepsis model (CLP).²² Clinical studies have shown that serum HMGB1 levels increase significantly in sepsis. In one study, significantly elevated serum levels of HMGB1 were detected in patients with surgical sepsis and sepsis-induced organ dysfunction (hypotension, lactic acidosis, disseminated intravascular coagulation, hypoxemia or decreased urine output) in comparison to healthy subjects.²¹

HMGB1 has been characterized as a late-acting proinflammatory cytokine in the septic process, subsequent to activation of early phase cytokines such as TNF and IL-1.^{21,23}

HMGB1 has been identified as a key mediator of organ injury in severe sepsis in humans and experimental animal models.²⁴ Recent studies found that anti-HMGB1 agents can prevent organ injury.^{25,26} Increased local and systemic HMGB1 levels were demonstrated in a study in gnotobiotic piglets infected with enteric pathogens.²⁷

In the present study, higher serum HMGB1 levels were detected in sepsis patients than in control subjects ($p < 0.001$). There was no significant difference in serum HMGB1 between sepsis patients who died at the ICU and those who survived ($p = 0.328$). In a 1999 study, Wang H et al. found significantly higher serum levels of HMGB1 in mice who did not survive as compared with survivors in a murine model of sepsis.²¹

In our study, serum HMGB1 levels were not associated with the pathogens isolated from blood cultures in sepsis patients ($p = 0.0537$). Serum HMGB1 levels were 17.49 ± 7.38 pg/mL in sepsis patients with blood cultures positive for *E. coli* growth ($n = 11$), 15.48 ± 7.35 pg/mL in patients with *Acinetobacter baumannii* ($n = 9$), 16.17 ± 3.25 pg/mL in patients with *Staphylococcus aureus* ($n = 7$) and 13.39 ± 4.91 pg/mL in patients with positive cultures for other infectious agents ($n = 9$) (*Klebsiella* spp.,

Pseudomonas spp., *Streptococcus* spp. and *Candida* spp.) respectively.

Contrastingly, in a study involving sepsis patients, Gaïni S et al. detected elevated serum levels of HMGB1 among bacteraemic patients than in non-bacteraemic patients.²⁸ In conclusion, a statistically significant difference was observed in serum HMGB1 levels between sepsis patients and healthy controls. The originality of the present study lies in the fact that it was the first study to compare serum HMGB1 levels in relation to infectious agents in sepsis patients. HMGB1 may be established as a diagnostic tool to identify sepsis patients in future controlled studies involving larger sample sizes.

Ethical Approval

All participants or their relatives signed written consent before initiation of the study. Approval for the study was obtained from the Ethics Committee for Clinical Trials of SANKO University (10/2018).

Conflicts of Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author Contribution

All authors contributed equally to this work.

Financial Disclosure

The authors declared that this study has received no financial support.

References

- Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med.* 2007;23;167(8):834-839.
- Dönem UD, Yıldırım M, Gür N, ve ark. Kanser Hastalarında Bakteriyel Enfeksiyon Etkenleri. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2013(4):220-222.
- Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther.* 2017;34(11):2393-2411.
- Richendrer H, Jay GD. Lubricin as a Therapeutic and Potential Biomarker in Sepsis. *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):55-67.
- Zhang J, McCauley MJ, Maher LJ 3rd, Williams MC, Israeloff NE. Mechanism of DNA flexibility enhancement by HMGB proteins. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:1107-1114.
- Kang HJ, Lee H, Choi HJ, Youn JH, Shin JS, Ahn YH, et al. Non-histone nuclear factor HMGB1 is phosphorylated and secreted in colon cancers. *Lab Invest.* 2009;89:948-959.
- Kargı A, Demirpençe Ö, Gündüz Ş, Göktaş S, Alikanoğlu AS, Yıldırım M levels of HMGB1 have a diagnostic role in metastatic renal cell cancer. *Cancer Biomarkers.* 2016;17-20.
- Deng M, Scott MJ, Fan J, Billiar TR. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation. *J Leukoc Biol.* 2019;106(1):161-169.
- Suren D, Yıldırım HT, Atalay I, et al. HMGB1 expression in urothelial carcinoma of the bladder. *J BUON.* 2018;23(6):1882-1886.
- Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:i1585.
- Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33:1538-1548.
- Rhee C, Murphy MV, Li L, et al. Lactate testing in suspected sepsis: trends and predictors of failure to measure levels. *Crit Care Med.* 2015;43:1669-1676.
- Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence.* 2014;5:154-160.
- Russell C, Ward AC, Vezza V, et al. Development of a needle shaped microelectrode for electrochemical detection of the sepsis biomarker interleukin-6 (IL-6) in real time. *Biosens Bioelectron.* 2019;126:806-814.
- Ricarte-Bratti JP, Brizuela NY, Jaime-Albarran N, et al. IL-6, MMP 3 and prognosis in previously healthy sepsis patients. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2017;74:99-106.
- Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for sepsis: what is and what might be? *Biomark Insights.* 2015;10(4):S29519.
- Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. *J Intern Med.* 2004;255(3):320-331.
- Andersson U, Wang H, Palmblad K et al. High mobility group 1 Protein (HMG-1) Stimulates proinflammatory cytokinesynthesis in human monocytes. *J Exp Med.* 2000;192:565-570.
- Fiuzza C, Bustin M, Talwar S et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells. *Blood.* 2003;101:2652-2660.
- Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, Wang H, Tracey KJ. HMGB-1 as a mediator of acute lung inflammation. *J Immunol.* 2000;165:2950-4.
- Wang H, Yang H, Czura CJ, Sama AE, Tracey KJ. HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10):1768-1773. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2106117
- Yang H, Ochani M, Li J et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous HMGB1. *Proc Natl Acad Sci (USA).* 2004;101:296-301.
- Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 in sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:577-584.
- Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med.* 2009;37(1):291-304.
- Yang H, Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1799(1-2):149-156.
- Kato S, Hussein MH, Kakita H, et al. Edaravone, a novel free radical scavenger, reduces high-mobility group box 1 and prolongs survival in a neonatal sepsis model. *Shock.* 2009;32(6):586-592.
- Splichalova A, Splichal I, Chmelarova P, Trebichavsky I. Alarmin HMGB1 is released in the small intestine of gnotobiotic piglets infected with enteric pathogens and its level in plasma reflects severity of sepsis. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):488-497.
- Gaïni S, Koldkjaer OG, Møller HJ, Pedersen C, Pedersen SS. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care.* 2007;11(4):R7.



Olgu Sunumu | Case Report

COVID-19 HASTASINDA AKALKÜLÖZ AKUT PANKREATİT; NADİR BİR OLGU SUNUMU

ACALCULOUS ACUTE PANCREATITIS IN COVID-19 PATIENT; A RARE CASE REPORT

Ayşe AYYILDIZ^{1*}, Ayşegül ÇINAROĞLU¹, Birgül YELKEN¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.



Öz

Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19 enfeksiyonu birincil olarak solunum sistemini etkiliyor gibi görünse de gastrointestinal sistem semptomlarının önemi ve tanınması giderek artmaktadır. Olgumuzda COVID-19 pnömonisi ile birlikte akut pankreatit bulguları ile başvuran bir hastayı sunmayı amaçladık. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olduğu bilinen 75 yaşında kadın hasta, kuşak tipi epigastrik ağrı, bulantı ve nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvurmuştur. Laboratuvar değerleri ve görüntüleme yöntemleri ile akut pankreatit tanısı konulan hasta, COVID-19 testinin pozitif çıkması ve oksijen ihtiyacı nedeniyle yoğun bakıma yatırılmıştır. Pankreatit için herhangi risk faktörü olmayan hastada COVID-19 enfeksiyonu ile korele pankreatit görülmüştür. Bu olgu, COVID-19'un yeni bir viral pankreatit etkeni olabileceği veya var olan bir pankreatitin şiddetini artırabileceği veya bunlardan bağımsız olarak otoimmüniteyi tetikleyebileceği hipotezlerini düşündürmektedir. Bu görüşü desteklemek için COVID-19 hastaları üzerinde çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Estetik kaygı, demografik veri, kontakt lens

ABSTRACT

Although COVID-19 infection, declared as a pandemic by the World Health Organization, seems to affect the primary respiratory system, the importance and recognition of gastrointestinal symptoms are gradually increasing. In our case, we aimed to present a patient who presented with signs of acute pancreatitis concurrent with COVID-19 infection. A 75-year-old female patient, known to have hypertension and coronary artery disease, was admitted to the emergency department with the complaint of generation-style epigastric pain, nausea and dyspnoea. The patient, who was diagnosed with acute pancreatitis by laboratory values and imaging methods, was taken to intensive care due to positive COVID-19 test and oxygen demand. Pancreatitis was seen with COVID-19 infection in the patient without risk factors for pancreatitis. This case suggests hypotheses that COVID-19 could be a new viral pancreatitis agent or increase the severity of an existing pancreatitis or trigger autoimmunity independent of them. numerous studies on covid-19 patients are needed to support this view.

Keywords: Aesthetic concern, demographic data, contact lens

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Ayşe Ayyıldız; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (506) 460 85 33 e-posta/e-mail: drayseayyildiz@gmail.com

Başvuru/Submitted: 03.07.2021

Kabul/Accepted: 05.11.2021

Online Yayın/Published Online: 27.02.2022

Introduction

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) which was detected for the first time in Wuhan, China in December 2019, was declared as a pandemic by World Health Organization (WHO) in March 2020. Although COVID-19 seems to mainly affect the respiratory system, its extrapulmonary symptoms are quite frequent and are not yet clear. Gastrointestinal symptoms are becoming increasingly recognized, and nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain are the major gastrointestinal symptoms associated with COVID-19.¹ Despite negative respiratory tests, the presence of viral RNA in stool samples suggests a possible fecal-oral route.² The etiopathogenesis of acute pancreatitis due to COVID-19 is uncertain and this clinical situation is mentioned in a small number of case reports.³ In a study conducted by Wang et al., found that 17% (9 patients) of 52 patients with COVID-19 pneumonia had pancreatic damage.⁴ In the published cases, there are many hypotheses that COVID-19 may be a new viral pancreatitis factor or the virus increases the severity of the existing pancreatitis.² In this case, we aimed to present a COVID-19 patient who presented with respiratory symptoms and signs of acute pancreatitis did not have known pancreatitis risk factors

Case Report

A 75-year-old female patient, with a history of hypertension and coronary artery disease, was admitted to the emergency department with the complaint of generation-style epigastric pain, nausea, and dyspnea. There was no previous history of alcohol use or a known history of gallbladder disease. She had used metoprolol and acetylsalicylic acid for 5 years. The patient's physical examination in the emergency room had abdominal distension and positive murphy findings. Oxygen therapy needed at 2 liters/minute. The patient's COVID-19 test was found to be positive. The tested laboratory plasma amylase and lipase values were measured as 1549 U/L, 1874 U/L, respectively (Figure 1).

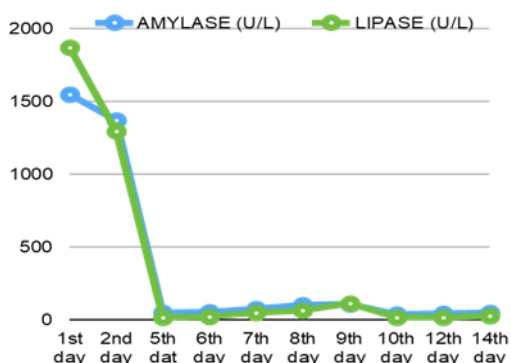


Figure 1. Amylase and lipase levels

Calcium, triglyceride, and cholesterol levels were within normal limits. All serological parameters of the patient were negative (Anti-HIV, HBs antigen, Anti-HBs antibody,

Anti-HBc antibody, Anti-CMV). In the diagnostic contrast-enhanced abdominal tomography, no pathology such as gallbladder stones that could cause acute pancreatitis was observed. It was reported as the findings were in favor of pancreatitis in the peripancreatic region and the dry area of the pancreas without dilatation in the bile ducts with normal gall bladder wall thickness (Figure 2). The Modified Glasgow Acute Pancreatitis Score was 1 point. The patient was hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of COVID-19, respiratory distress, and acute pancreatitis. Moderately severe acute pancreatitis was diagnosed according to modified Atlanta criteria. Pain palliation, fluid therapy and antibiotic therapy were administered. There was no need for oxygen on the second day of her follow-up.

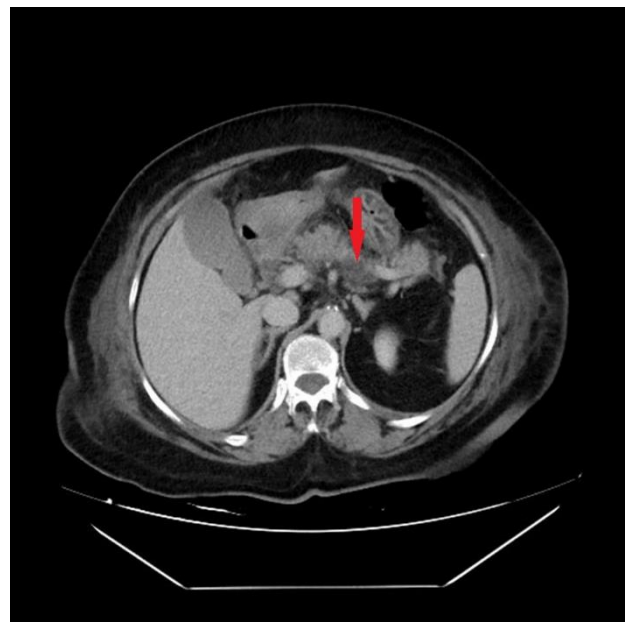


Figure 2. Contrast Enhanced CT imaging. Findings in favor of pancreatitis in peripancreatic region and pancreatic dry area without any dilatation in the biliary tract with normal gall bladder wall thickness.

Melena occurred on the 4th day of the follow-up of the patient who was followed up in the intensive care unit due to pain palliation, fluid resuscitation and antibiotic therapy. Magnetic resonance imaging was then performed, and intense edema on the head of the pancreas, necrotic foci involving more than 50% of the head and tail were observed (Figure 3). It was hypothesized that the severe edema of the pancreatic head might have been caused melena by increased pressure on a pre-existing duodenal ulcer. Endoscopy was planned to be performed under elective conditions. The patient, who was fed during intensive care follow-ups, whose melena complaints were regressed and the need for analgesic medication was decreased was transferred to the gastroenterology service. In order to write this case report, the consent of the patient was first obtained.

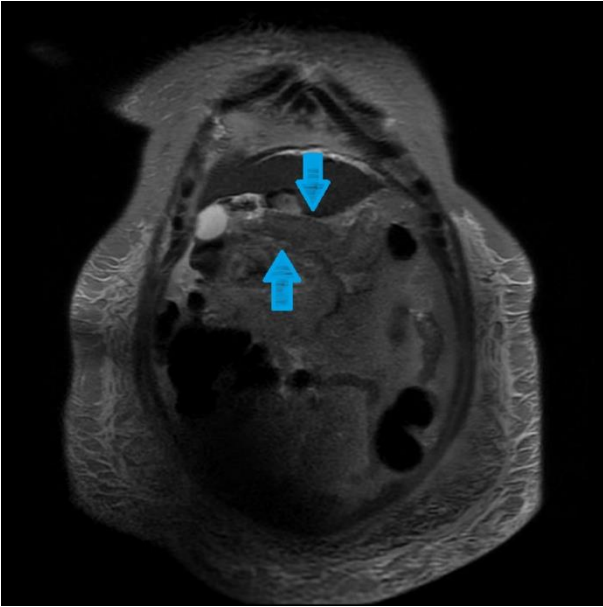


Figure 3. MRI imaging. There are widespread necrosis areas in the pancreas, which are more intense in the head of the pancreas, which do not enhance contrast, and were evaluated in favor of necrotizing pancreatitis.

Discussion

The incidence and pathogenesis of pancreatic damage in coronavirus infections is quite unclear. In a retrospective study conducted in the emergency departments of 50 hospitals in Spain, the incidence of acute pancreatitis was 0.07% in more than 63,000 patients with COVID-19 infection.⁵

In another retrospective study, 11,883 COVID-19 cases hospitalized in the USA were analyzed and acute pancreatitis was detected in 32 patients (0.27%).⁶

In 2006, Yang et al hypothesized that hyperglycemia, which developed due to the damage of the virus to pancreatic islets through ACE2 during the SARS epidemic, is an independent predictor of mortality and morbidity. they suggested that covid-induced pancreatic damage was temporary and only 2 patients developed permanent diabetes in their long-term follow-up.⁷

The most common causes of acute pancreatitis are gallstones and excessive alcohol use. Other causes may include metabolic disorders, autoimmune diseases, drugs, and toxins. Mumps, Coxsackie B, measles, Epstein-Barr and hepatitis A, B and E, human immunodeficiency virus, Cytomegalovirus, Coxsackievirus B, and Influenza A (H1N1) related viral acute pancreatitis have also been described.² Viral pancreatitis accelerates the cell death process by causing intracellular enzymes to leak because of inflammation and edema caused by direct effect of the virus on pancreatic acinar cells.² Although there was no direct evidence of viral pancreatitis in our patient, the temporal relationship with COVID-19 and the absence of another etiology suggested a viral pancreatitis induced by coronavirus.

COVID-19 uses angiotensin converting enzyme (ACE-2) receptors to enter the host cell. These receptors, which determine the severity of inflammation, are expressed in a greater number in the pancreas than in the lungs.⁸ The virus targets ACE-2, which is highly expressed in pancreatic β cells. ACE-2 expression in the pancreas during SARS-CoV-2 infection can therefore cause acute inflammation.⁴ It is thought that COVID-19-associated acute pancreatitis may develop both through direct pancreatic damage by the virus via ACE-2 receptors and through local vasculitis and microthrombosis secondary damage because of the systemic inflammatory response.⁹ In our patient, moderately severe acute pancreatitis symptoms were observed along with mild respiratory symptoms.

Diagnosis of acute pancreatitis requires at least two of the trio of characteristic findings on diagnostic imaging, abdominal pain, amylase, or lipase 3 times the upper limit of normal. Contrast-enhanced computed tomography provides over 90% sensitivity and specificity in the diagnosis of acute pancreatitis.^{4,10} In our patient, no pathology of the gall bladder was observed in the CT performed in the emergency room, and while there were minimal signs of pancreatitis in the pancreas, MRI performed on the development of melena in the intensive care unit showed that pancreatitis progressed to severe necrotizing pancreatitis within 4 days.

In the study reported by Jin et al., lipase elevation was reported in 48% of COVID-19 patients. It has been reported that none of the patients with lipase values 3 times the normal level did not meet the Atlanta criteria and although hyperlipidemia was observed, acute pancreatitis was detected less frequently.¹⁰ According to the revised Atlanta classification, acute pancreatitis is divided into two main categories: acute interstitial edematous pancreatitis and acute necrotizing pancreatitis. In this case, in COVID-19 pancreatitis, diffuse pancreatic head edema and necrosis foci occurred together in the pancreas.

Conclusion

Although acute pancreatitis is not an uncommon condition, this case report suggests the possibility of a rare and direct causal relationship between COVID-19 infection and acute pancreatitis. This case suggests that COVID-19 could be a new viral pancreatitis agent or may increase the severity of an existing pancreatitis. Numerous studies of COVID-19 patients are needed to support this view.

Compliance with Ethical Standards

Consent was obtained from the patient.

Conflict of Interest

The authors report no conflicts of interest.

Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

Financial Disclosure

None








References

1. Chiarello MM, Cariati M, Brisinda G. Assessment of severity of acute pancreatitis in a Sars-CoV-2 pandemia. *Br J Surg*. 2020;107(10):e379. doi:10.1002/bjs.11818
2. Meireles PA, Bessa F, Gaspar P, et al. Acalculous Acute Pancreatitis in a COVID-19 Patient. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(6):001710. doi:10.12890/2020_001710
3. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatology*. 2020;20(4):665-667. doi:10.1016/j.pan.2020.04.021
4. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367-370. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.055
5. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, et al. Frequency of five unusual presentations in patients with COVID-19: results of the UMC-19-S1. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e189. doi:10.1017/S0950268820001910
6. Inamdar S, Benias PC, Liu Y, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2226-2228. doi:10.1053/j.gastro.2020.08.044
7. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-628. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x
8. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128-2130. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.040
9. Dirweesh A, Li Y, Trikudanathan G, Mallery JS, Freeman ML, Amateau SK. Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1972-1974. doi:10.1053/j.gastro.2020.07.038
10. Jin DX, Yang AL, Suleiman SL, McNabb-Baltar J, Banks PA. Tu1424—Marked Serum Lipase Elevations are Associated with Longer Hospitalizations in Patients with Non-Pancreatic Hyperlipasemia. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-1033.

Derleme | Review

İNSAN ÜREME SİSTEMİNE COVID19 TEHDİDİ

COVID19 THREAT TO HUMAN REPRODUCTIVE SYSTEM

 Elif Gelenli Dolanbay^{1*},  Ayşe Yıldız¹,  Hakan Aydemir¹,  Serhat Acar¹,  Hira Ersan¹,  Yusuf Akar¹,  Ferhat Baki

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. ²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 1 Öğrencisi, İstanbul, Türkiye.



Öz

Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve eğitim, sağlık, ekonomi gibi birçok alanda büyük değişiklikler yapan Koronavirüs bütün dünyayı etkisi altına aldı. Günümüze geldiğimizde ise; Koronavirüsle yapılan mücadele kapsamında bir yandan dünya genelinde aşılama çalışmaları yapılırken, bir yandan da virüsün insan sistemleri üzerine etkileri araştırılmaya devam etmektedir. Araştırılan sistemlerden biri de üreme sistemidir. Koronavirüse reseptör görevi yapan ACE2 (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) ve TMPRSS2 (transmembran serin proteaz 2) gibi yapılara baktığımız zaman, virüsün insan üreme sistemi üzerine etkileri çok daha iyi anlaşılmaktadır.

Koronavirüsle birlikte hayatımıza giren karantina sürecinin yol açtığı stres ve belirsizliğin hem in vitro fertilizasyon çalışmalarındaki, hem de insan üreme sistemi üzerindeki etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, Koronavirüsün insan üreme sisteminde bulunan hormonların miktarını ve yoğunluğunu değiştirdiğini göstermektedir. Koronavirüsün hayatımıza getirdiği stres, virüsün vücudun farklı bölümlerini enfekte etmesi ve vücuttaki hormonların düzeyinde yaptığı değişiklikler nedeniyle koronavirüs insan üreme sisteminde bir takım potansiyel riskler oluşturmaktadır. Makalemizde de bu potansiyel riskler doğrultusunda yapılan araştırmalar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Virüsler, SARS-Cov-2, üreme sistemi, hamilelik, COVID-19 tedavisi

ABSTRACT

Coronavirus, which emerged in Wuhan, China has made major changes in many fields such as education, health, and economy, has influenced the world. When we come to present, while vaccination studies are carried out throughout the world within the scope of the fight against coronavirus, on the other hand, the effects of the virus on human systems are being investigated. One of the systems, that has been investigated, is the reproductive system.

When we look at structures such as ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) and TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) that act as receptors for the coronavirus, the effects of the virus on the human reproductive system are much better understood. The effects of the stress and uncertainty caused by the quarantine process that came into our lives with the coronavirus have been known for many years, both in in vitro fertilization studies and on the human reproductive system. Studies show that the coronavirus changes the amount and intensity of hormones in the human reproductive system. The stress that the coronavirus brings to our lives, its infection and treatment pose some potential risks for the human reproductive system. In the article, researches conducted in line with these potential risks are compiled

Keywords: Viruses, SARS-Cov-2, reproductive system, pregnancy, COVID-19 treatment

Giriş

Semptomlarını özellikle solunum yolları üzerinde gösteren Koronavirüsün vücuttaki diğer sistemleri de etkilediği düşünülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır. Bu sistemlerden biri de üreme sistemidir. Çünkü elde edilen bulgular Koronavirüsün hedef hücrelere girmek için sivri glikoproteinini kullandığını göstermektedir. Sonrasında ise konakçı hücreye giriş için virüsün ACE2'ye (anjyotensin dönüştürücü enzim 2) bağlanması gerekir.¹ İnsan germ hücreleri ve erken embriyolar yüksek seviyelerde ACE2 ekspresyonuna sahiptir. Üreme hücreleriyle ilişkili olan Koronavirüsün potansiyel bir riski vardır.²

A. COVID19 ve Erkek Üreme Sistemi Arasındaki İlişki

A.1. COVID-19, Erkek Üreme Sistemini Hangi Yollarla Etkiler?

Daha öncelardan, virüslerin testislere doğrudan enfekte ettiği bilinmektedir. Erkek üreme sistemindeki kan-testis bariyeri, virüsleri immün gözetiminden koruyabilmektedir. Buna örnek olarak kabakulak virüsü gösterilebilir. Kabakulak virüsünün testislere yüksek tropizmi söz konusudur. Vakaların %20 ila 30'unda orşit gözlenir. Ancak kabakulağın testisi etkileme mekanizması ile ilgili baktığımız makalelerde henüz net bir bilgi bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili en yaygın hipotez, testis dejenerasyonunda inflamatuvar ortam kaynaklı testis sıcaklığının artmasına sebep olmasıdır.³

ACE2'nin işlevi

ACE2'ler (anjyotensin dönüştürücü enzim-2) SARS-CoV-2'lerin hücreye girişinde çok önemli rol üstlenirler. Bu enzimler solunum sistemi, boşaltım sisteminde olduğu gibi erkek üreme sisteminde de yüksek ekspresyona sahiptir.⁴ Bu durum SARS-CoV-2'nin erkek üreme sistemine de enfekte olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan birçok çalışmada semende bu virüsün bulunmadığı belirtilse de JAMA Network Open dergisinde yayınlanan bir raporda 38 COVID-19 hastasının semen örnekleri RT-PCR (RNA'dan ters transkripsiyon yöntemiyle- polimeraz zincir reaksiyonu) analiz edilmiş, bunlardan 6 tanesinin testinin pozitif sonuçlandığı ortaya konmuştur. Bu durum, SARS-CoV-2'nin erkek üreme sistemini etkileyebileceği fikrini desteklemektedir. Ayrıca SARS-CoV-2'nin testisleri etkileyebilme ihtimali, COVID 19 enfeksiyonlu hastaların testosteron/ LH (lüteinleştirici hormon) oranının düştüğünü belirten verilerle desteklenmiştir.⁵ ACE2, renin-anjyotensin sisteminin temel bileşenlerinden biridir. COVID-19, konakçı hücrede ACE2'lerin konsantrasyonunu azaltarak bu sistemi bozar. Anjyotensin II miktarının artışı da proinflamatuvar yanıtı açar. ACE2, Ang II ve Ang 1-7 üreme sistemlerinde düzenleyici işlevleri vardır (Kadınlarda folikülojenez, oosit olgunlaşması, steroidogenez, ovulasyon ve endometriyal rejenerasyon; erkeklerde testis fonksiyonunun düzenlenmesi, sperm fonksiyonları, spermin embriyonun kalitesine katkıları gibi). Anılan bu fonksiyonlar zarar görebilirler.⁶

TMPRSS2 ve ACE2

Yapılan çalışmalar, testisteki ACE2 konsantrasyonunun, hastalığın ana hedefi olan akciğer dokusundan bile fazla olduğunu doğrulamaktadır. Bu bulgularla testisler, SARS-Cov-2 enfeksiyonuna karşı oldukça savunmasız olduğu kanıtlanmıştır. ACE2 konsantrasyonuna rağmen neden erkek üreme sisteminde enfeksiyon klinik sonuçları görülmediği sorusu merak konusudur. Yapılan yeni çalışmalara göre; enfeksiyonda ACE2 kadar TMPRSS2'ın (transmembran serin proteaz 2) da etkili olduğu belirtilmektedir. TMPRSS2, viral S proteininin hücreye füzyonunda ve işgalinde destekleyici rol alır. Dolayısıyla ACE2 ve TMPRSS2'nin ekspresyonları birlikte değerlendirilmelidir. Yani erkek üreme sisteminde ACE2 ekspresyonu oldukça yüksek TMPRSS2'nin ekspresyonu düşüktür. Koronavirüsün erkek üreme sistemine verdiği zarar daha çok ACE2 üzerinden olmaktadır.²⁸

A.2. Erkek Üreme Sistemine Etkileri

Virüslerin testisleri direkt olarak enfeksiyona uğrattığı bilinmektedir. Bu durumun sebebi, kan testis bariyerlerinin viral patojenleri kesin bir izolasyonu sağlayacak kadar koruma sağlayamamasıdır.⁸ Ayrıca yapılan çalışmalarda virüsün erkek üreme sisteminin bağımsızlığı için oldukça önemli olan bu bariyerin yapısını bozduğu da belirtilmiştir.³⁰ Yapılan bağımsız olmayan çalışmalar, ACE2 enziminin yoğunluğunun en fazla olduğu dokuların arasında testislerin de bulunduğunu ortaya koymuştur. Olgun insan testisindeki ACE2 enziminin RNA ekspresyon profilleri tek hücre çözünürlüğü çerçevesinde araştırılmış, bu enzimin yoğun bir şekilde spermatogonyumda bulunduğu, Sertoli ve Leydig hücrelerinin gelişimine katkı sağladığı ortaya konmuştur. Bu çalışmalar, SARS-CoV-2'nin erkek üreme sisteminde enfeksiyona ve fonksiyon kaybına yol açabileceğini düşündürmektedir.⁸ Yapılan çalışmalarda Koronavirüsün erkek üreme sistemine saldırısı sonucu ortaya çıkan sperm DNA (deoksiribonükleik asit) fragmentasyonu, hormon seviyelerindeki değişimlerin ve anti- sperm antikörlerinin oluşumunun erkeklerdeki kısırlığın önemli bir sebebi olduğu gösterilmiştir. Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar da enfekte erkeklerin bozulmuş bir spermatogeneze sahip olduğunu söylemesi tüm bunları destekler niteliktedir.³⁰ Jian Xu ve arkadaşları, çalışmalarında (ribonükleik asit) problemleri kullanarak testislerden sürüntü yöntemiyle örnekler almak suretiyle altı hasta üzerinde araştırma yapmış ve sonuçları SARS-CoV-2 testi negatif bulmuşlardır. Fakat bir başka çalışmada testiküler epitel ve Leydig hücrelerinde, aynı yöntemle birlikte elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmada sonuçlar bu kez SARS-CoV-2 testi pozitif çıkmıştır.⁸

Yapılan çalışma ve araştırmalarda, COVID-19 tanısı konulan ve durumları normale dönen hastalarda, spermalarında SARS-CoV-2 testi sonuçlarının hala pozitif olma durumu gözlenmiştir. Testislerdeki ductus deferens-epididim bariyerleri kanlanarak hasara uğraması, SARS-CoV-2'nin varlığı durumunda erkek üreme sistemine etki edebilir ve bu virüs erkek üreme sisteminde fazla çoğalmasa bile testislerin bu ayrıcalıklı

bağışıklığı, virüslerin devamlılığına ortam sağlayabileceği akıllara gelmektedir.⁸

Son zamanlarda Gagliardi ve diğ., yaptığı çalışma 14 yaşındaki erkek bir çocukta gözlenen orşiepididimitin, COVID-19 komplikasyonu olduğunu tahmin etmiştir.³⁰

SARS-CoV-2 ile yakın ilişkide bulunan SARS-CoV-2'un enfekte edip, ölümüne neden olduğu gözlenen 6 hastanın tamamının otopsisinde testislerin orşit olduğu ortaya çıkmıştır. Oluşan bu orşitin sadece testis yıkımına sebep olmadığı; aynı zamanda germ hücrelerinin yıkımına ve seminifer tübül nekrozuna yol açtığı da bildirilmiştir.³⁰

Bu veriler yetersiz olup COVID 19 hastalığını atlatan genç bireylerde ACE2'lerin yoğunlukla dışa vurulduğu dokular -overler ve testisler- hakkında uzun vadede ne şekilde etki ve patolojiyle karşılaşacağı bilinmemektedir.⁸

A.2.1 COVID-19 Semptomlarının Erkek Üreme Sistemine Etkileri

Bilindiği üzere ateş Covid-19 un semptomlarından bir tanesidir. Ateşin yüksek olması erkek üreme sisteminde bazı sorunlara sebep olabilir. Öyle ki testisin yeri erkeklerde üreme hücrelerinin gelişimi olabilmesi adına vücut sıcaklığından daha düşük bir sıcaklıkta muhafaza edilir. Ancak Covid sebebiyle ateş bu durumu olumsuz yönde etkileyebilir. Spermatogonezi bozabilir ve buna bağlı olarak erkek doğurganlık bozukluğunun bir komplikasyonu olabilir.³⁰ Aynı zamanda sperm hareketliliğini olumsuz etkilediği ve sperm DNA bütünlüğünü bozduğu bilinmektedir.⁹

A.3. Erkek Üreme Sistemi Hormonlarının Rolü

Kadınlara kıyasla, erkeklerde daha çok COVID-19 vakası görülmektedir. Fakat genç yaşta enfekte olan erkeklerin, olumsuz durumlara karşı güçlü bir koruyucusunun olduğu da unutulmamalıdır. Kadınlarda östrojen etkisine benzer şekilde, genç erkeklerde de testosteronun koruyucu bir anti inflamatuvar etkiye sahip olması mümkündür. Testosteronun hem hücrel hem humoral bağışıklık sistemlerinin baskılanmasıyla, anti inflamatuvar fonksiyonlara sahip olduğu dile getirilir. Aslında testosteronun da östrojene benzer şekilde NF-kB (nükleer faktör kappa B) proinflamatuvar yolunun inhibisyonu yoluyla IL-6 (interlökin 6) ve TNF-alfa (tümör nekroz faktörü alfa) seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur. Ayrıca testosteron eksikliği otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bir laboratuvar çalışmasında, influenza enfeksiyonuna sahip erkek farelerden gonadları çıkarılmıştır. Gonadları sağlam erkek farelerden daha yüksek ölüm oranlarına sahip olmuştur.¹⁰

Düşük testosteron seviyeleri, IL-6 gibi yüksek inflamatuvar belirteçlerle de ilişkilendirilir. Bu durum, pnömöni sonrası oluşan akciğer hasarı riskinin altında yatabilir. Testosteron, aromataz enzim yoluyla östrojene dönüşebilir ve bu da anti inflamatuvar bir etki yaratabilir. Birkaç çalışmada, testosteron tedavisinin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalara iyi gelebileceğini gösterilmiştir. Dişilerde, fazladan X kromozomunun bir sonucu olarak daha güçlü bağışıklık fonksiyonu olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Klinik bazı durumlarda (ölüm de dahil) enfekte olan erkeklerde LH seviyesinin normalin çok üzerinde olduğu, testosteron seviyesinin düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca Leydig hücrelerinde ACE2 ve TMPRSS bulunduğu düşünüldüğünde SARS-CoV-2'nin testosteron seviyesinde bozulmalara yol açabileceği ön görülmektedir.¹⁰

Son Koronavirüs salgınları hakkında değerlendirme yaparken bazı durumlar dikkate alınmalıdır. Örneğin erkeklerin yüksek ölüm oranı daha fazla sigara içtiklerinden olmuş olabilir ki bu da akciğer dokularının viral enfeksiyona ve diğer yaşam tarzı faktörlerine karşı savunmasızlığını arttıran ve altta yatan kardiyovasküler hastalık ve diyabet oranlarını artırır. Hem erkek hem de kadın COVID-19'lu yaşlı yetişkinlerde artan ölüm oranının, özellikle kardiyovasküler hastalıklardan ve diyabetten sebep olabileceğini kabul etmek önemlidir.¹⁰

A.4. COVID19 Stresinin Erkek Üremesine Zararı

Günlük hayatta çoğu zaman stresle karşı karşıya kalabilmekteyiz. Her ne kadar olaylar karşısında stres düzeyi ve stresten etkilenme oranı insandan insana farklılık gösterse de stres vücut düzenimizin baş düşmanlarından biridir.¹⁹ Hele karantinede kaldığımız günlerde stres katsayımız fazlasıyla artabilmektedir. İçinde bulunduğumuz belirsizlik, virüs kapma korkusu, virüsün hayatın birçok alanını bazen durma noktasına getirmesi, insanların sevdikleriyle arasına giren mesafe insanların hayatlarını daha stresli hale getirmektedir. Stres, diğer sistemleri olduğu gibi erkek üreme sistemini de olumsuz etkilemektedir. Yapılan bazı araştırmalara göre; çalıştığımız iş, yaşam biçimimiz ve çevremizin bizden beklentilerinin sperm değerlerini önemli ölçüde negatif etkileyebileceğini göstermektedir.²¹

Sperm değerleri ile stres düzeyimiz yakından ilişkilendirilmektedir. Stres, testosteron ve LH hormonlarının miktarlarını azaltıp testis çalışma düzenini bozup sperm değerlerini düşürmektedir.^{20,22} Hatta yapılan bir araştırmada tüp bebek için sperm vermeye gelen bir erkeğin hissettiği stres nedeniyle sperm sayısının %39, sperm hareketinin ise %48 bozulduğu saptanmıştır. Stres altındaki bireylerde adrenal hormonu yükselir ve testisleri besleyen damarlarda akış hızının azalmasına sebep olur ki bu durum, testosteron üretimi azaltıp sperm üretimini yavaşlatmaktadır.²²

B. Covid-19 ve Kadın Üreme Sistemi Arasındaki İlişki

B.1. COVID-19, Kadın Üreme Sistemini Hangi Yollarla Etkiler?

Bu konuyla ilgili baktığımız ilk çalışmalarda ACE2'nin kadın üreme sisteminde çok az miktarda bulunduğunu ya da hiç bulunmadığını, dolayısıyla SARS-CoV-2'nin bu sistemi etkileyemeyeceği belirtilmişti. Ancak daha güncel çalışmalara göre; ACE2 uterus, ovaryumlarda, vajinada ve plasentada yaygın olarak bulunmaktadır. Bu sebepten ötürü virüsün yalnızca temas ve damlacık yoluyla değil, cinsel yolla ve anneden çocuğa da geçebileceği düşünülmektedir.

Erkek üreme sisteminde olduğu gibi kadın üreme sisteminde de ACE2, Ang II ve Ang-(1-7) etkili rollere sahiptirler ve folikülün gelişiminde, ovulasyonda, luteal anjiyogenez ve dejenerasyonda düzenleyici rol almaktadırlar. Embriyonun gelişimi ve endometriyal dokudaki değişiklikleri de etkiler. Dolayısıyla SARS-CoV-2, kadın üreme sistemine zarar verebilir.³²⁹ Çeşitli kaynaklardan alınan verilere göre ACE2, ovaryumlarda nispeten yüksek miktarda eksprese edilmektedir. Ayrıca insan ve sıçan uteruslarında ACE2 mRNA'larına rastlanmıştır.²⁹

Ang II, oosit olgunlaşmasında, folikülün gelişiminde kolaylaştırıcı rol alır, ovaryumda etkilidir. Korpus luteumun ilerlemesinde etkilidir. Ang-(1,7), progesteronun üretilmesinde, ovulasyonda etkilidir. Oogenezde mayozun yeniden başlatılmasında da etkilidir. Bazı çalışmalar da Ang-(1,7) ile oosit olgunlaşmasının ilişkili olduğunu göstermiştir. Bütün bu etkiler göz önünde bulundurulduğunda SARS-CoV-2'nin hücre içine girişinde ACE2 reseptörünü kullandıklarını düşünürsek, olası bir üreme sistemi enfeksiyonunda çok ciddi problemler ortaya çıkabilir. Ayrıca 35 SARS-CoV-2 hastası kadının partnerlerinin de büyük kısmının enfekte olmuş bireyler olması, cinsel yolla bulaşabileceğini de düşündürmektedir.²⁹

B.2. Kadın Üreme Sistemine Etkileri

Covid-19' un erkek üreme sağlığına etkilerinin, kadın genital sistemden daha fazla olduğu yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir. Ama SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girişte anahtar konumunda olan ACE2'nin kadın genital sistemde ovaryum, uterus, vajina ve plasentada da yüksek oranda bulunması sebebiyle de kadın üreme sağlığını olumsuz etkilemektedir.²⁹ SARS-CoV-2 ve ACE2 iş birliğinin kadın üreme fonksiyonlarında infertiliteyle sonuçlanabilecek hasara, menstrüal bozulmaya ve fetal sorunlara yol açabileceği ön görülmektedir. Kadın genital sistem üzerindeki etkileri çoğunlukla teorik hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezler farklı organlar üzerinden ele alınmıştır.¹¹

Ovaryum ve gametogenez

İmmatür rat ovaryumları ile yapılan araştırmalar ACE2 enziminin ovarial stromal hücreler ile granüloza hücrelerinde ve oositlerde; antral ve preovulatar foliküllerde dışı vurulduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra Ang 1-7 ' nin; estradiol ve progesteron üretimini destekleyerek ovulasyonu düzenlediğini, oositte mayoz bölünmenin devamlılığında aktif rol oynadığını ve Ang 1-7 seviyesi ile oosit maturasyonunun insanlarda yakın ilişkili olduğunu açığa çıkaran çalışmalar da mevcuttur. Benzer olarak korpus luteum oluşumu ve devamlılığında etkin rol oynayan Anjiyotensin ve Ang 1-7 ' nin dışavurumunda oluşabilecek bir değişimin, erken gebelik döneminin olumsuz etkilenmesine de yol açabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kadın genital sisteminde ovaryumun çalışmasında sıkıntılara yol açabileceği infertilite ya da düşük ile sonuçlanabilecek şekilde oosit kalitesinde düşüşe neden olabileceği de göz ardı edilemez. Bunların yanı sıra Mohammadi ve diğ.,

COVID19'un aşırı pıhtılaşma, kan akışında durgunluk gibi sorunlar nedeniyle endotele zarar verip derin ven trombozuna da yol açabileceğini belirtmişlerdir.¹¹

Uterus

Anjiyotensin II uterus epiteli ve stromal hücrelerin proliferasyonunun artmasına sebep olup endometrial fibrozise yol açabilir. Bu durumda fibrozise sebep olan aşırı aktivitenin Ang 1-7 ile durdurulabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden Anjiyotensin II normal şartlar altında menstrüal siklus için önemliken dağılımındaki ya da reseptör miktarındaki değişim ise hiperplazik endometrium ile ilişkili disfonksiyonel uterin kanamaya sebep olabilmektedir. Henarejos-Castillo ve diğ., SARS-CoV-2 enfeksiyonu-bağlantılı endometrial ACE2, TMPRSS2 ve 4, Katepsin B ve L, FURIN, MX1 ve BSG viral gen ekspresyonlarının ölçümünü gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar sonuç olarak; viral gen ekspresyonlarının menstrüal siklusun farklı zamanlarında farklı ifadelenildiğini; yaşın ilerlemesi ile beraber ise, ACE2 gen ekspresyonunun arttığını ve bu yüzden SARS- CoV-2 enfeksiyonuna daha yatkın duruma geldiğini bildirmişlerdir.¹¹

Zona Pellusida

Zona pellusida, birçok yabancı patojen için bir güçlü bariyer olsa da SARS-CoV-2'ye karşı geçirgenliği konusunda veriler mevcut değildir. Ama geçmişte yapılan araştırmalarda zona pellusidanın bazı viral ajanlara karşı bariyer oluşturmadığı görülmüştür. Bu durum, embriyoların yüksek miktarda ACE2 eksprese ettiği bilgisiyle çok daha tehlikeli bir hale gelmektedir. Farklı araştırmacılar tarafından ortaya konan çalışmalar ışığında servikal ve vajinal sürüntü ve sıvılarda SARS-CoV-2 bulgusuna rastlanmamıştır.¹¹

B.3. Kadın Üreme Sistemi Hormonlarının Rolü

Cinsiyet hormonları inflamasyon tepkisini hafifletebilir ve COVID-19 hastaları için terapötik potansiyel sağlayabilir.¹⁰

SARS-CoV-2 hücreye ACE2 reseptörü ile giriş yapıp ACE2 seviyelerinin down- regülasyonuna yol açmaktadır.¹⁰

Bağışıklık düzenleyici genlerin çoğunluğu X kromozomu tarafından kodlanır ve bu da kadınlarda genellikle daha güçlü bir bağışıklık tepkisine yol açmaktadır. Fakat inflamasyondaki bu cinsiyet farkının çoğunlukla cinsiyet hormonları tarafından yönlendirildiği varsayılmaktadır.¹⁰

Östrojen, bağışıklık sisteminin modüle edilmesinde karmaşık bir role sahiptir. Menopoz öncesi kadınlarda normal fizyolojik seviyelerde anti inflamatuar etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Progesteron da anti-inflamatuar yanıtları desteklemektedir. Steroid reseptörünün progesteron tarafından aktivasyonu immün yanıtların hafiflemesinde etkili olabilir. Son veriler, Sigma reseptörünün modülasyon yoluyla SARS-CoV-2 üzerinde doğrudan antiviral aktivitesi olabileceğini göstermektedir.¹²

Çoğu sitokin, IL-6, IL-8, TNF-a, östrojenin luteal faz dozajları tarafından inhibe edilirken; düşük östradiol seviyeleri inflamatuar mediyatörleri artırabilir. Bu da

preinflatuar durumları açıklayabilir. Menopoz sonrası kadınların, IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi sitokinlerin daha yüksek seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, hormon replasman tedavisi, özellikle östrojen içeren tiplerin kullanılmasıyla bu seviyeler premenopozal seviyelere düşürülmektedir.¹⁰

HIV'li (insan bağışıklık yetmezliği virüsü) hastalarda, östrojen içeren doğum kontrolleriyle bu virüse karşı hücresele bağışıklığın arttığı gözlemlenmiştir. Yüksek düzeyde östrojen alan bir dişi farede, influenza enfeksiyonu sonrası hayatta kalma oranının arttığı ve akciğerde sitokin üretiminin düşük olduğu dile getirilmiştir.¹⁰

Benzer şekilde, aktifleştirilmiş östrojen reseptörünün, özellikle östrojen reseptör-alfa'nın, lenfosit, makrofaj, nötrofil gibi bağışıklık hücreleri yoluyla NF-kB aracılı inflamasyon yanıtını ve sitokin üretimini inhibe ettiği bulunmuştur.¹⁰

Östrojenin koronavirüse karşı anti inflammatuar etkisi çeşitli hayvan çalışmaları ile desteklenebilir.¹⁰ Östrojenin dişi fareleri Sars-CoV-2'dan korumak için önemli bir görevi olduğu belirtilmiştir.¹² SARS-CoV enfeksiyonundan sonra, erkek farelerin akciğerlerinde aynı yaşlardaki dişi farelere göre daha fazla viral titrelere, daha fazla pulmoner vasküler geçirgenliğine ve daha fazla inflammatuar monosit ve makrofajlara sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Östrojen blokeri yüzünden östrojeni biten, SARS-CoV'a sahip dişi fareler daha kötü bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. COVID-19'lu hastalar, lenfopeniye sahip olsa da (östrojenin anti inflammatuar etkisine dair şüpheye sebep olabilir) bu bulguların, T veya B lenfosit etkisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.¹⁰

B.4. COVID19 Stresinin Kadın Üreme Sistemine Zararı

Stres erkek üreme sistemini olumsuz etkilediği gibi; dişi üreme sistemini ve gebeliği de oldukça olumsuz etkileyebilmektedir. Adet periyodunun hafiflemesine, nadir olarak devam etmesine, hatta tamamen kesilmesine bile yol açabilmektedir.²¹

Menstrüyel döngü hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir. Stres düzeyinin artması kortizol salgılanmasını arttırmaktadır.²⁰ Bu durum hipotalamik hormonların salgılanmasını engelleyip oositte östrojen düzeyini azaltmaktadır. Yapılan araştırmalar da stresli kadınlarda bu hormonların düzeylerinin oldukça düştüğünü göstermiştir.²²

Stres artışı aynı zamanda gebeliği de etkilemektedir. Stres durumunda yüksek miktarda salgılanan kortizol hormonu gebelik oranlarını önemli düzeyde azaltmakta ve düşüğe bile sebep olabilmektedir.²² Hatta bir araştırmaya göre haftada 32 saatten çok çalışan kadınların 32 saatten az çalışan kadınlara oranla daha az gebe kaldıkları saptanmıştır. Her ne kadar karantina yüzünden daha stresli zamanlar yaşasak da bazı infertil eşlerin karantina sebebiyle birbirine daha fazla zaman ayırdığı ve stresin iş hayatına oranla azalması nedeniyle gebe kalma oranlarının da yükseldiği gözlenmiştir. Bu gibi durumlar stresin azalmasının üreme fonksiyonlarını olumlu şekilde etkilediğini kanıtlamaktadır.

Stresle başa çıkmak için profesyonel destek alınabilir, yoga meditasyon sağlıklı beslenme veya yürüyüş yapılabilir. Bazı durumlarda hormon takviyesi de alınabilir.²³

B.6. Gebelik

Covid-19 un DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından pandemi olarak kabul edilmesiyle beraber gebe kadınlar mercek altında tutulan bir kesim olmuştur. Bunun üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda geçmişteki salgınlar da göz önünde tutulmaktadır çünkü influenza üzerine yapılan geçmişteki çalışmalar bizlere hamile kadınlarda, hamile olmayan kadınlara göre daha yüksek bir mortalite oranını göstermektedir.²⁴

Erken doğum

Geçmiş yıllarda yaşanan koronavirüs salgınları da (SARS-CoV) ve (MERS-CoV) göstermektedir ki endotrakeal ihtiyaçlar da dahil olumsuz sonuçlar hamile kadınları daha çok etkilemektedir.¹⁸ Buna bağlı olarak da üzerinde durulan konulardan bir tanesi de erken doğumdur. Bazı çalışmalar erken doğum oranlarının yüksek olduğunu bildirmesine rağmen, hiçbirinde karşılaştırma yapma adına gerekli popülasyon yoktu. Erken doğum sebeplerine bakıldığında ise hepsi annenin durumunun kötüleşmesinden kaynaklı yani iyatrojenikti. Bunun aksine İrlanda ve Danimarka'dan gelen veriler neticesinde nüfus bazında erken doğumlarda düşüş gözlenmiştir.¹⁹ Çin'den elde edilen verilere göre 9 kadından 4'ünde 36 haftadan erken olmak kaydıyla erken doğum gözlenmiştir.^{25, 26} Yine Khan ve diğ., 9 çalışmadaki toplam 101 gebe kadının verilerini değerlendirmişler ve %30.4 oranında erken doğum verisine ulaşmışlardır.²⁷ Yani kesin bir netice bulunmamaktadır.

Emzirme ile bulaş

Şu an için emzirme ile bulaş kesin değildir. SARS-CoV-2 pozitif annelerin anne sütü testleri yapılan bir çalışmada negatif çıkmıştır ve bunun aksi örneği de yani anne sütünün pozitif çıktığı örnekler de olmuştur.¹³ DSÖ, COVID-19 olan anneler, gerekli önlemleri aldıkları sürece bebeklerini emzirebileceğini belirtmiştir.¹⁴

Bulaş olasılığı

Yapılan bir çalışma sonucunda annesi COVID-19 olan 32 haftalık yeni doğmuş bir bebekten alınan sürüntü örneklerinin negatif olduğunu ancak amniyotik sıvının SARS-CoV-2 RT-PCR için pozitif olduğunu gösterdi. Buna karşılık 34 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Bu da 34 hafta altında bebeklerin daha sürfaktan gelişimlerini tamamlayamadıklarından dolayı sürfaktan eksikliğine bağlı olarak fetal maruziyette olabileceğini akıllara getirmektedir.¹⁵

Gebelik ve semptom gösterme üzerine

Gebe kadınlarda Koronavirüsün etkileri ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç duyulsa da bu bağlamda geçmiş

salgınların da etkilerini incelemek gerekiyor. Örneğin Kasım 2002'de ortaya çıkıp 2003 yılının temmuz ayına kadar 774 kişinin hayatını kaybetmesine sebep olan SARS- CoV salgınında 12 gebe kadının 3'ü hayatını kaybetmiş ve hamile kadınların klinik durumları hamile olmayanlara göre çok daha ağır olmuştur. Yine 2012 yılında ortaya çıkan MERS- CoV salgınında gebe kadınlarla ilgili erken doğum, anne ölümü, perinetal ölüm gibi olumsuz klinik sonuçlar bildirilmiştir.²⁹ New York ve Londra 'dan elde edilen bazı verilere göre gebe olan pozitif kadınların %88 'in asemptomatik olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde gebe kadınlarla yapılan bazı çalışmalarda da bu durum gözlenmiştir.^{13, 17} Bununla birlikte gebe olan ve olmayan enfekte hastaların benzer semptomlar gösterdiği gözlenmiştir.¹⁶ Çin'deki Zhongnan Hastanesinden alınan klinik bulgulara göre hipertansiyon, solunum, kardiyovasküler alanlarda hiçbir kronik rahatsızlığı bulunmayan gebe kadınlarında birtakım olumsuz sonuçlar oluşmuştur. Örneğin 9 kadından 8'inin göğüs tomografisinde olumsuz sonuçlar elde edilmiştir.²⁰

COVID19 ve yenidoğan

Yenidoğan sonuçlarını bildiren çalışmaların çoğunda, SARS- CoV- 2 pozitif annelerden doğan yenidoğanlarda hiçbir ciddi olumsuz sonuç gözlenmemiştir. COVID 19 olan ve olmayan gebeler karşılaştırıldığı zaman olumsuz neonatal sonuç oranlarında dikkat çeken bir fark olmamıştır. SARS-CoV-2 için yapılan bazı çalışmalarda yeni doğanlar pozitif gözlenmiştir, sonuçta üç çalışmada da pozitif vaka tespit edilmiştir. Pozitif vakalar ise büyük ölçüde asemptomatik veya hafif semptomlu olarak gözlenmiştir.¹³ Bu verilere karşın Zhu ve diğ., aktardığı klinik bulgulara göre 10 yenidoğanda nefes darlığı görüldüğü, ayrıca 2'sinde ateşlenme ve 1'inde hızlı kalp atışı gözlenmiştir. Bebeklerin 4'ünde de mide kanaması, şişkinlik, beslenme intoleransı ve sütün reddi gibi olumsuz gastrointestinal veriler elde edilmiştir.²⁶

COVID19 ve dikey iletim

Gebelerde en çok merak edilen sorulardan biri de enfekte annenin bebeğine de virüsü bulaştırıp bulaştırmayacağıydı. IgG pasif olarak anneden bebeğe geçebilse de IgM moleküler olarak daha ağır olduğu için plasentayı geçemediğinden COVID-19 'un dikey bulaşabileceğini düşündürmesine rağmen; raporları tutulan tüm bebekler negatif çıkmıştır.¹⁹ Bu durum bizi şaşırtmamıştır zira; SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında da anneden bebeğe dikey iletim gözlenmemiştir. Yine de ACE2 reseptörünün plasenta ve uterusu eksprese edildiği bilindiğinden; SARS-CoV-2'nin anne ve fetus arasında dikey transfer riskinin olduğu düşünülmektedir. Ancak, COVID19'dan etkilenen annelerin yenidoğan-larının çoğu negatif olarak test edildiğinden, yayınlanan verilerin çoğu bu düşünceyi desteklememektedir. Birkaç çalışma, SARS- CoV-2'nin anneden yenidoğanlara dikey transferini bildirmiştir.³⁰ Gebe COVID-19 hastalarının plasentasında SARS-CoV-2 RNA'yı, S ve N proteinlerinin varlığını bularak dikey geçişin var olabileceğini göstermiştir.¹⁸

Sonuç

Bir yıldan fazla süredir hayatımızda olan Koronavirüsün insan üreme sistemine etkileri konusunda yapılan çalışmaları derledik ve birçok olumsuz etkiyle karşılaştık. Tüm bu araştırmalarda özellikle karşıt sonuçlar konusunda fikir birliği sağlanması için daha büyük popülasyonlarda ve daha hassas deneyler yapılmalıdır. Pandemi koşullarında da insanların çocuk sahibi olmaya devam ettiği göz önüne alındığında; bu konudaki eksik noktaların bir an önce tamamlanması gerekmektedir. Ayrıca virüsler ve insan üreme sistemi konusunda yapılan çalışmalar doğan bebekler konusunda yani gelecek neslin sağlığı bakımından oldukça önemlidir. Daha önce virüs ve insan üreme sistemi konularındaki çalışmalar günümüze ışık tuttuğuna göre bugün yapılan çalışmalar da ilerisi için bize kaynak olacaktır.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmanın bilimsel amaçla yayınlanabilmesine dair etik onam alınması gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

EGD: Fikir, tasarım, denetleme, literatür tarama, analiz ve yorum, çalışmanın yazımı, eleştirel inceleme; AY: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; HA: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; SA: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; YSA: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; HE: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; FB: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı

Finansal Destek

Bu çalışma hiçbir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
- Adiga SK, Tholeti P, Uppangala S, Kalthur G, Gualtieri R, Talevi R. Fertility preservation during the COVID-19 pandemic: mitigating the viral contamination risk to reproductive cells in cryostorage. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(6):991-997. doi:10.1016/j.rbmo.2020.09.013
- Kharbach Y, Khallouk A. Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? *Asian J Urol*. 2021;8(3):324-326. doi:10.1016/j.ajur.2020.06.005
- Sun J. The hypothesis that SARS-CoV-2 affects male reproductive ability by regulating autophagy. *Med Hypotheses*. 2020;143:110083. doi:10.1016/j.mehy.2020.110083
- Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021;9(1):48-52. doi:10.1111/andr.12859

6. Madjunkov M, Dviri M, Librach C. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):140. doi:10.1186/s13048-020-00737-1
7. Akhigbe RE, Hamed MA. Possible links between COVID-19 and male fertility. *Asian Pac J Reprod.* 2020;9:211-214. doi:10.4103/2305-0500.294662
8. Yurt A, Saygın M. Corona Virus (Covid-19) ve Üreme Sistemi ilişkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020;11(3):363-368.
9. Hamdi S, Bendayan M, Huyghe E, et al. COVID-19 and andrology: Recommendations of the French-speaking society of andrology (Société d'Andrologie de langue Française SALF). *Basic Clin Androl.* 2020;30:10. doi:10.1186/s12610-020-00106-4
10. Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E, Algburi AMA, Baillargeon J. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1710-174. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.013
11. Seymen C. M. COVID-19 Pandemisinin Kadın Fertilitesi Üzerine Etkileri. *Gazi sağlık bilim. derg.* 2020;5(3):1-7.
12. Cattrini C, Bersanelli M, Latocca MM, Conte B, Vallome G, Boccardo F. Sex Hormones and Hormone Therapy during COVID-19 Pandemic: Implications for Patients with Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2325. doi:10.3390/cancers12082325
13. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-318. doi:10.1152/physrev.00024.2020
14. Williams J, Namazova-Baranova L, Weber M, et al. The Importance of Continuing Breastfeeding during Coronavirus Disease-2019: In Support of the World Health Organization Statement on Breastfeeding during the Pandemic. *J Pediatr.* 2020;223:234-236. doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.009
15. Palalioglu RM, Mahammadaliyeva A, Erbiyik HI, Muhcu M. COVID-19 in third trimester may not be as scary as you think, it can be innocent: Evaluating vertical transmission from a COVID-19 positive asymptomatic pregnant woman with early membrane rupture. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(2):838-842. doi:10.1111/jog.14584
16. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-531. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.021
17. Schwartz DA. The Effects of Pregnancy on Women With COVID-19: Maternal and Infant Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2042-2044. doi:10.1093/cid/ciaa559
18. Ali A, Rashid Z, Zhou J, Zubair Yousaf M, et al. Evaluating antibody response pattern in asymptomatic virus infected pregnant females: Human well-being study. *J King Saud Univ Sci.* 2021;33(1):101255. doi:10.1016/j.jksus.2020.101255.
19. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *Excli J.* 2017;16:1057-1072. doi:10.17179/excli2017-480
20. Aktan G, Doğru-Abbasoğlu S, Küçükgergin C, Kadioğlu A, Özdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril.* 2013;99(5):1211-1215. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.11.045
21. Sezgin H, Hocaoğlu Ç. İnfertilitenin Psikiyatrik Yönü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2014;6(2):165-184. doi:10.5455/cap.20131001091415
22. Erdemir F, Atılğan D. Mesleklerin Üreme ve Cinsel Sağlığa Olan Etkileri. İçinde: Çayan S, Ayyıldız A, Yaman Ö ve ark, ed. *Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları.* 1. Baskı. İstanbul: Ayrıntı Basımevi; 2010:93-126.
23. Atasever İ, Çelik AS. Prenatal stresin ana-çocuk sağlığı üzerine etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2018;21(1):60-68.
24. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(7):799-805. doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA
25. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
26. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60. doi:10.21037/tp.2020.02.06
27. MMA Khan, MN Khan, MG Mustagir, J Rana, MR Haque, MM Rahman. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *MedRxiv.* doi:10.1101/2020.03.31.20049304
28. Groner MF, de Carvalho RC, Camillo J, Ferreira PRA, Fraietta R. Effects of Covid-19 on male reproductive system. *Int Braz J Urol.* 2021;47(1):185-190. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.99.04
29. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):367-373. doi:10.1093/molehr/gaaa030
30. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia.* 2021;53(1):e13883. doi:10.1111/and.13883