

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 12

Sayı / Issue: 1

Mart / March: 2022



Dergimizin değerli okuyucuları,

Yeni bir sayımızla daha birlikteyiz. Pandeminin hızını kaybetmeye başladığı bu günlerde tüm yazar ve okuyucu ailemize keyifli okumalar ve iyi çalışmalar diliyorum.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Editör

EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Oğuz KARABAY

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

EDİTÖR YARDIMCILARI
Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR
Prof. Dr. Alptekin YASİM
Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Prof. Dr. Gamze ÇAN
Prof. Dr. Galip EKUKLU
Prof. Dr. Ufuk BERBEROĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Elif KÖSE
Uzm. Dr. Fulya Aktan KİBAR
Uzm. Dr. Neşe AŞICI
Uzm. Dr. Abdülkadir AYDIN
Arş. Gör. Özgür SANCAR
Arş. Gör. Mine KESKİN
Arş. Gör. Gökhan OTURAK
Arş. Gör. Hilal KARAHAN

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

İNGİLİZCE EDİTÖRÜ
Uzm. Dr. Mustafa Baran İNCİ

KAPAK TASARIM DİZGİ
Öğr. Gör. Selçuk SELANİK

SEKRETERYA
Arş. Gör. Mine KESKİN

YAZIŞMA ADRESİ
Sakarya Tıp Dergisi
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan - SAKARYA
Tel : 0 (264) 0 264 295 3134
Faks : 0 (264) 295 66 29
e-posta : hcekerbicer@gmail.com.tr

YAYINCI
Sakarya Üniversitesi
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Abdurrahim Çolak	Erzurum	İbrahim İkizceli	İstanbul
Abdurrahman Oğuzhan	Kayseri	İbrahim Kara	Sakarya
Ahmet Güzel	Samsun	İbrahim Keles	İstanbul
Ali Fuat Erdem	Sakarya	İbrahim Tekelioglu	Sakarya
Ali Mert	İstanbul	Kazim Karaaslan	İstanbul
Ali Özer	Malatya	Leman Yel	USA
Ali Savaş Çilli	Sakarya	Mehmet Bülent Vatan	Sakarya
Ali Yıldırım	Sivas	Mehmet Emin Büyükokuroglu	Sakarya
Alper Çelik	İstanbul	Mehmet Emin Özdoğan	Ankara
Alptekin Yasim	K.Maraş	Mehmet Güven	Sakarya
Arda Isik	Erzincan	Mehmet Halit Yilmaz	İstanbul
Atilla Akbay	Ankara	Mehmet Koçak	USA
Aydin Tunçkale	İstanbul	Mehmet Zileli	İzmir
Aysen Yücel	İstanbul	Merih Birlik	İzmir
Behçet Al	Gaziantep	Mesut Erbas	Çanakkale
Bulent Özgönel	USA	Metin Ingeç	Erzurum
Cem Akın	USA	Muhsin Akbaba	Adana
Cengiz Isik	Bolu	Murat Aral	K.Maraş
Davut Ceylan	Sakarya	Murat Elevli	İstanbul
Doğan Atılgan	Tokat	Mustafa Altindis	Sakarya
Elvan Şahin	Sakarya	Mustafa Çelik	K.Maraş
Erdal Uysal	Gaziantep	Mustafa Tarik Agaç	Sakarya
Ersan Tatli	Sakarya	Namık Özkan	Denizli
Ertan Ural	Kocaeli	Nihat Uluocak	Tokat
Eyüp Murat Yılmaz	Aydın	Oguz Karabay	Sakarya
Fahrettin Yılmaz	İstanbul	Özlem Güneysel	İstanbul
Fatih Altıntoprak	Sakarya	Öznur Küçük	İstanbul
Fatih Meteroğlu	Diyarbakir	Pervin Iseri	Kocaeli
Fatih Özkan	Samsun	Recep Demir	Erzurum
Feryal Çam Çelikel	İstanbul	Resul Yılmaz	Tokat
Fikret Ezberci	İstanbul	Samad Shams Vahdati	İran
Galip Ekuklu	Edirne	Selçuk Özden	Sakarya
Gökhan Özyigit	Ankara	Serap Günes Bilgili	Van
Gülsüm Semiha Kurt	Tokat	Serhan Cevrioglu	Sakarya
Gürkan Kıran	İstanbul	Serhat Çelikel	İstanbul
Gürsoy Alagöz	Sakarya	Seyfi Emir	Tekirdağ
Habip Almis	Adıyaman	Süreyya Savaşan	USA
Hacı Ömer Ateş	Tokat	Taner Kale	K.Maraş
Hakan Ak	Yozgat	Tayfun Şahinkanat	K.Maraş
Hakan Aytan	Mersin	Turan Yıldiz	Sakarya
Hakan Oguztürk	Malatya	Ufuk Berberoğlu	Uşak
Hakan Sarman	Bolu	Umut Tuncel	Samsun
Harika Çelebi	Ankara	Yahya Çelik	Edirne
Hasan Hüseyin Eker	İstanbul	Yasemin Gündüz	Sakarya
Hayrullah Yazar	Yozgat	Yavuz Sanisoğlu	Ankara
Helin Deniz Demir	Tokat	Yener Aydın	Erzurum
Hüseyin Gündüz	Sakarya	Yusuf Yürümez	Sakarya
Hüseyin Şener Barut	Tokat	Zafer Yüksel	K.Maraş
Işıl Babunoğlu	İstanbul	Zehra Kurdoğlu	Van
İbrahim Hakan Bucak	Adıyaman		

GENEL BİLGİLER

Sakarya Tıp Dergisi, Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Algoloji, Anatomi, Anezezi ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fizyoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Halk Sağlığı, Hava ve Uzun Hekimliği, Hematoloji, Histoloji ve Tıbbi Embriyoloji, İç Hastalıklar, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Nükleer Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Mikrobiyoloji, Patoloji, Üroloji Anabilim Dallarına ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yan dallarıyla ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayrı-ayrı tani, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru-cevaplar ve tip gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, Ulusal ve Uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir. 06/07/2019 tarihinden itibaren Diş Hekimliği, Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Yönetimi Bilim Dallarından gönderilen çalışmalar koruyucu hekimlik konularını içlemek kaydıyla kabul edilecektir.

Dergi yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayımlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercihi sebebdir. Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru <http://dergipark.gov.tr/smj> adresinden yapılabilir. Geçmiş sayılarda yayımlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

Bilimsel Politikalar ve Etik Sorumluluklar: Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılımı esastır. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayının ortamında yayınlanmadığına emin olunmalıdır. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir. Klinik araştırmaların protokolü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeleri Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. (Etik kurul tarih ve protokol numarası) Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmesi onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurullarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Değerlendirme Süreci:

Dergide gönderilen yazıların değerlendirilmesi üç aşamada yapılmaktadır. Birinci aşamada makaleler dergi standartları açısından incelenir, yazım kurallarına uymayan makaleler reddedilir. Makale yazım kurallarına göre düzenlendikten sonra aynı isimle yeniden dergide yayınlanabilir. İkinci aşamada makaleyi editör kurulu tarafından içerik ve yöntem açısından değerlendirilerek alınır. İlk iki aşamayı tamamlayan makaleler üçüncü aşamaya geçerek incelenmesi için hakemlere gönderilir.

Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvuru; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksiklikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minor revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerektiği ya da ret kararı çıkarılır. Dergide yayınlanmasına karar verilen makale basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı:

1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazarlar, <http://dergipark.gov.tr/smj> internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup (slak kalemle ve slak imzalı olacak şekilde) yazılarına imzalanmış), DergiPark sistemi üzerinden gönderilmelidir.

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilk isim oldukları yazılarda bir çalışmaları yayımlanacaktır.
- SCI, SCIE, SCOPUS, ESCI veya A&HCI'de
- indekslenen dergilerde yayımlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayımlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editörüne Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hckerbicer@gmail.com adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alındığının belgelenmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

Yazım Hazırlanması

- Derleme türündeki bilimsel çalışmalar için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgusunumları için yazar sayısı altıyı geçmemelidir.
- Yazılar çift satır aralıklı ve 10 punto olarak, her sayfanın ilk yanında ve alt ve üst kısmında 2.5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial olmalıdır.
- Yazılar Microsoft Word formatında olmalıdır. (Tablolar dahil olacak şekilde)
- Kısalmalar, özet ve ana metinde kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmesi ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Küçük harflerle yapılan kısaltmalarda getirilen eklere kelimenin okunuşu esas alınır: cmyi, kgdan, mmden, kr.un. Büyük harflerle yapılan kısaltmalarda getirilen eklere ise kısaltmanın son harfinin okunuşu esas alınır: BDT'ye, TDK'den, THY'de, TRT'den, TL'nin vb. Ancak kısaltması büyük harflerle yapıldığı hâlde bir kelime gibi okunan kısaltmalarda getirilen eklere kısaltmanın okunuşu esas alınır: ASELSAN'da, BOTAŞ'ın, NATO'dan, UNESCO'ya vb.
- Editöre sunum sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Editöre sunum sayfasında gönderilen çalışmanın kategorisi, eş zamanlı olarak başka bir dergide gönderilmemiş olduğu, daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olduğu, varsa çalışmaya maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ile varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
- Kapak sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Kapak sayfasında başlık basiti ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Başlık 60 karakterden daha uzun
- olduğu takdirde İngilizce ve Türkçe kısa başlık da kapak sayfasına eklenmelidir. Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, ORCID numaraları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadın sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

İstatistik Bilgi Notu

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriyeye erişilebilecek bilgileri bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yönteme dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yönteme dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalamaya ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112.2 yerine: 112,20 veya 112,21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir (p<0.05 yerine tam değer p=0,001). Tam sayı dışındaki gösterimler virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerin sunulması, p değerlerinin sunumunda p<0,05 veya p>0,05 yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değer binde birden küçük olması durumunda p<0,001 biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

Yazım Bölümleri

- Çalışmanın gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla, Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler, çalışmanın ana metni, kaynaklar, her sayfaya bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (arab) alt yazıları şeklinde olmalıdır. Tablolar kaynaklardan sonra, her sayfaya bir tablo olmak üzere çalışmanın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak çalışmaya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.

Araştırma Makalesi:

Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler çalışmanın başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler Amaç (Objective), Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction): Giriş bölümünün son paragrafında çalışmanın amacını bildiren bir cümle yer almalıdır.

Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods): Araştırmanın tipi, etik hususlar (etik onayının alındığı kurum, tarih ve no), kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

Bulgular (Results) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

Makalenin son sayfasında etik onayının alındığı kurum, tarih ve no ayrıca belirtilmelidir.

Olgu Sunumu/Serisi:

Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler makalenin başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler tek paragrafık olmalıdır. (100-150 kelime olmalıdır.)

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction)

Olgu Sunumu (Case Report) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

*Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

Derleme:

Öz (Abstract): Derleme özetleri kısa ve tek paragrafık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

Editöre Mektup:

Mektuplar, kaynaklar hariç 500 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özet gerek yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlanmamalıdır. Bir mektup en fazla 4 yazar tarafından yazılabilir. Editöre mektuplar hakem değerlendirme sürecine alınmaz, ancak editör tarafından gerekli durumlarda yazarlardan mektuba cevap vermeleri istenebilir.

Anahtar Kelimeler

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MeSH)"e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/ MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimlerimeli.com).

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Öst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.
- Kaynak yazıları için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanmasa kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almamalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da
- 10 ile sınırlanması özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve notalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar) ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek: Dilek O, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Şahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105:369-372.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar) ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baslık olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfa lar belirtilmelidir.

Örnek:

- Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için;
- Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.
- Türkçe kitaplar için; Gökçe Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum.
- 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s.265- 276.
- On-line yayımlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlemin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazımın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

Çıkar İlişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır.

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak isim geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır. Yayımlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Tüm yazarlarca imzalanmış "Telif Hakkı Formu" (mavi kalemle ve slak imzalı olacak şekilde)
- Etik kurul onayının PDF veya JPEG formatındaki görüntüsü(Olgu sunumu- serisi ve derleme yazıları için gerekli değildir).
- Editöre Sunum Sayfası
- Kapak Sayfası
- Yazım Bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlık
- Öz (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar sözcükler (en az3 ve en fazla 6Türkçe ve İngilizce)
- Uygun bölümlere ayrılmış ana metin
- Çalışmanın yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Öst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
- Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri(çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin(bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.

Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.

General Information:

Sakarya Medical Journal is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals.

The manuscripts may be related to Emergency Medicine, Forensic Medicine, Family Medicine, Algology, Anatomy, Anesthesiology and Reanimation, Neurosurgery, Pediatrics, Dermatology, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Physiology, General Surgery, Thoracic Surgery, Pulmonary Medicine, Ophthalmology, Public Health, Aviation and Space Medicine, Hematology, Histology and Medical Embryology, Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology.

Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Neurology, Nuclear Medicine, Orthopedics and Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery, Radiation Oncology, Radiology, Psychiatry, Sports Medicine, Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine, Medical Biochemistry, Medical Ecology and Hydroclimatology, Medical Pharmacology, Medical Genetics, Medical Microbiology, Pathology, Urology disciplines and the subdisciplines of all the above mentioned disciplines. The studies related to the disciplines of Dentistry, Nutrition and Dietetics, Health Care Management will be accepted only if they are related to the Preventive Medicine topics.

The journal is published four times in a year and in March, June, September and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but English manuscripts are preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: <http://dergipark.gov.tr/smj> Past issues of the journal are also available at this website.

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for the manuscript. All the authors must actively participate in the study. The author(s) guarantee(s) that the manuscript itself or any substantially similar content of the manuscript has not been published or is being considered for publication elsewhere. If the manuscript had been presented in a meeting before; the name, date and the province of the meeting should be noted.

The protocol of the clinical investigations must be approved by the appropriate ethical committee of the related institution. All manuscripts dealing with human subjects must contain, in the Materials and Methods section, a statement indicating that a study has been approved by the committee or there should be a statement that the research was performed following the Declaration of Helsinki principles (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). In research work which includes humans,

informed consent must be obtained prior to the study and this should be stated in the text. All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Review Process:

The evaluation of the articles submitted to the journal is done in three stages. In the first stage, articles are assessed in terms of the journal publication standards and the articles that do not comply with the writing rules of journal are rejected. After the article is edited according to writing rules of journal, it can be uploaded to the journal with the same name again. In the second stage, the article is evaluated by the editorial board in terms of content and method. The articles that complete the first two stages are sent to the journal referees for the peer review process. If needed, some questions can be asked to the authors to answer; or some defaults may have to be corrected by the authors. The result can be acceptance, minor revision, major revision, rejection in the current form, or rejection. Accepted manuscripts are forwarded for publication; in this stage, all information and data are checked and controlled properly; the proof of the article to be published by the journal are forwarded to the writers for proof reading and corrections.

Copyright Statement:

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (with a blue pen and wet signature by all authors) that is available in <http://dergipark.gov.tr/smj> and send it through the DergiPark website.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted.
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study.
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Sakarya Medical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCl. (Information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page and e-mail to heckerbicer@gmail.com).
- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies. Manuscript Preparation
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentation should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, ORCID number and e-mail address.

Statistical Note:

- The statistical method that used should be stated in detail that a knowledgeable reader can confirm the reported results.
- Statistical terms, abbreviations and symbols must be defined. The computer program and statistical method that used should be described completely.
- References to the study design and statistical method should be indicated if possible.
- In the presentation of the results, especially when giving the average and the percentage, 2 digits should be used after the comma in the display of the decimal places (instead of 112.2, such as 112.20 or 112.21).
- The values of p, t and z are exceptions and 3 digits should be given after the comma (instead of $p < 0.05$, exact value like $p = 0.001$).
- Two digits after comma in non-integer representations, three digits after comma in the presentation of statistical values (p, t, z, F, chi-square) and in the presentation of p values, it is necessary to show the exact p value with the test statistic instead of $p < 0.05$ or $p > 0.05$ (if this value is less than one thousandth, like $p < 0.001$ format).

Article Sections:

- The text file should include the title, keywords and abstract both in Turkish and English, the text of the article, references, tables (only one table for one page) and figure legends (if any), respectively.
- Within the text file, the names of the authors, any information about the institutions, the figures and images (jpeg or gif) should be excluded.

Original Research Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the study.

Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction: In the last paragraph of the introductory section, there should be a specific sentence that states the purpose of the study.

Materials and Methods: The type of research, ethical issues (the institution, date and number from which the ethical approval was obtained), statistical analysis methods used should be specified.

Results Discussion References

On the last page of the article, the institution, date and number of which the ethical consent was obtained should also be specified.

Case Report/Series Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts should be single-paragraph and must be 100-150 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction Case Report Discussion References

*In case reports, informative volunteer / consent form should be included in the article.

Review Articles:

Abstract: Review abstracts should be short and single paragraph, 100-150 words on average, non-sectioned and Turkish (and English) or English only.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

Letters should not exceed 500 words, excluding references. There is no need to Turkish and English abstracts. The number of references should be limited to 5. A letter can be written by up to 4 authors. Letters to the editor are excluded from the peer review process. However, the editor may ask the authors to respond to the letter when necessary.

Keywords:

- They should be minimally 3 and maximally 6 and should be written in Turkish and English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- English key words should be appropriate to "Medical Subject
- Headings (MESH)" (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Turkish key words should be appropriate to "Turkey Science Terms" (www.bilimterimleri.com)

References:

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (www.icmje.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 10 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated. Example: Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2005;105(4):369-72.

Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages. Example: Viissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-77.

Format for on-line-only publications: DOI is the only acceptable on-line reference.

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

- All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.
- Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.
- Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files.
- The manuscripts containing color figures/pictures/tables would be published, if accepted by the Journal. In case of publishing colorful artwork, the authors will be asked to pay extra printing costs.
- All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.
- For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.
- Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

Conflict of Interest:

If any of the writers have a relationship based on self-interest, this should be explained.

Acknowledgment:

Only acknowledge persons and institutions who have made substantial contributions to the study, but was not a writer of the paper.

Checklist for Submitted Articles:

- Articles must be complete.
 - They must include the following:
 - Cover Letter
 - Title Page
 - Article sections
 - Turkish and English titles
 - Abstract (250 words) (Turkish and English)
 - Keywords (minimum 3; maximum 6)
 - Article divided into sections appropriate
 - Complete and accurate references and citations
 - List of references styled according to "journal requirements"
 - All figures (with legends) and tables (with titles) cited.
 - "Copyright Form" signed by the responsible author (with a blue pen and wet signature)
- Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the review process.**

DERGİ HAKEM HEYETİ

Prof. Dr. Mustafa Kösecik	Dr. Öğr. Üyesi Necip Yontar
Prof. Dr. Kenan Kocabay	Dr. Öğr. Üyesi Sema Baki Yıldırım
Prof. Dr. Öner Özdemir	Dr. Öğr. Üyesi Özlem Erten
Prof. Dr. Veli Mihmanlı	Dr. Öğr. Üyesi Hasan Sultanoglu
Prof. Dr. Halis Süleyman	Dr. Öğr. Üyesi Ümit Doğan
Prof. Dr. Nuran Ekerbiçer	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Elbeyli
Prof. Dr. Kemal Nas	Dr. Musa Şahin
Prof. Dr. Ramazan Akçan	Uzm. Dr. Taha Takmaz
Prof. Dr. Recep Fedakar	Uzm. Dr. Kutay Yılmaz
Prof. Dr. Ali Özer	Uzm. Dr. İsmail Onur
Prof. Dr. Mustafa Şit	Uzm. Dr. Bükre Çıkman
Prof. Dr. Zuhâl Keskin	Uzm. Dr. Yavuzalp Solak
Prof. Dr. Haşim Olgun	Uzm. Dr. Hakan Keskin
Prof. Dr. Gülsen Güneş	Uzm. Dr. Ersin Sapmaz
Prof. Dr. Melih Genç	Uzm. Dr. Ömer Şahin
Doç. Dr. Hüseyin Balcıoğlu	
Doç. Dr. Ceyhun Varım	
Doç. Dr. Yunus Emre Altuntaş	
Doç. Dr. Özlem Özdemir Işık	
Doç. Dr. Pınar Yıldız	
Doç. Dr. Furkan Ayaz	
Doç. Dr. Okan Aslantürk	
Doç. Dr. Serkan Aykut	
Doç. Dr. İlkey Doğan	
Doç. Dr. Bahadır Şarlı	
Doç. Dr. Kemal Erol	
Doç. Dr. Abdurrahman Avar Özdemir	
Doç. Dr. Sercan Çapkın	
Doç. Dr. Abdullah Tüten	
Doç. Dr. Özgür Çiçekli	
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Nevzat Topçu	
Dr. Öğr. Üyesi Cenk Coşkun	
Dr. Öğr. Üyesi Gülsün Memi	
Dr. Öğr. Üyesi Erman Yıldız	
Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Ferah Arslan	
Dr. Öğr. Üyesi Sevler Yıldız	
Dr. Öğr. Üyesi Büşra Öncel Duman	

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (1-167)

- 1 **Oğuzeli Merkez Aile Sağlığı Merkezine Kayıtlı 2014 Yılında Canlı Doğum Yapmış Annelerin Doğum Öncesi Bakım Hizmeti Alma Durumlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Prenatal Care Quality of Women Registered to Oğuzeli Family Healthcare Center and Gave Live Birth in 2014
Mithat Temizer, Servet Özgür
- 11 **Single-Center, 14-Year Experience of Ganglions of the Hand and Wrist**
Tek Merkezde 14 Yıllık El ve El Bilek Ganglionları Deneyimi
Ali Cavit, Osman Civan, Haluk Özcanlı
- 16 **Transperitoneal Laparoskopik Adrenalectomi : İlk 28 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi**
Transperitoneal Laparoscopic Adrenalectomy: Retrospective Evaluation of the First 28 Patients
Necattin Fırat, Emrah Akın1, Muhammed Doğan, Taner Demirci, Ahmet Tark Harmantepe, Emre Sabuncu, Fehmi Çelebi
- 23 **Türkiye'de Sağlık Bakanlığında Halk Sağlığı Uzmanları COVID-19 Pandemisinde Nasıl Rol Aldı?**
How Did Public Health Specialist at the Ministry of Health in Turkey Play a Role in the COVID-19 Pandemic?
Erhan Kaya, Ayşegül Erdoğan, Mithat Temizer
- 32 **Periferik Lenfadenopati Nedeniyle Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniğine Başvuran Çocukların Değerlendirilmesi**
Evaluation of Children Who Applied to Pediatric Hematology-Oncology Clinic Due to Peripheral Lymphadenopathy
Elif Şeker, Mustafa Büyükcavcı, Yasemin Gündüz, Mehmet Fatih Orhan
- 43 **Otizmlı Çocuğa Sahip Anne-Babaların Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin İncelenmesi**
Examination of the Depression and Anxiety Levels of the Parents of Children with Autism
Osman Kurt, Edibe Pirinçci, Süleyman Bozkuş, Berrak Yıldırım Aksakal, S. Erhan Deveci
- 52 **Meme Kanseri Tamoksifen Direncinde IL-6/STAT3 Yoluyla Temelli EMT Mekanizmasının Rolünün Araştırılması**
Investigating the Role of IL-6/STAT3 Pathway Mediated EMT Mechanism in Tamoxifen Resistance of Breast Cancer
Ahmet Yasir Men, Erhan Bezdegumeli, Gamze Güney Eskiler, Merve Nur Ince, Asuman Deveci Ozkan
- 58 **Clinical Results of Sevoflurane Inhalation Anesthesia for Botulinum Neurotoxin Treatment in Children with Cerebral Palsy**
Serebral Palsili Çocuklara Sevofluran İnhalasyon Anestezisi Altında Botulinum Toksin Uygulamalarında Klinik Sonuçlarımız
Ozan Ali Erdal, Baris Gorgun, Sema Ertan Birsel, Ilker Abdullah Sarıkaya, Feryal Bicer Turkmengoğlu, Elif Diler Ermeç, Ozlem Kaya, Muharem Inan
- 63 **Comparison of Clinical and Radiological Results of Orthogonal and Parallel LC-DCP Plating in AO Type C Distal Humerus Fractures**
AO Tip C Distal Humerus Kırıklarında Ortogonal ve Paralel LC-DCP Plaklamının Klinik ve Radyolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması
Mehmet Baydar, Fatih Arslanoğlu, Çağrı Özcan, Kahraman Öztürk
- 71 **Polikistik Over Sendromu Olan Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi**
Evaluation of Bone Mineral Density of Patients with Polycystic Ovary Syndrome
Huri Güvey, Canan Soyer Çalışkan, Samettin Çelik, Merve Yılmaz
- 78 **Evaluation of Total Intravenous Port Catheter Procedures with Ultrasonography**
Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Total İntravenöz Port Kateter İşlemlerinin Değerlendirilmesi
Mustafa Kuzucuoğlu, İlkay Albayrak, Cenk Balta
- 85 **Relation of High Sensitive Troponin-I and C-reactive Protein to Mortality in Patients with COVID-19**
Yüksek Sensitivite Troponin-I ve C-Reaktif Protein ile COVID-19 Hastalarındaki Mortalite Arasındaki İlişki
Mahmut Akpek
- 92 **Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Gebelerde Serum YKL-40 Düzeyi**
Serum YKL-40 Level in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus
Nevin Tüten, Koray Gök, Mine Kucur, Abdullah Serdar Açıkgoz, Mahmut Öncül, Abdullah Tüten
- 107 **Ev İçi Aktif Tüberküloz ile Temas Sonrası Çocuklarda Tüberküloz Hastalığı Gelişme Riskinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of The Risk of Developing Tuberculosis Disease in Children After Contact with Household Active Tuberculosis
Berker Okay, Gülşen Akkoç, Murat Elevli, Kamil Şahin
- 116 **Gebelik Terminasyonu Olgularının Retrospektif Analizi: 177 Olgunun Değerlendirilmesi**
Retrospective Analysis of Pregnancy Termination Cases: Evaluation of 177 Cases
Koray Gök, Asude Özgül, Erdal Yılmaz, Osman Köse, Mehmet Sühha Bostancı, Selçuk Özden
- 122 **Analysis of Publications Related to Triage in The Web of Science Database**
Web of Science Veri Tabanında Triyaj ile İlgili Yayınların Analizi
Mehmet Karadağ, Mustafa Boğan
- 132 **Güney Marmara Bölgesi'nde 2011-2018 Yılları Arası Otopsi Yapılan Bebek Ölümünün Retrospektif Değerlendirilmesi**
Retrospective Evaluation of Infant Deaths in Autopsy between 2011-2018 Years in South Marmara
Murat Serdar Gürses, Taner Aydoğan, Eser Bayraktar, Filiz Eren, Furkan Temel, Okan Akan
- 140 **Optical Coherence Tomography Findings of Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy**
Nonarteritic İskemik Optik Nöropatide Optik Koherens Tomografi Bulguları
Sedat Özmen, Emine Doğan, Burçin Çakır, Nilgün Özkan Aksoy, Erkan Çelik

- 146 **Bitlis İl Merkezinde Yaşayan 18 Yaş ve Üstü Bireylerde Koronavirüs Anksiyete Düzeyi**
Coronavirus Anxiety Level in Among Individuals Aged 18 and Over Living in Central Bitlis Province
Fatma Söylemez
- 152 **Comparison of Percutaneous Plate Osteosynthesis and Retrograde Intramedullary Nail for Femur Supracondylar Fractures**
Femur Suprakondiler Kırıklarında Perkütan Plak Osteosentez ile Retrograd İntramedüller Çivi Tedavilerinin Karşılaştırılması
Alper Kurtoglu, Alauddin Kochai, Erhan Şükür, Mustafa Erkan İnanmaz, Uğur Özdemir, Yüksel Laçın Avan, İhsan Öz, Zafer Şen, İsmail Daldal, Orhan Başoğlu, Ahmet Çağrı Uyar
- 161 **Sistemik Skleroz Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi: Diffüz ya da Limitli Tutulum Önemli mi?**
Evaluation of Anxiety, Depression, and Quality of Life in Patients with Is the Involvement of Diffuse or Limited Important?
Keşer Gök, Hatice Ecem Konak

OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (168-171)

- 168 **COVID-19 Enfeksiyonuyla Tetiklenen Eritema Nodosum Olgusu**
Erythema Nodosum Triggered by COVID-19: A case report
Sümeyye Merve Türk, Zeynep Öztürk, Damla Karataş, Emel Gönüllü

DERLEME / REVIEW (172-213)

- 172 **Shift Work and Cardiovascular Disease**
Vardiyalı Çalışma ve Kardiyovasküler Hastalık Riski
Samime Şarlı Gündüz, Selma Arzu Vardar
- 178 **SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Patofizyoloji ve İmmün Sistemin Rolünün Klinik Bulgular ve Tedaviye Yansımaları**
Reflection from Patophysiology and Role of Immune System onto Clinic Table and Management in SARS-CoV-2 Infection
Emine Aysin Yılmaz, Öner Özdemir
- 188 **Obez Bireylerin Damgalanması ve Sonuçları**
Weight Stigma of Obese Individuals and Its Consequences
Gürkan Muratdağı, Fırat Karadeniz
- 193 **COVID-19 Hastalığında Probiyotiklerin Rolü, Önemi ve Kullanımı**
The Role, Importance and Use of Probiotics in COVID-19 Disease
Öner Özdemir, Ayşegül Pala Aşır
- 202 **Nörobilim ve Psikiyatri Hemşireliğinde Kullanımı**
Use in Neuroscience and Psychiatry Nursing
Rahime Aslan, Hülya Arslantaş

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR (214-216)

- 214 **Assessment of Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy Adults in Turkey**
Türkiye'de Sağlıklı Erişkinlerde Optik Sinir Kılıfı Çapının Değerlendirilmesi
Abdullah Algin, Serdar Özdemir

Oğuzeli Merkez Aile Sağlığı Merkezine Kayıtlı 2014 Yılında Canlı Doğum Yapmış Annelerin Doğum Öncesi Bakım Hizmeti Alma Durumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Prenatal Care Quality of Women Registered to Oğuzeli Family Healthcare Center and Gave Live Birth in 2014

Mithat Temizer¹, Servet Özgür²

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Epidemiyoloji Bilim Dalı, Ankara

² Serbest Araştırmacı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mithat Temizer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı 06100 Sıhhiye-ANKARA

T: +90 312 324 46 23

E-mail : mithattemizer@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.11.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 24.02.2022

Orcid :

Mithat Temizer <https://orcid.org/0000-0001-6059-8380>

Servet Özgür <https://orcid.org/0000-0002-5111-0627>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):1-10) DOI: 10.31832/smj.1024627

Öz

Amaç	Bu çalışmada Gaziantep - Oğuzeli ilçe merkezinde ikamet etmekte olan ve 2014 yılında canlı doğum yapmış annelerin; sosyoekonomik özelliklerini, doğum öncesi bakım alıp almadıklarını, aldıkları doğum öncesi bakımın kalitesini ve aldıkları doğum öncesi bakım hizmetinden memnun kalıp kalmadıklarını ortaya koyabilmek ve bunları etkileyen faktörleri belirleyebilmek amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Araştırma, Oğuzeli Merkez Aile Sağlığı Merkezi (ASM) ye kayıtlı ve 2014 yılında canlı doğum yapmış olan 260 kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan anket formu aracılığıyla toplanan verilerin analizinde ki kare testi kullanılmış, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.
Bulgular	Araştırmaya katılan 260 annenin hepsi en az bir kez Doğum Öncesi Bakım (DÖB) hizmeti almıştır. Dört ve üstü DÖB hizmeti alan anne sayısı 256'dır. Ortalama alınan DÖB hizmeti sayısı 9,04±0,194'tür. En çok DÖB hizmeti alınan sağlık kuruluşu 242 (%93,0) ile ASM'dir, bunu 193 (%74,2) ile Özel Hastane takip etmektedir. Araştırmaya katılan 260 annenin 239'u (%91,9'u) son gebelikleri sırasında en az bir kez ASM dışında bir sağlık kurumuna sağlık kontrolü amacıyla başvurduğunu belirtmiştir. En çok belirtilen tercih sebebi (%52,3 (n:125)) ile "Uzman doktora muayene olma isteği" iken ikinci sırada (%26,7 (n:64)) ile "Daha iyi ilgilenilmesi" ve üçüncü sırada (%26,3 (n:64)) ile "Her kontrolde Obstetrik Ultrasonografi (USG) yapılması" bulunmaktadır. Araştırmaya katılan 260 anne arasında DÖB hizmeti alımı sırasında, sırasıyla özel ve kamu kuruluşlarında, kilosu ölçülmeyenlerin oranı %22,3 ve %4,9; tansiyonu ölçülmeyenlerin oranı %15,7 ve %2,4; tam kan sayımı yapılmayanların oranı %17,3 ve %5,3 ve idrar tahlili yapılmayanların oranı %16,2 ve %7,3'tür.
Sonuç	Araştırmamızda verilen DÖB hizmetinin sayıca yeterli olmasına rağmen, nitelik açısından eksiklerinin olduğu saptanmıştır
Anahtar Kelimeler	Prenatal Bakım; Primer Sağlık Hizmetleri; Üreme Sağlığı Hizmetleri

Abstract

Introduction	This study is aimed towards mothers residing in Gaziantep - Oğuzeli district and gave live birth in 2014. It is aimed to determine the socioeconomic properties of mothers, the status and quality of antenatal care they were given and their satisfaction level of antenatal care quality. It is also aimed to find out the factors affecting these.
Materials and Methods	Research was performed on 260 women who are registered to Oğuzeli Family Healthcare Center and gave live birth in 2014. Data was gathered through a questionnaire, analyzed by chi-square test and p<0.05 was considered significant.
Results	All 260 mothers taking part in the research were given prenatal care at least once. 256 of these mothers were given 4 or more prenatal care. Mean prenatal care count is 9.04±0.194. The health center where most of the mothers were given prenatal care is Family Health Center 242 (%93.0) followed by Private Hospitals 193 (%74.2). 239 of 260 mothers (%91.9) were given prenatal care on a health center different than Family Health Center at least once during their last pregnancy. Number one reason for this preference is "Desire to take prenatal care from a medical specialist" for 125 (%52.3) mothers, second is "Better service" for 64 (%26.7) mothers and third is "I want to have Obstetrical Ultrasonography (USG) examination at every control" for 64 (%26.3) mothers. Of 260 mothers taking part in the search, during their prenatal care, in private and public health centers respectively, percentage of mothers whose weight hasn't been measured is %22.3 and %4.9; whose blood pressure hasn't been measured is %15.7 and %2.4; whose complete blood count hasn't been examined is %17.3 and %5.3 and whose urine analysis hasn't been examined is %16.2 and %7.3.
Conclusion	In the research, we concluded that even though the count of antenatal care given to the mothers is enough, it is deficient qualitywise.
Keywords	Prenatal Care; Primary Healthcare; Reproductive Health Services

GİRİŞ

Doğum Öncesi Bakım (DÖB), annenin ve doğacak çocuğun tüm gebelik boyunca düzenli aralıklarla, gerekli muayene ve önerilerde bulunularak, eğitilmiş bir sağlık çalışanı tarafından izlenmesidir.¹ Hiç DÖB almamış annelerin, DÖB alanlara göre doğumda daha çok ölüm riski taşıdıkları, daha fazla düşük doğum ağırlıklı bebek doğurdıkları, bebeklerin perinatal dönemde ölme olasılıklarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.² Gebelik boyunca yeterli DÖB hem annenin sağlığı hem de henüz doğmamış çocuğun gelişimi için önemlidir. İyi verilmiş bir DÖB hizmeti, anneyi ve ailesini sağlık sistemi ile bütünleştirir, Doğumda bir sağlık personelinin bulunma şansını artırır ve annenin hayatı boyunca sağlıklı yaşamasına katkıda bulunur. Bu dönemde yetersiz verilen DÖB hizmeti, sağlık bakımının devamlılığına zarar verir ve hem anne hem de bebeği kötü etkiler.³

Birleşmiş Milletler Bin Yıl Kalkınma Hedefleri değerlendirmesine göre, Türkiye’de anne ölümünden sorumlu sebepler; yüksek doğurganlık, yetersiz DÖB hizmeti, yetersiz beslenme, sağlık hizmetlerinin gereğinden az kullanılması ve kadının düşük statüsüdür.⁴

Dünyada her yıl üç milyon bebek yenidoğan döneminde ölmekte ve yine yaklaşık üç milyonu ise ölü doğmaktadır. Bu ölümlerin yarısı ilk 24 saatte ve %75’i ise ilk bir haftada gerçekleşmektedir. Bu ölümlerin %98’ini geliştirmekte olan ülkelerde, herhangi bir sağlık bakımı almayan ve doğumu evde gerçekleşen annelerin bebekleri oluşturmaktadır. DÖB almak, tetanoza karşı aşılınmak ve sigara/alkolden uzak durmak, bebeğin hayatta kalma ihtimalini artırır.⁵

Bu çalışmada Oğuzeli ilçe merkezinde ikamet etmekte olan ve 2014 yılında canlı doğum yapmış annelerin; doğum öncesi bakım alıp almadıklarını, aldılarsa aldıkları doğum öncesi bakımın kalitesini ve aldıkları doğum öncesi bakım hizmetinden memnun kalıp kalmadıklarını ortaya koyabilmek ve bunları etkileyen faktörleri belirleyebilmek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2014 yılında canlı doğum yapmış annelerin doğum öncesi bakım hizmeti alma durumlarını değerlendirmeyi amaçlayan bu çalışma; Gaziantep, Oğuzeli İlçe Merkezinde ikamet eden, Oğuzeli Aile Sağlığı Merkezi (ASM)’ne kayıtlı ve 2014 yılında canlı doğum yapmış olan annelerle görüşülerek Ocak 2015- Mart 2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Tanımlayıcı tipteki çalışmanın evrenini Oğuzeli Aile Sağlığı Merkezi’ne kayıtlı, Oğuzeli İlçe Merkezinde ikamet eden ve 2014 yılında canlı doğum yapmış olan anneler oluşturmaktadır. Oğuzeli Aile Sağlığı Merkezi’nden alınan listeden 280 annenin gerekli kriterlere uyduğu saptandı.

Adreslerinde ulaşılabilen 263 kişiden 260’ı araştırmaya katılmayı kabul etti. Araştırma evrenine ulaşım oranı %92,85’tir.

Soru kağıdı annelerin sosyodemografik özelliklerini, gebelik öykülerini, doğum öncesi bakım alma durumlarını ve bunları etkileyebilecek diğer değişkenleri sorgulamaktadır. Bu soru kağıdı araştırmacı tarafından anneler evlerinde ziyaret edilerek, yüz yüze doldurulmuştur. Soru kağıdındaki birinci derece akraba evlilikleri, kardeş çocukları arasında (kuzen evliliği), ikinci derece akraba evlilikleri ise kardeş torunları arasında yapılan evlilikler olarak tanımlanmıştır. Araştırma ile ilgili olarak Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonundan 15.12.2014 tarih ve 2014/395 sayı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Annelere uygulanan soru kağıdından elde edilen veriler bilgisayara yüklenip, SPSS (15.0) istatistik paket programında analiz edilerek değerlendirilmiştir. Analizlerde Ki-kare testi kullanılmıştır. Ortalamalar, standart hata ile birlikte verilmiştir.

BULGULAR

Gaziantep Oğuzeli ilçesinde adreslerinde ulaşılabilen 263 anneden 260’ı araştırmaya katılmayı kabul etti. Araştırma evrenine erişim hızı %92,85’tir.

Araştırmaya katılan annelerin bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 1’de verilmiştir. Annelerin genel yaş ortalaması $28,69 \pm 0,37$ ’dir. En genç anne 17 yaşında ve en yaşlı anne 47 yaşındadır. Annelerin %97,7’si resmi nikâhla evliyken %2,3’ü imam nikâhıyla evlidir. Annelerin %23,8’inin eşleriyle arasında akrabalık vardır. Annelerden kendi ekonomik durumlarını değerlendirmeleri istenmiştir. Annelerin %21,9’u ekonomik durumlarını iyi, %66,9’u orta ve %11,2’si kötü olarak tanımlamışlardır. Annelerin %95’i gelir getiren bir işte çalışmazken, sadece %5’i gelir getiren bir işte çalışmaktadır. Annelerin %20,8’inin sağlık güvencesi Bağ-Kur iken, %39,2’sinin SSK, %10’unun Emekli Sandığı, %13,8’inin Yeşil Kart, %6,2’sinin ise Diğer kurumlardandır. (Özel Sağlık Sigortaları, Türk Silahlı Kuvvetleri, Genel Sağlık Sigortası)

Toplamda 260 anne 2351 sağlık kontrolü yaptırmıştır. Yaptırılan ortalama sağlık kontrolü sayısı $9,04 \pm 0,194$ ’tür. Annelerden 1’i (%0,4’ü) 2 kere, 3’ü (%1,2’si) ise 3 kere sağlık kontrolü yaptırmıştır. Diğer annelerin hepsi (%98,5’i) en az 4 kere sağlık kontrolü yaptırmıştır. En çok sağlık kontrolü yaptıran anne 25 sağlık kontrolü yaptırmıştır. Anneler sağlık kontrolleri için birden fazla sağlık kuruluşuna başvurabilmektedirler. Annelerin son gebeliklerindeki sağlık kontrolleri sayısı Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1. Annelerin Bazı Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı (n= 260)

Özellikler	Anne		
	Sayısı	%	
Yaş Grupları	15-18 Yaş	7	2,7
	19-29 Yaş	151	57,4
	30-39 Yaş	91	34,6
	40-49 Yaş	11	4,2
Medeni Durum	Resmi Nikahla Evli	254	97,7
	İmam Nikahıyla Evli	6	2,3
Eşiyile Arasındaki Akrabalık Durumu	Birinci Derece Akraba	44	16,9
	İkinci Derece Akraba	18	6,9
	Akraba Değil	198	76,2
Ekonomik Durum	Kötü	29	11,2
	Orta	174	66,9
	İyi	57	21,9
İşte Çalışma Durumu	Evet	13	5,0
	Hayır	247	95,0
Sağlık Güvencesi Durumu	Yok	26	10,0
	Bağ-Kur	54	20,8
	SSK	102	39,2
	Emekli Sandığı	26	10,0
	Yeşil Kart	36	13,8
	Diğer	16	6,2

Tablo 2. Annelerin Son Gebelikteki Sağlık Kontrolü Sayısı ve Sağlık Kuruluşlarına Göre Dağılımı

Sağlık Kontrolü Yapıtırılan Kuruluş	Kontrol Yaptıran Anne (n=260)		Minimum Kontrol Sayısı	Maksimum Kontrol Sayısı	Ortalama Kontrol Sayısı ± Standart Hata	Toplam Kontrol Sayısı
	Sayı	%				
Özel Hastane	193	74,2	1	20	5,42±0,190	1047
Aile Sağlığı Merkezi	242	93,1	1	9	4,32±0,72	1046
Devlet Hastanesi	58	22,3	1	10	3,72±0,293	216
Üniversite	7	0,35	1	6	3,14±0,634	22
Özel Muayenehane	5	0,02	1	6	4,00±0,894	20

Araştırmaya katılan 260 annenin 239'u (%91,9'u) son gebelikleri sırasında en az bir kez Aile Sağlığı Merkezi dışında bir sağlık kurumuna sağlık kontrolü amacıyla başvurduğunu belirtmiştir. Bu annelerin bu kurumlara başvuru sebeplerine göre dağılımı aşağıda Tablo 3'de gösterilmiştir. Anneler birden fazla sebep belirtebilmişlerdir. Uzman doktora muayene olma isteği %52,3 ile en çok belirtilen sebeptir.

Tablo 3. Annelerin Son Gebeliklerinde Aile Sağlığı Merkezi Dışındaki Bir Sağlık Kurumuna Başvurma Sebeplerine Göre Dağılımı

Tercih Sebepleri	Anne	
	Sayı	%
Uzman doktora muayene olma isteği	125	52,3
Daha iyi ilgilenilmesi	64	26,7
Her kontrolde Obstetrik Ultrasonografi yapılması	63	26,3
Daha iyi bir Doğum Öncesi Bakım Hizmeti alacağıma inanmam	33	13,8
Aile Sağlığı Merkezi'nden sevk edilmem	20	8,3
Aile/yakın önerisi	15	6,2
Mesafe	4	1,6
Sıranın az olması	3	1,2
Toplam	239	100,0

Araştırmaya katılan 260 annenin kendi ifadelerine göre doğum öncesi bakım hizmeti kapsamında yapılması gereken bazı tetkik ve muayenelerin en az bir kez yapılmış olması durumuna göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Araştırmaya alınan 197 anne, gebeliği sırasında doğum

öncesi bakım hizmeti alma amacıyla en az bir kez Özel Hastaneye ya da Özel Muayenehaneye, 247 anne Aile Sağlığı Merkezine, Devlet Hastanesine veya Üniversite Hastanesine başvurmuştur. Annelerin kendi ifadelerine göre doğum öncesi bakım hizmeti kapsamında yapılması gereken bazı tetkik ve muayenelerin en az bir kez yapılmış olması durumuna göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Analiz için ki kare testi kullanılmıştır. Uterus Fundus Muayenesi ($p=0,258$) dışındaki bütün tetkik ve muayenelerde, özel sağlık kurumları ve kamu sağlık kurumları arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,001$). Obstetrik Ultrasonografi tetkiki; özel sağlık kurumlarında, kamu kuruluşlarına göre anlamlı olarak daha fazla yapılmaktadır (%97,5; %20,2) ($p<0,001$), diğer bütün tetkik ve muayeneler kamu sağlık kurumlarında, özel sağlık kurumlarına göre anlamlı olarak daha fazla yapılmaktadır.

Tablo 4. Herhangi Bir Sağlık Kuruluşuna Başvuran Annelerin Doğum Öncesi Bakım Hizmeti Kapsamında Yapılması Gereken Bazı Tetkik ve Muayenelerin En Az Bir Defa Yapılmış Olması Durumuna Göre Dağılımı

Tetkik ve Muayene	Muayene ve Tetkik Yapılmayan Anne		En Az Bir Defa Muayene ve Tetkik Yapılan Anne		Toplam	
	Sayısı	%	Sayısı	%	Sayısı	%
Boy Ölçümü	31	,9	229	88,1	260	100,0
Kilo Ölçümü	10	3,8	250	96,2	260	100,0
Tansiyon	3	1,2	257	98,8	260	100,0
Ödem Kontrolü	53	20,4	207	79,6	260	100,0
İdrar Tahlili	6	2,3	254	97,7	260	100,0
Kan Grubu Kontrolü	6	2,3	254	97,7	260	100,0
Eşin Kan Grubu Kontrolü	61	23,5	199	76,5	260	100,0
Tam Kan Sayımı	4	1,5	256	98,5	260	100,0
Hepatit Markır Kontrolü	6	2,3	254	97,7	260	100,0
Uterus Fundus Muayenesi	186	71,5	74	28,5	260	100,0
Ultrasonografi	21	8,1	239	91,9	260	100,0
Oral Glukoz Tolerans Testi	32	12,3	228	87,7	260	100,0

Tablo 5. Kamu ve Özel Sağlık Kuruluşlarına Başvuran Annelerin Doğum Öncesi Bakım Hizmeti Kapsamında Yapılması Gereken Bazı Tetkik ve Muayenelerin En Az Bir Defa Yapılmış Olması Durumuna Göre Dağılımı

Tetkik ve Muayene	Kuruluş	Ölçülmeyen		Ölçülen		Toplam		P
		Sayısı	%	Sayısı	%	Sayısı	%	
Boy Ölçümü	Kamu	28	11,3	219	88,7	247	100,0	<0,001
	Özel	73	37,1	124	62,9	197	100,0	
Kilo Ölçümü	Kamu	6	2,4	241	97,6	247	100,0	<0,001
	Özel	31	15,7	166	84,3	197	100,0	
Tansiyon	Kamu	6	2,4	241	97,6	247	100,0	<0,001
	Özel	31	15,7	166	84,3	197	100,0	
Ödem Kontrolü	Kamu	57	23,0	190	77,0	247	100,0	<0,001
	Özel	100	50,8	97	49,2	197	100,0	
İdrar Tahlili	Kamu	18	7,3	229	92,7	247	100,0	<0,001
	Özel	32	16,2	165	83,8	197	100,0	
Kan Grubu Kontrolü	Kamu	13	5,3	234	94,7	247	100,0	<0,001
	Özel	39	19,8	158	80,2	197	100,0	
Eşin Kan Grubu Kontrolü	Kamu	65	26,3	182	73,7	247	100,0	<0,001
	Özel	72	36,5	125	63,5	197	100,0	
Tam Kan Sayımı	Kamu	13	5,3	234	94,7	247	100,0	<0,001
	Özel	34	17,3	163	82,7	197	100,0	
Hepatit Markır Kontrolü	Kamu	14	5,7	233	94,3	247	100,0	<0,001
	Özel	35	17,8	162	82,2	197	100,0	
Uterus Fundus Muayenesi	Kamu	187	75,7	60	24,3	247	100,0	0,258
	Özel	158	80,2	39	19,8	197	100,0	
Obstetrik Ultrasonografi	Kamu	197	79,8	50	20,2	247	100,0	<0,001
	Özel	5	2,5	192	97,5	197	100,0	
Oral Glukoz Tolerans Testi	Kamu	47	19,0	200	81,0	247	100,0	<0,001
	Özel	99	50,3	98	49,7	197	100,0	

TARTIŞMA

Bu çalışmada Gaziantep Oğuzeli İlçe Merkezinde ikamet eden, Oğuzeli Aile Sağlığı Merkezi'ne kayıtlı ve 2014 yılında canlı doğum yapmış olan annelerle görüşülerek annelerin DÖB hizmetlerini alma durumlarının ve bunları etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Toplamda 260 anneye ulaşılmıştır. Araştırma evrenine ulaşım hızı %92,85'tir.

Araştırmaya katılan annelerin yaş ortalaması $28,69 \pm 0,37$ 'dir. Araştırmaya katılan annelerin %2,7'si 19 yaş altındadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2013 verilerine göre adölesan anne oranı %5'tir.⁶ Araştırma verileri bundan da düşüktür. Her ne kadar araştırma verisi TNSA-2013'e göre daha iyi olsa da, adölesan annelik ciddi bir problemdir ve hem anne hem de bebeğin sağlığı için risk faktörüdür.

Araştırmaya katılan 260 annenin hepsi son gebeliklerinde en az bir kez bir sağlık personeli tarafından DÖB almıştır. 2018 yılında Şanlıurfa'da yapılan bir araştırmada ise araştırmaya katılan annelerin %93,6'sı en az bir kez DÖB almıştır.⁸ TNSA-2013'te ise Nomenclature D'unités Territoriales Statistiques (NUTS) 1 Güneydoğu Anadolu Bölgesinde kadınların %96'sı araştırma tarihinden önceki son 5 yıl içinde gerçekleşen gebeliklerinde, en az bir kez bir sağlık personeli tarafından DÖB almıştır.⁶ TNSA-2008'de NUTS 1 Güneydoğu Anadolu Bölgesinde bu oran %82,2'dir.⁷ 2020 yılında Trabzon'da yapılan bir araştırmaya katılan son trimesterdeki gebelerin %98,5'i en az 4 kere sağlık kontrolü yaptırmıştır.⁹ Bizim araştırmamızda da araştırmaya katılan annelerin %98,5'i en az 4 kere sağlık kontrolü yaptırmıştır.

Araştırmaya katılan 260 annenin %93,0'ı ASM'ye, %22,3'ü Devlet Hastanesi'ne, %2,6'sı Üniversite'ye, %74,2'si Özel Hastane'ye ve %2'si Özel Muayenehane'ye en az bir kez DÖB amacıyla başvurmuştur. Bu, annelerin çoğunlukla ASM'yi ve Özel Hastane'yi tercih ettiğini göstermektedir. Kamu kuruluşları arasında en çok ASM tercih edilirken,

özel sağlık kuruluşları arasında ise baskın olarak Özel Hastaneler yer almaktadır. Özel Muayenehanelere başvuranlar, Özel Hastanelere kıyasla azınlıktadır.

2008'de Çanakkale'de yapılan bir araştırmaya göre doğum yapan kadınların DÖB aldığı yerler sırasıyla özel sağlık kuruluşları (%55,1), devlet hastanesi (%13,6), sağlık ocağıdır (%6,6), Diğerlerinin ise bakım aldıkları yer birden fazladır. Bunlar sırasıyla; devlet hastanesi - özel hastane (%3,0), sağlık ocağı - devlet hastanesi - özel hastane (%2,5), sağlık ocağı - devlet hastanesidir (%2,0).¹⁰ Bizim araştırmamızda ise özel sağlık kuruluşlarına başvuru çok daha fazladır. Aynı şekilde sağlık ocakları yerine birinci basamakta DÖB hizmeti veren ASM'lere ve devlet hastanelerine de başvuru daha fazladır.

Araştırmaya katılan 260 annenin 239'u (%91,9'u) son gebelikleri sırasında en az bir kez Aile Sağlığı Merkezi dışında bir sağlık kurumuna sağlık kontrolü amacıyla başvurmuştur. Başvurma sebebi olarak gösterilen sebepler sırasıyla "Uzman doktora muayene olma isteği" %52,5 (n:125), "Daha iyi ilgilenilmesi" %26,7 (n:64) ve "Her kontrolde Obstetrik Ultrasonografi yapılması" %26,3'tür (n:63). Buradan annelerin DÖB hizmeti veren kişinin uzman doktor olmasını istedikleri ve Obstetrik Ultrasonografi'yi DÖB'nin önemli bir parçası olarak gördükleri anlaşılmaktadır. Annelerin yaklaşık dörtte birinin de DÖB hizmeti alma amacıyla gittikleri ASM dışındaki sağlık merkezinde kendileriyle daha iyi ilgilenildiğini düşünmesi de dikkat çekicidir.

Özel sağlık kurumlarında gerçekleştirilen DÖB sırasında araştırmaya katılan annelerin %15,7'sinin tansiyonu ölçülmemiştir. Bu oran kamu kurumlarında %2,4'tür ($p < 0,001$). Hem kamu hem de özel kuruluşlara başvuran anneler dâhil edildiğinde ise bu oran %1,2'ye inmektedir. TNSA-2013'te ise NUTS 1 Güneydoğu Anadolu Bölgesinde sağlık kurumu ayırmadan araştırma tarihinden önceki son beş yılda gerçekleşen son gebeliğinde DÖB almış annelerin %10,2'sinin tansiyonu ölçülmemiştir.⁶ Tansiyon

ölçümü, DÖB kapsamında yapılması gereken en önemli tetkiklerdendir. Tansiyon ölçülmemesi preeklampsi/ eklampsi teşhisini güçleştirir. Özel sağlık kuruluşları ve hastaneler arasında oluşan bu farkın sebeplerinin ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

Özel sağlık kurumlarında gerçekleştirilen DÖB sırasında araştırmaya katılan annelerin %16,2'sine idrar tahlili yapılmamıştır. Bu oran kamu kurumlarında %7,3'tür ($p<0,001$). Hem kamu hem de özel kuruluşlara başvuran anneler dâhil edildiğinde ise bu oran %2,3'e inmektedir. TNSA-2013'te NUTS 1 Güneydoğu Anadolu Bölgesinde sağlık kurumu ayırmadan araştırma tarihinden önceki son beş yılda gerçekleşen son gebeliğinde DÖB almış annelerin %22,9'una idrar tahlili yapılmamıştır.⁶ Gebelerde idrar tahlili yapılmaması, idrar yolu enfeksiyonlarının tespitini, keton olup olmasına göre gebenin beslenme/ dehidratasyon durumunun tespitini ve proteinüri olup olmasına göre preeklampsi/eklampsi tespitini neredeyse imkânsız hale getirir. Özel sağlık kurumlarında idrar tahlili yapılmayan gebe oranı kamu kurumlarında idrar tahlili yapılmayan gebe oranının iki katından da fazladır. Bu farkın sebeplerinin tespit edilmesi, gebe sağlığı açısından önemlidir.

Özel sağlık kurumlarında gerçekleştirilen DÖB sırasında araştırmaya katılan annelerin %17,3'üne tam kan sayımı yapılmamıştır. Bu oran kamu kurumlarında %5,3'tür ($p<0,001$). Hem kamu hem de özel kuruluşlara başvuran anneler dahil edildiğinde ise bu oran %1,5'e inmektedir. TNSA-2013'te NUTS 1 Güneydoğu Anadolu Bölgesinde sağlık kurumu ayırmadan araştırma tarihinden önceki son beş yılda gerçekleşen son gebeliğinde DÖB almış annelerin %14,2'sine kan tahlili yapılmamıştır.⁶ Gebelerde tam kan sayımının yapılmaması, başta anemi olmak üzere, enfeksiyon hastalıklarının, pıhtılaşma bozuklarının ve daha bir çok hastalığın gözden kaçmasına sebep olur. Özel sağlık kurumlarında tam kan sayımı tahlili yapılmayan gebe oranı kamu kurumlarında tam kan sayımı tahlili yapılmayan gebe oranının üç katından da fazladır. Bu ciddi

farkın sebeplerinin tespit edilmesi, gebe sağlığı açısından önemlidir.

Özel sağlık kurumlarında gerçekleştirilen DÖB sırasında araştırmaya katılan annelerin %22,3'ünün kilosu ölçülmemiştir. Bu oran kamu kurumlarında %4,9'dur ($p<0,001$). Hem kamu hem de özel kuruluşlara başvuran anneler dâhil edildiğinde ise bu oran %3,8'e inmektedir. TNSA-2013'te NUTS 1 Güneydoğu Anadolu Bölgesinde sağlık kurumu ayırmadan araştırma tarihinden önceki son beş yılda gerçekleşen son gebeliğinde DÖB almış annelerin %22,3'ünün kilosu ölçülmemiştir.⁶ Gebelerin kilosunun ölçülmemesi, gebelik haftasına kıyasla az veya çok kilo alınmasının fark edilmemesine yol açar. Bu da annedeki beslenme bozuklarının, Gestasyonel Diyabetes Mellitus başta olmak üzere diğer metabolik hastalıkların gözden kaçmasına sebep olur. Bu durum doğacak bebeklerde gelişim geriliklerine veya malformasyonlara sebep olabilir. Bu yüzden yapılması neredeyse hiçbir ek maliyet gerektirmeyen kilo ölçümünün her gebeye yapılması şarttır. Anneden düzenli ve yeterli bilgi alınabiliyorsa, anneye sabah kalktığına aç karnına tartılması ve kilosunu tarih ile birlikte not etmesi de söylenebilir. Daha sonra bu notlar hekim veya sağlık personeli tarafından değerlendirilir. Özel sağlık kurumlarında tam kilosu ölçülmeyen gebe oranı kamu kurumlarında kilosu ölçülmeyen gebe oranının dört katından da fazladır. Bu kadar kolay olan bir tetkikin özel sağlık kuruluşlarında yaklaşık 5 anneden birine yapılması düşündürücüdür.

Özel sağlık kurumlarında gerçekleştirilen DÖB sırasında araştırmaya katılan annelerin %2,5'ine obstetrik ultrasonografi yapılmamıştır. Bu oran kamu kurumlarında %79,8'dir ($p<0,001$). TNSA-2013'te NUTS 1 Güneydoğu Anadolu Bölgesinden sağlık kurumu ayırmadan araştırma tarihinden önceki son beş yılda gerçekleşen son gebeliğinde DÖB almış annelerin %3,2'sine obstetrik ultrasonografi yapılmamıştır.⁶ Kamu kurumlarında DÖB yapılan annelerde obstetrik ultrasonografi yapılmama oranı çok yüksektir. Özel veya kamu sağlık kurumunda olduğu göz

önüne alınmadan bakıldığında, araştırmaya katılan toplam 260 annenin 21'ine (%8,1) obstetrik ultrasonografi yapılmamıştır. Bu oran TNSA-2013 verilerinden daha yüksektir. Bu yüksekliğin sebebi Oğuzeli ilçe sınırlarında obstetrik ultrasonografi yapılamaması ve Aile Sağlığı Merkezleri'nden üst kuruma yönlendirmenin yetersiz oluşu kaynaklı olabilir. Halk Sağlığı Kurumu'nun yayınladığı Doğum Öncesi Bakım Rehberi'ne göre 18.-24. Haftalar arasında yapılması gereken ikinci izlemde obstetrik ultrasonografi yapılmalıdır.¹¹ Anomali taraması, intrauterin gelişme geriliğinin tespiti, miyom, yumurtalık kistlerinin saptanması gibi anne ve çocuğa dair birçok patolojinin tespiti için obstetrik ultrasonografi önemli bir tetkiktir.

Özel sağlık kurumlarında gerçekleştirilen DÖB sırasında araştırmaya katılan annelerin %80,2'sine uterus fundus muayenesi yapılmamıştır. Bu oran kamu kurumlarında %75,7'dir (p=0,258). Hem kamu hem de özel kuruluşlara başvuran anneler dahil edildiğinde ise bu oran %71,5'e inmektedir. TNSA-2013'te ise NUTS 1 Güneydoğu Anadolu Bölgesinde sağlık kurumu ayırmadan araştırma tarihinden önceki son beş yılda gerçekleşen son gebeliğinde DÖB almış annelerin %32,0'sine karnın dışarıdan elle muayenesi yapılmamıştır.⁶ Araştırmamızda uterus fundus muayenesi yapılma oranı TNSA-2013'e göre çok geride kalmıştır. Obstetrik ultrasonografinin uterus fundus muayenesine olan ihtiyacı kaldırdığı yönündeki yanlış düşünce bunda etken olabilir.

Özel ve kamu sağlık kurumlarında gerçekleştirilen DÖB sırasında araştırmaya katılan annelerin sırasıyla %37,1 ve %11,3'ünün boyu ölçülmemiştir (p<0,001). Bu oran ödem kontrolü için %50,8 ve %23,0 (p<0,001); kan grubu kontrolü için %19,8 ve %5,3 (p<0,001); eşin kan grubu kontrolü için %36,5 ve %26,3 (p<0,001); hepatit markır kontrolü için %17,8 ve %5,7 (p<0,001); Oral Glukoz Tolerans Testi için %50,3 ve %19,0'dır (p<0,001). Bu muayenelerin hepsi için, muayene yapılmayan anne oranı özel sağlık kurumlarında, kamu sağlık kurumlarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Hem kamu hem de özel kuruluşlara başvuran

anneler dâhil edildiğinde ise boyu ölçülmeyenlerin oranı %11,9, ödem kontrolü yapılmayanların oranı %20,4, kan grubu kontrolü yapılmayanların oranı %2,3, eşinin kan grubu kontrolü yapılmayanların oranı %23,5, hepatit markır kontrolü yapılmayanların oranı %2,3, Oral Glukoz Tolerans Testi yapılmayanların oranı %12,3'tür.

DÖB kapsamındaki tetkik ve muayenelerin yapılma düzeyleri karşılaştırıldığında Uterus Fundus Muayenesi dışındaki bütün tetkik ve muayenelerde, özel sağlık kurumları ve kamu sağlık kurumları arasındaki fark anlamlıdır. Obstetrik Ultrasonografi tetkiki özel sağlık kurumlarında, kamu kuruluşlarına göre anlamlı olarak daha fazla yapılmaktadır (%97,5; %20,2), diğer bütün tetkik ve muayeneler kamu sağlık kurumlarında, özel sağlık kurumlarına göre anlamlı olarak daha fazla yapılmaktadır.

Araştırmamızın sonuçlarına göre annelerin DÖB almasını etkileyecek sosyoekonomik göstergeleri hala istenilen düzeyde değildir. Annelerin işe katılma oranı son derece düşüktür. Bu da annenin ekonomik özgürlüğünü kazanmasına izin vermemektedir. Anneler arasında ciddi bir oranda sosyal sigorta sisteminin dışında olanlar vardır. Bu da annelerin yeterince iyi ve kaliteli DÖB hizmeti almalarına büyük bir engeldir. DÖB hizmetleri için uzman doktora-hastaneye başvuranların oranının çok yüksek olduğu belirlenmiştir. Üstelik özellikle özel hastane ve muayenehanelerde standart bir izlem yapılmadığı, yapılması gereken pek çok muayene ve işlemlerin yapılmadığı anneler tarafından ifade edilmiştir. Buna karşılık, uzman doktora muayene olma isteğini (%52), ASM dışı yerlerde kendileri ile daha iyi ilgilenilmesini (%27), her kontrolde Obstetrik Ultrasonografi yapılmasını (%26) ve daha iyi DÖB alacağına inanmasını (%14) bu yerlere gitme nedeni olarak gösteren oranları da hayli yüksektir. Araştırmaya katılan annelere DÖB hizmetlerinden hangilerini aldığını sorulanması sonucunda ulaşılan veriler, DÖB hizmetlerinin içeriği konusunda kamu ve özel sağlık kuruluşları arasında ciddi farklılıklar olduğunu göstermiştir. Özel sağlık kuruluşlarına başvurular yüksek oranda iken, bu kuruluşlarda

bir DÖB için olmazsa olmaz olan muayene ve tetkiklerin uygulanma oranı düşüktür. Obstetrik Ultrasonografi haricindeki bütün tetkik ve muayeneler özel sağlık kuruluşlarında, kamu kuruluşlarına göre daha az yapılmaktadır. Bu üzerinde düşünülmesi, nedenlerinin sorgulanması ve hakkında önlem alınması gereken bir konudur. DÖB sadece Obstetrik Ultrasonografi'den oluşmamaktadır. Obstetrik Ultrasonografi dışındaki tetkik ve muayenelerden Uterus Fundus Muayenesi dışındakiler anlamlı olarak kamu kuruluşlarında daha fazla yapılmaktadır. Muayenesi uygulaması ise hem kamu hem de özel sağlık kuruluşlarında düşüktür.

SONUÇ

Her ne kadar DÖB hizmetlerinin içeriğindeki eksiklikler hem kamu kuruluşlarında hem de özel sağlık kuruluşlarında bulunsa da tablo özel sağlık kuruluşları için çok daha dramatiktir. Özellikle kilo ölçümü, tansiyon ölçümü, tam kan tetkiki, idrar tetkiki gibi temel sayılan DÖB bileşenlerinde bile yüksek oranlarda uygulamada eksiklik bulunmaktadır. Yukarıda sayılan tetkik ve muayeneler hem ucuz hem de gebelikteki riskleri önceden tespit edebilmek için son derece önemli tetkik ve muayenelerdir. Bunların olmadığı bir DÖB'ü yeterli bir DÖB olarak kabul edebilmek mümkün değildir. Araştırmada çıkan Uterus Fundus Muayenesinin çok düşük oranda uygulanması sonucunu ise Obstetrik Ultrasonografi'nin Uterus Fundus Muayenesinin yerine uygulanabileceği yönündeki sağlık personelindeki yanlış inanca bağlayabiliriz. Uterus Fundus Muayenesi, basit, ucuz ve hızlı bir muayene olup DÖB'ün elzem bir bileşenidir.

Bu araştırmanın kısıtlılığı yapılmasının üzerinde yaklaşık 6 yıl geçmiş olması olsa da benzer sorunlar hala devam etmektedir. Ulaştığımız en önemli sonuç, annelerin aldığı DÖB hizmetleri sayıca yeterli olsa da nitelik açısından eksik olmasıdır. Bir sonraki adım DÖB hizmetlerinin kalitesinin artırılması ve tüm sağlık kurumları için standardize edilmesidir. Bu da ancak etkili denetim ve geri besleme mekanizmaları ile mümkün olabilir.

Etik Kurul Onayı

Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.12.2014 tarihli toplantısında 2014/395 protokol numarası ile etik izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. Dilbaz B. (2007). Ülkemizde Sezaryen Doğumlarda Artış ve Ana ve Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri. 11. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 23-26 Ekim 2007 Denizli
2. Smith R. (2008). Netter's Obstetrics, Gynecology and Women's Health. University of Missouri-Kansas City, p: 171-173
3. Koç İ., Eryurt M., A. Türkiye'de beş yaş altındaki çocukların nüfusa kayıt olma durumları: 1993-2008. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53; 114-121
4. United Nations Millennium Development Goals and Beyond 2015 (Erişim Tarihi: 16.06.2015) <http://www.un.org/millenniumgoals/>
5. Köse M R, Başara B B, Güler C, Yentürk G K. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013. Ankara. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014 s:22
6. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara
7. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara
8. Yılmaz L. , Koruk F. , Koruk İ. Şanlıurfa'da bir devlet hastanesinde doğum yapmış kadınların doğum öncesi bakım hizmetlerini alma durumu, bu hizmetlerin niteliği ve etkileyen faktörler. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018; 11(2): 209-218.
9. Gürsoy E., Set T. Antenatal Care Status in Pregnant Women and Evaluation of Relationship Between Antenatal Care and Depression Symptoms, Türk Aile Hek Derg, 2020, 24(4): 213-222
10. Kaya F, Serin Ö. Doğum öncesi bakımın niteliği. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2008,5(1): 28-35
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı Doğum öncesi Bakım Yönetim Rehberi Sağlık Bakanlığı Yayın No: 924 Ankara, 2014 s:V.

Single-Center, 14-Year Experience of Ganglions of the Hand and Wrist

Tek Merkezde 14 Yıllık El ve El Bilek Ganglionları Deneyimi

Ali Cavit¹, Osman Civan², Haluk Ozcanlı²

¹ İstanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Hand & Upper Extremity Surgery Clinic, İstanbul, Turkey

² Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics & Traumatology, Antalya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Cavit

İstanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Hand & Upper Extremity Surgery Clinic Tibbiye Street Number: 23, 34668, Uskudar, İstanbul, Turkey

T: +90 544 434 62 99

E-mail : alicavit@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.12.2021

Kabul Tarihi / Accepte: 22.02.2022

Orcid :

Ali Cavit <https://orcid.org/0000-0002-4839-1747>

Osman Civan <https://orcid.org/0000-0003-0216-1169>

Haluk Ozcanlı <https://orcid.org/0000-0002-2350-6165>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):11-15) DOI: 10.31832/smj.1037576

Abstract

Objective	The aim of present study is to evaluate a large clinical population of patients operated with diagnosis of ganglion in a single center over a 14-year period.
Materials and Methods	One hundred and sixty-seven patients operated and histopathologically diagnosed with ganglion cyst located in hand and wrist were included in the study. The retrospectively analyzed parameters included age, gender, localization, clinical presentations, site, treatment methods and histopathological features. Recurrences, complications and outcomes were evaluated by phone calls. Statistical analyses and descriptive statistics were presented with frequencies and percentages.
Results	The average age of the patients was 40.70±15.68 years (range, 3-83 years). Majority of the patients (62.87%; n: 105) were in the 2nd – 4th decade of life. Pain and cosmetic concerns were the main complaints of the patients. The majority of the ganglions were located in the wrist (n: 114; 68.26%), and the majority of the wrist location was dorsal (n: 65; 38.92%). Mean follow-up time of 85 patients who could be reached by phone and agreed to participate in the study was 8.60±1.95 years. Recurrence rate among these patients was 7% (n: 6).
Conclusion	Recurrence rates of the ganglion excision are widely variable ranging from 5%-40%. Low recurrence rates can be achieved with detailed preoperative surgical planning and complete resection of the cyst including the stalk and a cuff of adjacent tissue.
Keywords	Ganglion cysts; wrist; recurrence; surgery.

Öz

Amaç	Çalışmamızda, tek merkezli, 14 yıllık dönemde, ganglion ön tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan geniş bir hasta popülasyonunun klinik değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.
Gereç ve Yöntem	El ve el bileği yerleşimli ganglion kisti ön tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan ve histopatolojik olarak tanısı konulan 167 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, bölge, klinik tablo, ameliyat edilen taraf, tedavi yöntemleri ve histopatolojik özellikler retrospektif olarak değerlendirildi. Telefon görüşmeleri ile nüksler, komplikasyonlar ve sonuçlar değerlendirildi. İstatistiksel analizler ve tanımlayıcı istatistikler sıklık ve yüzdelerle sunuldu.
Bulgular	Hastaların ortalama yaşı 40,70±15,68 yıl idi (dağılım, 3-83 yıl). Hastaların büyük çoğunluğu (%62,87; n: 105) 2. - 4. dekad arasındaydı. Hastaların temel şikayetleri ağrı ve kozmetik kaygıydı. Ganglionların büyük çoğunluğu (%68,26; n: 114) el bilek yerleşimliydi; bunlar da çoğunlukla el bilek dorsalinde yerleşmişlerdi (n: 65; 38,92%). Telefonla aranabilen ve çalışmamıza katılmayı kabul eden 85 hastanın ortalama takip süresi 8,60±1,95 yıl idi. Bu hastalarda nüks oranı %7 (n: 6) bulundu.
Sonuç	Ganglion eksizyonlarında nüks oranı %5 ile %40 arasında değişkenlik göstermektedir. Düşük nüks oranlarına dikkatli ameliyat öncesi planlama ve kistin sapını ve bağlı olduğu dokunun bir kısmını da içerecek şekilde bir bütün olarak çıkarılması ile ulaşılabilir.
Anahtar Kelimeler	Ganglion kistleri; el bileği; nüks; cerrahi.

INTRODUCTION

Ganglions are the most common masses encountered in hand and wrist region, affecting women more commonly than man.^{1,2} They occur in patients of all ages, with peak incidence between second and fourth decade of life.³ Ganglions usually manifest solitary and there are four typical locations at which ganglion cysts are most likely to arise; dorsum of the wrist, volar wrist, dorsal distal interphalangeal joint and volar metacarpophalangeal joint.⁴

Asymptomatic patients can be followed without intervention with educating and reassuring the patient regarding the mass. Indications for the treatment of ganglions include pain, stiffness, paresthesia, weakness and cosmetic concerns. Current treatment options include aspiration alone or combined with injection of various substances, surgical excision via open or arthroscopically.⁵⁻⁷

The aim of this study is to evaluate a large clinical population of patients operated with diagnosis of ganglion in a single center over a 14-year period.

MATERIAL and METHODS

A descriptive cross-sectional study was designed. Retrospective analyses were designed with the patients treated in a single center due to soft tissue tumors located in the hand and wrist between 2005-2019. Medical records were retrospectively reviewed by searching the databases. One hundred and sixty-seven patients operated and histopathologically diagnosed with ganglion cyst located in hand and wrist were included in the study. The retrospectively analyzed parameters included age, gender, localization, clinical presentations, site, treatment methods and histopathological features. Approval from the Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (24.02.2021/KA EK-156) and informed consents were obtained.

All ganglions were excised via open surgical approaches under regional or general anesthesia. Stalk was removed

and joint capsule was left open when ganglion cysts originated from a joint. No cast was applied and active range of motion was allowed postoperatively. Recurrences, complications and outcomes were evaluated by phone calls. Statistical analyses and descriptive statistics were presented with frequencies and percentages.

RESULTS

The demographics of the patients were presented in Table 1. The average age of the patients was 40.70±15.68 years (range, 3-83 years). Majority of the patients (62.87%; n: 105) were in the 2nd – 4th decade of life. One hundred and two patients (61.08%) were female and 65 (38.92%) were male. Twelve pediatric patients were observed (6 boys, 6 girls). Among all lesions, 84 cases occurred in the right hand, 83 in the left hand.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients diagnosed with ganglion cyst located in hand and wrist.

	Number (n)	Percentage (%)
Gender		
Female	102	61.08
Male	65	38.92
Operation side		
Right	84	50.30
Left	83	49.70
Age		
< 20 years	14	8.39
20 – 49 years	105	62.87
50 – 69 years	43	25.75
> 70 years	5	2.99
Ganglion localization		
Dorsal wrist	65	38.92
Volar wrist	49	29.34
Fingers	31	18.56
Hand dorsum	19	11.38
Palm	3	1.80
TOTAL	167	100

Pain and cosmetic concerns were the main complaints of the patients. The majority of the ganglions were located in the wrist (n: 114; 68.26%), and the majority of the wrist

location was dorsal (n: 65; 38.92%). Other locations of the lesions were fingers in 31 patients (18.56%), dorsum of the hand in 19 patients (11.38%), and the palm in 3 patients (1.80%) (Table 1). The distribution of the lesions according to fingers were 4 (2.39%), 3 (1.80%), 15 (8.98%), 7 (4.20%), 2 (1.19%) ganglions in 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th fingers, respectively.

Phone calls were placed to all 167 patients. Eighty-five of these could be reached by phone and agreed to participate in the study. Mean follow-up time was 8.60±1.95 years. Recurrence rate among these patients was 7% (n: 6). One of them was re-operated and 5 patients did not want to undergo surgery and were followed conservatively (Table 2). Eleven patients (13%) complained of mild to moderate pain in the operation site after prolonged activity. They were also followed conservatively. The remaining 68 patients (80%) did not have any complaints or recurrences and were highly satisfied with the result.

Table 2. Localization of the ganglions and clinical characteristics of the patients who had recurrences.

	Age	Gender	Localization	Re-operation
Patient 1	54	Male	L- Dorsal wrist	No
Patient 2	55	Male	L- Volar wrist	No
Patient 3	39	Male	R- Dorsal wrist	No
Patient 4	40	Male	R- Dorsal wrist	No
Patient 5	35	Male	R- Dorsal wrist	No
Patient 6	61	Male	L- Volar wrist	Yes
L: Left, R: Right				

DISCUSSION

The results of the analysis of present study was consistent with the previously published data. Ganglions are observed approximately 2 times more frequently in women than in men. In a study reported by Stephen et al, this ratio was 3.1:1; in another study evaluating flexor tendon sheath ganglions, it was 2.6:1.^{8,9} Kulinski et al. reported 2.8:1 female/male ratio in 520 ganglion cases.¹⁰ The female/male ratio of the present study was 1.6:1. According to Rollins et al., female patients are also more predisposed to ganglion

recurrence.¹¹ However, contrary to this, in present study recurrences were all observed in men.

The peak incidence of ganglions was reported between the ages of 20 and 40.³ Kulinski et al. reported that more than 220 of 520 patients (above %42) were aged between 20 and 40 years.¹⁰ A higher percentage of patients in that age group was reported by Dermon et al. with 56.50%.¹² In another study, the mean age of the patients treated operatively for dorsal wrist ganglion was 24 years. The ratio of the patients aged between 15 and 25 years was 46.20% and 30.80% between 25 and 35 years.¹³ Among the previously published studies, one of the highest percentage was in our study; 62.87% (n: 105) of the patients were in the 2nd – 4th decade of life. This data extracted from present study and the literature allow us to conclude that ganglions are a problem affecting mainly young and middle-aged adults.

The hand and wrist ganglions do not tend to affect one side of the body (left or right) more frequently than the other.¹⁴ Our study confirmed this observation. Among all lesions, 50.30% (n:84) occurred in the right hand, 49.70% (n:83) in the left hand.

Painless mass is the most common presenting complaint for ganglions.¹⁵ Patients seek treatment when ganglions become associated with pain, weakness, paresthesia, interference with activities or cosmetic concerns. The cause of pain is unknown; it has been assumed to be caused by nerve compression. However, pain, if present, is more likely to be annoying than debilitating. In one study, 89% of the patients reported pain but only 19% felt that it interfered with normal daily activities.¹⁶ In present study, main complaints of the patients were pain and cosmetic concerns. Moreover, consistent with the literature, pain was mostly annoying, not interfering with daily activities. Treatment options for ganglions can be broadly divided into observation, aspiration (alone or combined with injection of various substances) and surgical excision. Even for the most common treatment modalities, the literature has

marked variability in outcomes. However, when compared with aspiration, open surgical excision offers a significantly lower chance of recurrence. In a systematic review and meta-analysis, open surgical excision had a mean recurrence of 21%, compared with a recurrence rate of 59% for aspiration.² In a randomized controlled trial, Jagers et al. found that open surgical excision had significantly lower recurrence (24%) compared with aspiration and hyaluronidase injection (77%).¹⁷ Furthermore, recurrence rates in open surgical excision are widely variable in the literature ranging from 5%-40%.¹⁶ Our recurrence rate was 7% with a mean follow-up time of 8.60±1.95 years. We believe that this low rate of recurrence is related to our surgical technique. Generally, higher reported rates of recurrence are attributed to inadequate dissection and excision of the cyst. The surgical maneuvers that we do to decrease ganglion recurrence include excision of the cysts down to the stalk, excision of a cuff of adjacent joint capsule or tendon sheath and circumferentially cauterizing the remaining tissue. This cauterization process also ensures the destruction of the tissues of the cyst that may have been left behind.

Other complications of open ganglion surgery include infection, neuroma, scar formation and persistent pain. Moreover, postoperative stiffness, decreased range of motion and grip weakness may occur. Razemon et al. reported a decrease in prehension strength in almost 17% of patients, and 5 of 36 patients complained of stiffness.¹⁸ In another study of 61 patients who underwent open ganglion excision, moderate to severe pain was observed in 5 patients (10%).¹⁹ In present study, mild to moderate pain in the operation site after prolonged activity was observed in 11 patients (13%). No other complications were observed.

Limitations of the study are retrospective design and absence of a comparison group. Large number of cases and long follow-up period are the strengths of our study.

In conclusion, recurrence rates of the ganglion excision are widely variable ranging from 5%-40%. Low recurrence

rates can be achieved with detailed preoperative surgical planning and complete resection of the cyst including the stalk and a cuff of adjacent tissue

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

There are no disclosures to declare.

Conflict of interest statement

The Authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics Committee Approval

Ethical approval was granted by the Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (24.02.2021/KAEK-156).

References

1. Henderson M, Neumeister MW, Bueno RA Jr. Hand tumors: I. Skin and Soft-tissue tumors of the hand. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133:154-64.
2. Head L, Gencarelli JR, Allen M, Boyd KU. Wrist ganglion treatment: systematic review and meta-analysis. *J Hand Surg Am.* 2015 Mar;40(3):546-53. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.12.014.
3. Athanasian EA. Bone and soft tissue tumors. In: Wolfe SW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH, editors. *Green's operative hand surgery.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2011. 2141-97.
4. Nahra ME, Bucchieri JS. Ganglion cysts and other tumor related conditions of the hand and wrist. *Hand Clin.* 2004;20:249-60.
5. Gude W, Morelli V. Ganglion cysts of the wrist: pathophysiology, clinical picture, and management. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008;1(3-4):205-211.
6. Crawford C, Keswani A, Lovy AJ, et al. Arthroscopic versus open excision of dorsal ganglion cysts: a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol.* 2018;43(6):659-664.
7. Zeidenberg J, Aronowitz JG, Landy DC, Owens PW, Jose J. Ultrasound guided aspiration of wrist ganglions: a follow-up survey of patient satisfaction and outcomes. *Acta Radiol* 2016;57(04):481-486.
8. Stephen AB, Lyons AR, Davis TR. A prospective study of two conservative treatments for ganglia of the wrist. *J Hand Surg Br.* 1999;24:104-105.
9. Abe Y, Watson HK, Renaud S. Flexor tendon sheath ganglion: Analysis of 128 cases. *Hand Surg.* 2004;9:1-4.
10. Kuliński S, Gutkowska O, Mizia S, Gosk J. Ganglions of the hand and wrist: Retrospective statistical analysis of 520 cases. *Adv Clin Exp Med Jan-Feb* 2017;26(1):95-100. doi: 10.17219/acem/65070.
11. Rollins KE, Ollivere BJ, Johnston P. Predicting successful outcomes of wrist and finger ganglia. *Hand Surg.* 2013;18:41-44.
12. Dermon A, Kapetanakis S, Fiska A, Alpentaki K, Kazakos K. Ganglionectomy without repairing the bursal defect: Long-term results in a series of 124 wrist ganglia. *Clin Orthop Surg.* 2011;3:152-156.
13. Singhal R, Angmo N, Gupta S, Kumar V, Mehtani A. Ganglion cysts of the wrist: A prospective study of a simple outpatient management. *Acta Orthop Belg.* 2005;71:528-534.
14. Shoaib A, Clay NR. Ganglions. *Curr Orthop.* 2002;16:451-461.
15. Meena S, Gupta A. Dorsal wrist ganglion: Current review of literature. *J Clin Orthop Trauma* 2014 Jun;5(2):59-64. doi: 10.1016/j.jcot.2014.01.006.
16. Osterman AL, Raphael J. Arthroscopic treatment of dorsal ganglion of the wrist. *Hand Clin.* 1995;11:7e12.
17. Jagers M, Akkerhuis O, Van Der Heijden M, Brink P. Hyaluronidase versus surgical excision of ganglia: a prospective, randomized clinical trial. *J Hand Surg Br.* 2002;27(3):256e258.
18. Razemon JP. Surgical treatment of ganglions of the wrist by partial excision of the joint capsule. Report on 303 cases. *Ann Chir Main* 1983;2:230-243.
19. Clay NR, Clement DA. The treatment of dorsal wrist ganglia by radical excision. *J Hand Surg* 1988;13B:187-191.

Transperitoneal Laparoskopik Adrenalektomi : İlk 28 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi

Transperitoneal Laparoscopic Adrenalectomy: Retrospective Evaluation of the First 28 Patients

Necattin Fırat¹, Emrah Akın¹, Muhammed Doğangün², Taner Demirci³, Ahmet Tarık Harmantepe², Emre Sabuncu², Fehmi Çelebi¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi-Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi- Endokrinoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Necattin Fırat

Adnan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No: 1 Adapazarı, posta kodu: 54100, SAKARYA/TÜRKİYE

T: +90 505 372 50 41

E-mail : necattinf@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.11.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 23.02.2022

Orcid :

Necattin Fırat, <https://orcid.org/0000-0003-0684-8187>

Emrah Akın, <https://orcid.org/0000-0003-0224-3834>

Muhammed Doğangün, <https://orcid.org/0000-0002-5504-7338>

Taner Demirci, <https://orcid.org/0000-0002-9579-4530>

Ahmet Tarık Harmantepe, <https://orcid.org/0000-0003-2888-7646>

Emre Sabuncu, <https://orcid.org/0000-0001-9162-7578>

Fehmi Çelebi, <https://orcid.org/0000-0003-1157-8556>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):16-22) DOI: 10.31832/smj.1023277

Öz

Amaç	Laparoskopik adrenalektomi; fonksiyone ve nonfonksiyone adrenal kitlelerde sıklıkla uygulanmakta ve günümüzde uygun hasta grubunda altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu makalede adrenal kitle tanısı ile transperitoneal laparoskopik cerrahi uygulanan hastaların erken dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Ocak 2016 – Ağustos 2021 tarihleri arasında adrenal kitle tanısı ile laparoskopik cerrahi uygulanan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların kayıtları, preoperatif hasta şikayetleri, tanı yöntemleri, cerrahi teknik, erken dönem cerrahi sonuçları ve histopatolojik sonuçları açısından ayrıntılı olarak incelendi.
Bulgular	Toplam 28 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların 20'si (%71,43) kadın, 8'i (%28,57) erkek ve yaş ortalamaları 50,70±12,00 yıl idi. Lezyonların %50'si (14) sol sürrenal lokalizasyonlu idi. Kitle çapı 6,43±2,11cm olarak belirlenen hastalarda postoperatif en sık histopatolojik tanı adrenokortikal adenom idi. 2 hastada (% 7,14) morbidite ile karşılaşılrken mortalite olmadı.
Sonuç	Laparoskopik adrenalektomi yeterli laparoskopik cerrahi deneyimi olan ekipler tarafından başlangıç cerrahi yöntemi olarak güvenle uygulanabilir.
Anahtar Kelimeler	Adrenalektomi; Feokromasitoma; Laparoskopik adrenalektomi

Abstract

Introduction	Laparoscopic adrenalectomy; It is frequently applied in functional and non-functioning adrenal masses and is currently accepted as the gold standard in the appropriate patient group. This article, it is aimed to evaluate the early results of patients who underwent transperitoneal laparoscopic surgery with the diagnosis of an adrenal mass.
Materials and Methods	The records of patients who underwent laparoscopic surgery with the diagnosis of adrenal mass between January 2016 and August 2021 were evaluated retrospectively. The records of the patients were reviewed in detail in terms of preoperative patient complaints, diagnostic methods, surgical technique, early surgical results, and histopathological results.
Results	A total of 28 patients were evaluated in the study. Twenty (71.43%) patients were female, 8 (28.57%) were male, and their mean age was 50.70±12.00 year. 14 (50%) of the lesions were located in the left adrenal gland. In patients with a mass diameter of 6.43±2.11 cm, the most common postoperative histopathological diagnosis was adrenocortical adenoma. Morbidity was encountered in 2 patients (7.14%), no mortality was observed in any patient.
Conclusion	Laparoscopic adrenalectomy can be safely performed as an initial surgical method by teams with sufficient laparoscopic surgery experience.
Keywords	Adrenalectomy; Pheochromocytoma; Laparoscopic adrenalectomy

GİRİŞ

Adrenal bez cerrahisi fonksiyone ve nonfonksiyone adrenal bez patolojilerinde açık veya laparoskopik olarak uygulanabilmektedir.¹ Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin sık olarak kullanılması adrenal lezyonların tesadüfen bulunmasına (insidentaloma) neden olmuş böylece adrenal cerrahi gereksinimi de artmıştır.² Bu lezyonların çoğu tek taraflı, iyi huylu ve nonfonksiyone adrenal adenomlardan oluşsa da tespit edilen lezyonların hormonal olarak aktif olup olmadığı araştırılmalı ve cerrahi gereksinimi değerlendirilmelidir.^{2,3}

Minimal invaziv cerrahi tekniklerin gelişmesi ve çeşitli ameliyatlarda kullanılmasıyla birlikte laparoskopik adrenalektomi, ilk olarak 1992 yılında Gagner tarafından tanımlanmış⁴ daha sonra cerrahlar tarafından benimsenerek sıkça kullanılmaya başlanmıştır.⁵ Laparoskopik yöntem transperitoneal olarak uygulanabildiği gibi 1994 yılında Mercan ve arkadaşları (Selçuk Mercan, İst.Tıp.Fak) tarafından tanımlandığı şekilde retroperitoneal olarak da uygulanabilmektedir.⁶

Hastalar açısından ameliyat sonrası daha az ağrı, daha iyi kozmetik sonuç daha kısa hastanede kalış süresi ve günlük aktivitelere daha erken dönüş gibi birçok olumlu sonuçları olduğu bilinen laparoskopik cerrahi günümüzde 6 cm'den küçük fonksiyone ve nonfonksiyone adrenal tümörler için altın standart olarak kabul edilmektedir.^{7,8}

Bu makalede adrenal kitle tanısı ile transperitoneal laparoskopik cerrahi uygulanan hastaların erken dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma kesitsel tipte tanımlayıcı çalışmadır ve Sakarya Üniversitesi Etik kurulundan (Tarih: 13-09-2021, karar no: 427 ile Helsinki deklarasyonuna uygun olarak) onayı alınmıştır. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2016- Ağustos

2021 tarihleri arasında adrenal kitle tanısı ile laparoskopik transperitoneal adrenalektomi uygulanan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, ameliyat öncesi tanı yöntemleri, cerrahi teknik bilgileri, post-operatif erken dönem sonuçları ve histopatolojik sonuçları ayrıntılı olarak incelendi.

Endokrinoloji konseyinde değerlendirilen hastalar; fonksiyonel adrenal kitle, 4 cm'den büyük non-fonksiyone kitle ve adrenal malignite şüphesi olan hastalar ameliyat planlaması yapılarak cerrahi kliniğine alındı.

Pre-operatif fonksiyonel değerlendirme

Adrenal insidentaloma hastalarının fonksiyonel değerlendirmesinde; feokromositoma için vanilya kısıtlı fakir diyet sonrası toplanan 24 saatlik idrar örneğinde serbest fraksiyone metanefrin, normetanefrin ve dopamin düzeyleri ile serumda metanefrin ve normetanefrin düzeylerinden yapılmış olan tetkikler kaydedildi. Hiperaldosteronizm tanısı için serum potasyum, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeylerine, cushing için 1 mg dekzametazon supresyon testi (DST) ve/veya 2 mg DST sonrası kortizol ve dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS) düzeylerinden yapılmış olan tetkikler kaydedildi. Şüpheli durumda ise tarama testlerini güçlendirmek için 24 saat idrar serbest kortizol ya da gece yarısı tükrük kortizolü (serbest kortizol) düzeylerinin analizi de yapıldı. Dekzametazon supresyon testinde kortizol supresyonu için eşik değer < 1.8 µg/dL olarak kabul edildi.

Katekolamin ölçümleri high performance liquid chromatography (HPLC) yöntemiyle, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyi ölçümleri radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle, serum kortizol ve serum DHEA-S düzeyi ölçümleri chemiluminescence (DPC, Immulite 2000, CA, USA) yöntemiyle ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümleri radioimmunoassay yöntemiyle yapıldı. Tükrük kortizol düzeyi analizi ise high-pressure liquid chromatography yöntemi ile yapıldı.

Cerrahi teknik

Laparoskopik adrenalektomi transperitoneal olarak uygulandı. Sağ adrenalektomi için tam sol lateral dekübit pozisyonu, sol adrenalektomi için tam sağ lateral dekübit pozisyonu kullanıldı. Kamera trokarı olarak kullanılacak olan ilk trokar göbeğin süpero lateralinden batına yerleştirildi ve direkt görüş altında 1 adet 10mm, 2 adet 5mm trokar ile batına girilerek operasyona başlandı.

Sağ adrenalektomi için karaciğer triangular ligaman kesilerek mobilize edildi ve adrenal bez ve inferior vena cava açığa çıkarıldı. Renal ven alt sınır kabul edilerek vena kavanın diseksiyonu yapılarak adrenal ven bulundu ve proksimaline iki, distaline bir adet klips yerleştirilerek kesildi.

Sol adrenalektomi için sol kolon splenik fleksuranın diseksiyonu ve splenoparietal ligaman kesilerek dalağın mobilizasyonu sağlandı. Adrenal bez splenorenal ligamanın diseksiyonu ile birlikte ortaya çıkarıldı. Sol kolonun diseksiyonu ile birlikte sol renal ven ve buraya drene olan adrenal venin ortaya koyulması sağlandı ve adrenal ven proksimalden çift klips koyularak kesildi. Ameliyat piyesi endobag yardımıyla 10mm'lik trokar yeri kullanılarak batin dışarısına çıkartıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA*Z) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma) olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve parantez içerisinde yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

Belirtilen tarihler arasında kliniğimizde farklı cerrahlar tarafından opere edilen 42 adrenalektomi hastası değerlendirildi. Bu hastalardan 8'ine adrenal dışı major cerrahi esnasında adrenalektomi uygulanmıştı. Adrenal patolojiye bağlı olarak operasyona hazırlanan 34 hastanın 5'inde (%14,71) açık cerrahi, 28'sinde (%82,35) transperitoneal laparoskopik adrenalektomi tercih edilmişti. Bir hastada da

(%2,94) laparoskopik cerrahiden açık cerrahiye dönüşüm oldu. Hastaların yaş ortalaması kadınlarda $48,82\pm 10,33$, erkeklerde $53,9\pm 16,5$ idi (Tablo 1).

Tablo 1. Açık ve laparoskopik adrenal cerrahi uygulanan ve laparoskopiden açığa dönülen hastaların cinsiyete göre dağılımı.

	Kadın	Erkek	Toplam
Açık cerrahi (n,%)	2 (%5,89)	3 (%8,82)	5 (%14,71)
Laparoskopik cerrahi (n,%)	20 (%58,82)	8 (%23,53)	28 (%82,35)
Laparoskopiden açığa dönüşüm (n,%)	1 (%2,94)	-	1 (%2,94)
Toplam (n,%)	23 (%67,65)	11 (32,35)	34 (%100)

Transperitoneal laparoskopik adrenalektomi yapılan 28 hasta 14'ü (%50) fonksiyone adrenal tümör, (3 hasta (%10,71) Cushing, 3 hasta (%10,71) feokromasitoma, 4 hasta (%14,29) Conn sendromu, 2 hasta (%7,14) sessiz feokromasitoma, 2 hasta (%7,14) subklinik Cushing, tanısı ile operasyona hazırlandı. Nonfonksiyone olan 14 hastanın 7'si (%25) adenom, 2'si (%7,14) malignite, 2'si (%7,14) metastazatik kitle, 2'si (%7,14) angiyomyolipom, 1 hasta ise (%3,57) kistik kitle ön tanıları ile operasyona hazırlandı. Hastaların operasyon sonrası histopatolojik tanıları Tablo-2 de verilmiştir.

Tablo 2. Laparoskopik adrenalektomi uygulanan hastaların patolojik tanıları

	N	%
Adenom	15	53,57
Feokromasitoma	3	10,71
Miyelolipom	2	7,14
Adrenakortikal hiperplazi	2	7,14
Tümör Metastazı	2	7,14
Angiyomyolipom	1	3,57
Adrenal Psoudokist	1	3,57
Kavernöz Hemanjiom	1	3,57
Kistik Lenfanjiom	1	3,57

Transperitoneal laparoskopik adrenalektomi yapılan 28 hastada yaş $50,29\pm 11,99$ yıl ve kitle çapı $6,43\pm 2,11$ cm olduğu belirlendi. Ortalama hastanede yatışı $4,34\pm 1,24$ gün

olarak belirlenen hastalarda major cerrahi komplikasyon gelişmedi. 2 hastada (1 hastada ateletaksi, 1 hastada üriner sistem infeksiyonu) minör morbidite gelişti. Hastalarımızın hiçbirinde kan transfüzyon ihtiyacı olmadı. Operasyon esnasında verilen pozisyona bağlı olarak bir hastamızda gelişen sakroiliak ağrı analjezik kullanılarak sorunsuz olarak düzeldi. Bir hastamızda operasyon sonrası dren sıvısından bakılan amilaz seviyesinin yüksek gelmesi üzerine pankreas fistülü düşünülerek medikal olarak takip edildi ve ameliyat sonrası 7.gün dreni çekildi. Hastaların ASA skoru, ek komorbiditeleri ve post operatif komplikasyonları Tablo-3 te verilmiştir.

Tablo-3 Transperitoneal laparoskopik adrenalektomi uygulanan hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, komplikasyonlar ve çıkarılan tümöral kitlenin özellikleri		
Cinsiyet (K/E) n (%)		20/8 (%70,4/%29,6)
YAŞ(yıl)*		50,29±11,99
Adrenal lezyonun çapı (cm)*		6,43±2,11
Nonfonksiyone / fonksiyone n (%)		14/14 (%50/%50)
	HT	9 (%32,14)
	DM	3 (%10,71)
	Obezite	4 (%14,29)
	KAH	2(%7,14)
	Tümör metastazı	2(%7,14)
	Ülseratif Kolit	1(%3,57)
	Kronik böbrek yetmezliği	1(%3,57)
	Soliter Rektal Ülser	1(%3,57)
	1	2(%7,14)
	2	17(%60,71)
	3	5(%17,86)
	3 Post op YBÜ	4(%14,29)
Hastanede yatış (gün)*		4,34±1,24
Sağ surrenal / Sol surrenal n (%)		14/14 (%50,00/%50,00)
	Kolesistektomi	1(%3,57)
	Sol Oferektomi	1(%3,57)
	Pankreas fistülü	1(%3,57)
	Pozisyona bağlı sakroiliak ağrı	1(%3,57)
Kısaltmalar: *ortalama±standart sapma, ASA(American Society of Anesthesiologists), HT(Hipertansiyon), DM(Diyabet), KAH(Koroner arter hastalığı), n(hasta sayısı)		

Adrenal beze metastaz nedeniyle opere edilen hastaların primer tümörü mide ve akciğer kaynaklı idi. Açığa geçilen tek hastada tümör boyutu büyüktü (14 cm) ve laparoskopik cerrahi uygulamak teknik olarak zordu.

TARTIŞMA

Adrenal bezde tespit edilen lezyonlarda cerrahi endikasyonu, lezyonun çapı ve hormonal olarak aktif olup olmadığı incelenerek koyulmalı ve fonksiyonel adrenal tümörler, 4 cm'den büyük nonfonksiyone adrenal tümörler ve takip sırasında büyüyen malignite şüphesi olan adrenal lezyonlar opere edilmek üzere değerlendirilmelidir.⁹

Tedavide açık cerrahi yaklaşımlar zamanla yerini laparoskopik cerrahiye bıraksa da laparoskopik adrenalektomi için hasta seçiminde kitlenin malign özelliği ve tümörün büyüklüğü hala tartışmalı iki konuyu oluşturmaktadır. Fakat zamanla laparoskopik adrenalektomi, büyük adrenal kitleler ve malign tümörlerde de önerilmeye başlanmıştır.¹⁰ Onkolojik rezeksiyon prensiplerinden vazgeçmemek şartıyla 10 cm ye kadar olan evre I ve II tümörlerde de laparoskopinin uygulanabileceği bildirilmiştir.⁸ Açık cerrahi ise 12 cm'nin üzerindeki kitlelerde önerilmektedir.¹¹ Literatürde laparoskopik adrenalektomi uygulanan 8 cm'ye kadar olan tümörler için tümör boyutu ile ameliyat süresi ve morbidite arasında bir ilişki bulunamamış, daha büyük tümörlerde ise perioperatif morbidite üzerine olumsuz bir etki olmaksızın ameliyat süresinin daha uzun olduğu, kan kaybı ve hastanede kalış süresinin arttığı bildirilmiştir.^{12,13} Hastalarımızın hiçbirinde primer adrenal malignite yoktu ve ortalama tümör boyutu literatürde laparoskopik adrenalektomi uygulanan çalışmalardaki tümör boyutu ile uyumluydu.

Laparoskopiden açığa dönüşüm ise; teknik olarak zorlanılan durumlarda, lokal invazyonun görüldüğü adrenokortikal kanserlerde, karın içi yoğun adezyon varlığında ve ciddi kanama durumunda önerilmektedir.¹⁴ Literatürde açığa dönüş için verilen oranlar %0-13 arasında değişmektedir.¹⁵ Thompson ve arkadaşları 659 hastalık çalışmalarında açığa

dönüş oranlarının % 5,6 olduğunu bildirmişler ve büyük tümör boyutu ve malign tümör varlığının açığa geçiş için etkili faktörler olduğunu belirtmişlerdir.¹⁶ Laparoskopiden açığa dönüş yaptığımız bir hasta vardı ve açığa geçiş nedenimiz tümör boyutuna bağlı olarak cerrahi teknikte zorlanıyordu.

Adrenal beze tümör metastazı çok sık karşılaşılan bir durum değildir. En sık akciğer, böbrek, kolon ve meme kanserleri ve malign melenomlar adrenal beze metastaz yapmakta ve metastazlar hastaların neredeyse yarısında bilateral olarak görülmektedir.¹⁷ Adrenal metastazı olan seçilmiş hastalarda uygulanan adrenalektomi hastanın beklenen yaşam süresine olumlu yönde katkı sağlayabilmektedir.¹⁸ İzole adrenal metastazı olan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adrenalektomi uygulanması, hastalarda uzun süreli sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.¹⁸ Akciğer kanserinin adrenal metastazı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastamızın 18 aylık onkolojik takipleri sorunsuz seyretmektedir. Mide kanserinin adrenal metastazı nedeniyle opere olan hasta adrenalektomi sonrası takiplerinde tümör nüksü görüldü ve hastanın klinik takibi mortalite ile sonuçlandı.

Laparoskopik adrenalektomi minimal invaziv cerrahinin olumlu yönlerinin tamamını barındırmakla birlikte risk ve komplikasyon oranlarını da taşımaktadır. laparoskopik adrenalektomi sırasında karşılaşılabilecek perioperatif komplikasyonlar arasında damar yaralanmaları, intestinal yaralanmalar ve karaciğer, böbrek ve diyafragma yaralanmaları sayılabilir.¹⁹ Sol adrenalektomile için ayrıca belirtilmesi gereken kompliasyonlardan birisi de pankreas fistülüdür. Operasyon sonrası fistüle yol açabilecek distal pankreas yaralanmalarının oranının %1,1- 8 arasında olduğu belirtilmiştir.²⁰ Tedavi yaklaşımı olarak genellikle medikal tedavi önerilmektedir. Bir hastamızda postoperatif dren sıvısından bakılan amilaz değeri yüksek olarak belirlendi. Medikal olarak takip edilen hastada ek cerrahi girişim ihtiyacı olmadı.

Laparoskopik adrenalektomi feokromasitoma varlığında da güvenle uygulanabilmektedir. laparoskopik adrenalektominin erken dönemlerinde pnömoperitonyum basıncının katekolamin salınımını önemli ölçüde arttırabileceğine inanılıyordu. Fakat yapılan çalışmalarda pnömoperiton oluşumunun kalp hızını önemli ölçüde değiştirmediği gösterildi.²¹ Song Bai ve arkadaşlarının 182 feokromasitoma hastasında yapılan çalışmalarında laparoskopik adrenalektomi ile açık adrenalektomiye karşılaştırmışlar ve intraoperatif hemodinamik instabilitenin istatistiksel olarak laparoskopik cerrahide daha az olduğunu belirtmişlerdir.²² Laparoskopik cerrahi uyguladığımız feokromasitoma hastalarımızda herhangi bir problemle karşılaşmadık.

Hastanede kalış süresi bir çok faktörden etkilenmekle birlikte laparoskopik cerrahi daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmektedir. Bizim çalışmamızda hastanede kalış gün süresi $4,34 \pm 1,24$ olarak bulunmuştur. Literatür verilerine göre hastalarımızın daha uzun süre yattığı görülmekle birlikte bazı çalışmalarla uygunluğu da mevcuttur.²³ Hastalarımızdaki yüksek ASA skoru ve ko-morbid hastalık varlığı oranının yüksek olmasının hastanede yatış süresinin uzun olması üzerine etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; transperitoneal laparoskopik adrenalektomi yeterli laparoskopik deneyim varlığında uygun hastalarda başlangıç cerrahi tedavisi olarak güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.

Etik Komite Onayı

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 13/09/2021, karar no:427) tarafından onaylandı.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve / veya yayınlanması ile ilgili olarak potansiyel çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları

Fikir – N.F, F.Ç.; Denetleme – E.A, M.D.; Malzemeler –
N.F,A.T.H,E.S, F.Ç.; Veri toplanması ve işlemleri – N.F,
M.D; Analiz ve yorum – N.F,T.D; Yazıyı yazan – N.F,T.D.

References

1. Al-Jalabneh T, Al-Shawabkeh O, Al-Gwairy I, Abu-Zeitoun O, Al-Njadat I, Al-Soudi M, et al. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy: a Retrospective Comparative Study. *Med Arch* 2021 Feb;75(1):41-4.
2. Alshahrani MA, Bin Saeedan M, Alkhunaizan T, Aljohani IM, Azzumee FM. Bilateral adrenal abnormalities: imaging review of different entities. *Abdom Radiol* 2019 Jan 1;44(1):154-79.
3. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *American Journal of Roentgenology* 2008 May 1;190(5):1163-8.
4. M Gagner, A Lacroix, E Bolté Laparoscopic Adrenalectomy in Cushing's Syndrome and Pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 1992 Oct 1;327(14):1033-1033.
5. Cardinali L, Skrami E, Catani E, Carle F, Ortenzi M, Balla A, et al. Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy: a comparative study of different techniques for vessel sealing. *Surg Endosc* 2021 Feb 1;35(2):673-83.
6. Mercan S, Seven R, Ozarmagan S, Tezelman S. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. *Surgery* 1995 Dec;118(6):1071-5; discussion 1075-1076.
7. Fendrich V, Knecht M. Minimalinvasive Operation von Nebennierentumoren. *Dtsch Med Wochenschr* 2018 Aug;143(17):1235-41.
8. Machado NO, al Qadhi H, al Wahaibi K, Rizvi SG. Laparoscopic Adrenalectomy for Large Adrenocortical Carcinoma. *JSLs* 2015;19(3):e2015.00036.
9. Prakobpon T, Santi-ngamkun A, Usawachintachit M, Ratchanon S, Sowanthip D, Panumatrasamee K. Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy in the large adrenal tumor from single center experience. *BMC Surg* 2021 Feb 1;21:68.
10. Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. Laparoscopic adrenalectomy. *Gland Surg* 2019 Jul;8(Suppl 1):S41-52.
11. Uludag M. Adrenaletomide endikasyonlar ve cerrahi seçenekler. *Sisli Etfal [Internet]* 2020 [cited 2021 Nov 8]; Available from: <http://www.sislietfaliptip.org/jvi.aspx?un=SETB-05578>
12. Teksöz S, Kılboz BB, Bükey Y. Experience of an endocrine surgeon in laparoscopic transperitoneal adrenalectomy. *BMC Surg* 2019 Sep 11;19:134.
13. Castillo OA, Vitagliano G, Secin FP, Kerkebe M, Arellano L. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal masses: does size matter? *Urology* 2008 Jun;71(6):1138-41.
14. Gaujoux S, Bonnet S, Leconte M, Zohar S, Bertherat J, Bertagna X, et al. Risk factors for conversion and complications after unilateral laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2011 Oct;98(10):1392-9.
15. Sebastian M, Rudnicki J. Recommendation for laparoscopic ultrasound guided laparoscopic left lateral transabdominal adrenalectomy. *Gland Surg* 2020 Jun;9(3):689-94.
16. Thompson LH, Nordenström E, Almquist M, Jacobsson H, Bergenfelz A. Risk factors for complications after adrenalectomy: results from a comprehensive national database. *Langenbecks Arch Surg* 2017 Mar;402(2):315-22.
17. Samsel R, Cichocki A, Roszkowska-Purska K, Papierska L, Kołasińska-Ćwikła A, Karpeta E, et al. Adrenal metastases – long-term results of surgical treatment, single-centre experience. *Contemp Oncol (Pozn)* 2020;24(1):29-33.
18. Sastry P, Toccock A, Coonar AS. Adrenalectomy for isolated metastasis from operable non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014 Apr;18(4):495-7.
19. Tuncel A, Balcı M, Köseoğlu E, Aslan Y, Güzel Ö, Keten T, et al. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: five years' experience with 35 patients. *Turk J Urol* 2013 Dec;39(4):214-9.
20. Kokorak L, Soltes M, Vladovic P, Marko L. Laparoscopic left and right adrenalectomy from an anterior approach – is there any difference? Outcomes in 176 consecutive patients. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2016 Dec;11(4):268-73.
21. Natkaniec M, Pędziwiatr M, Wierdak M, Białas M, Major P, Matlok M, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma is more difficult compared to other adrenal tumors. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2015 Sep;10(3):466-71.
22. Bai S, Yao Z, Zhu X, Li Z, Jiang Y, Wang R, et al. Comparison of transperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: A retrospective propensity score-matched cohort study. *Int J Surg* 2019 Jan;61:26-32.
23. Brandao LF, Autorino R, Laydner H, Haber G-P, Ouzaid I, De Sio M, et al. Robotic Versus Laparoscopic Adrenalectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2014 Jun 1;65(6):1154-61.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığında Halk Sağlığı Uzmanları COVID-19 Pandemisinde Nasıl Rol Aldı?

How Did Public Health Specialist at the Ministry of Health in Turkey Play a Role in the COVID-19 Pandemic?

Erhan Kaya¹, Ayşegül Erdoğan², Mithat Temizer³

¹ Osmaniye İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı, Osmaniye, Türkiye

² Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Epidemiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erhan Kaya

Osmaniye İl Sağlık Müdürlüğü, Osmaniye, Türkiye

T: +90 543 737 74 11 E-mail: erhan.ky1@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 17.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 23.02.2022

Orcid:

Erhan Kaya <https://orcid.org/0000-0001-7458-3024>

Ayşegül Erdoğan <https://orcid.org/0000-0002-0548-5911>

Mithat Temizer <https://orcid.org/0000-0001-6059-8380>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):23-31) DOI: 10.31832/smj.953904

Öz

Amaç Bu kesitsel çalışmada COVID-19 pandemi sürecinde Halk Sağlığı Uzmanlarının pandemide aldıkları rollerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler Çalışma Türkiye'de Sağlık Bakanlığında görev yapan 136 Halk Sağlığı Uzmanı doktora anket yapılarak tamamlandı.

Bulgular Çalışmamızda Halk Sağlığı Uzmanlarının yaş ortalaması 36,64±6,38 yıl, Halk Sağlığı Uzmanı olarak çalışma süresi 50,94±62,10 aydır. Çalışmamızda hekimlerin %65,5'i kadın, %8,8'i ise yöneticidir ve %89,7'si COVID-19 pandemisinde aktif görev almıştır. Halk Sağlığı Uzmanları salgın sürecinde en fazla fiyasyon çalışmaları (%70,6), tarama çalışmaları (%54,4) ve işyeri denetimlerinde (%49,3) görevlendirilmiştir. İlçe sağlık müdürü olmak isteyen hekim oranı %58,1 idi. Aynı zamanda %63,2'si İl Sağlık Müdürlüğü yönetiminde başkan veya başkan yardımcısı olmak istiyor. İl ve İlçe Sağlık Müdürlüğü yönetiminde bulunma isteği yaş ve cinsiyet gruplarına göre istatistiksel anlamlı farklar göstermemiştir (p>0,05).

Sonuç Sağlığın her alanında toplu sağlığını gözetken Halk Sağlığı Uzmanlarının sağlık yönetimine daha fazla dahil edilmesi, görev tanımın ve yönetici rolünün yasal olarak belirgin ifade edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler Covid-19; halk sağlığı; doktor

Abstract

Introduction In this cross-sectional study, it was aimed to evaluate the roles of Public Health Specialists in the pandemic during the COVID-19 pandemic.

Materials and Methods The study was completed by conducting a questionnaire with 136 Public Health Specialist doctors working in the Ministry of Health in Turkey.

Results In our study, the average age of Public Health Specialists was 36,64 ± 6,38, and the duration of working as a Public Health Specialist was 50,94 ± 62,10 months. In our study, 65,5% of the physicians were women, 8,8% were managers, and 89,7% of them took an active role in the COVID-19 pandemic. Participating physicians mostly took part in filtration studies (70,6%), screening studies (54,4%), and workplace control (49,3%) during the pandemic. The rate of physicians who wanted to be the district health director was 58,1%. At the same time, 63,2% of them want to be a president or vice president in provincial health administration. Willingness to be in the provincial and district health administration did not show statistically significant differences according to age and gender groups (p>0,05).

Conclusion Public Health Specialist, who take care of public health in all areas of health, need to be more involved in health management. The job description and the management role should be clearly stated legally.

Keywords Covid-19; public health; physician

GİRİŞ

Çin'in Wuhan kentinde ilk kez Aralık 2019'da tespit edilen SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı hızla yayılmaya başladı ve Türkiye'de 11 Mart 2020'de ilk kez görüldü. Dünya Sağlık Örgütü aynı tarihte resmi olarak pandemi ilan etti.¹⁻³

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı pandemi ilanından aylar önce salgın yönetimi için çok önemli görev üstlenecek olan Operasyon Merkezini kurmuş ve Bilim Kurulunu oluşturmuştur. COVID-19 salgınında yönetim, Sağlık Bakanlığının koordinasyonunda multisektörel "Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı" çerçevesinde, Bilimsel Danışma Kurulunun önerileri dikkate alınarak yapılmakta, alınan merkezi kararlar "İl Pandemi Kurulları" ile illere özgü olarak şekillenmektedir.⁴ Ayrıca bu öngörü ile Türkiye'de henüz vakanın hiç görülmediği 24 Ocak 2020'de ilk kez COVID-19 tanısı, tedavi ve izlem ile ilgili rehber yayınlanmış ve bu rehber, salgın sürecinde sürekli güncellenerek salgın yönetiminin en önemli halkalarından birisi olmuştur.⁵

Başkanlığını Sağlık Bakanının yaptığı 10 Ocak 2020 tarihinde kurulan 26 kişilik Bilimsel Danışma Kurulu'nda Halk Sağlığı Uzmanı olarak bir öğretim üyesi, Nisan 2020 tarihinde Bilimsel Danışma Kurulu ile çalışan "Toplumda Salgın Yönetimi" adı altında oluşturulan alt kurulda ise sekiz Halk Sağlığı Uzmanı yer almıştır. Merkezi örgütlenmeye bağlı olarak alınan kararlar sonrasında illerde Sağlık Bakanlığı tarafından İl Pandemi Koordinasyon Kurulları oluşturulmuş ve toplantılar yapılmıştır. Bu kurullarda üniversitelerin Halk Sağlığı Anabilim Dalından bir öğretim üyesinin de görevlendirilmesi istenmiştir. İllerde oluşturulan İl Pandemi Koordinasyon kurullarının ancak yarısından azında bir Halk Sağlığı Uzmanı görev almıştır.⁶

COVID-19 pandemisinde tüm dünyada sağlık alanında, finansman, personel, yönetim, malzeme açısından beklenelemeyen ihtiyaçlar meydana gelmiştir.⁷ Halk Sağlığı Uzmanının görevleri; toplumun sağlık düzeyini, var olan

ve gelişebilecek sorunlarını, bu sorunların nedenlerini ve toplumun sağlık gereksinmelerini bilimsel teknikler kullanarak saptamak, halk sağlığı politikaları geliştirerek çözümler üretmek, halk sağlığı programlarının kontrol ve değerlendirmelerini yapmak, bu programların yürütülmesinde görev almak, sağlık hizmetlerinin her kademesinde yöneticilik yapmaktır.⁸

Bu çalışmada COVID-19 pandemi sürecinde Halk Sağlığı Uzmanlarının pandemiye aldıkları rollerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel ve tanımlayıcı araştırmanın evrenini Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı bünyesinde görev alan tüm Halk Sağlığı Uzmanı hekimler oluşturmuştur. HASUDER (Halk Sağlığı Uzmanları Derneği) Türkiye Sağlık Raporu (2020) verilerine göre bu kategoride toplam 470 uzman hekim olduğu bilinmektedir.⁹ Halk Sağlığı Uzmanlarına çalıştıkları kurum iletişim bilgileri ve sosyal medya grupları üzerinden ulaşılmış ve elektronik posta yoluyla anket uygulanmıştır. Yapılan anketler neticesinde 136 Halk Sağlığı Uzmanı ile çalışma tamamlanmış, böylece evrende bulunan Halk Sağlığı Uzmanlarının %28,9'una ulaşılmıştır. Anketler 9 Ağustos ile 9 Ekim 2020 tarihleri arasındaki iki aylık dönem içerisinde elektronik ortamda Google forms aracılığı ile yapılmış, çalışmaya katılım için hekimlerin onamları alınmıştır. Anketlerde Halk Sağlığı Uzmanlarına sosyodemografik bazı bilgilerine ek olarak COVID-19 pandemisinde aldıkları roller ve düşünceleri ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Veriler SPSS 15v. paket programında analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş. Kategorik değişkenler arasındaki farklar için Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel analizlerde p<0,05 anlamlı değer kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda Halk Sağlığı Uzmanlarının yaş ortalaması 36,64±6,38, Halk Sağlığı Uzmanı olarak çalışma süre-

si 50,94±62,10 aydır. Çalışmamızda hekimlerin %65,5'i (n=85) kadındır. Kadro durumlarına bakıldığında hekimler ağırlıklı olarak 657 sayılı devlet memurları kadrosunda 117 hekim (%86,0), 12 hekim (%8,8) ise 663 sayılı kanun hükmünde kararname ile yönetici sözleşmesindedir. Uzman hekimlerin %52,2'si il merkezinde görev aldıklarını belirtmiştir. Hekimlerin %89,7'si (n=122) COVID-19 pandemisinde aktif görev almıştır. Halk Sağlığı Uzmanları salgın sürecinde en fazla filyasyon çalışmaları (%70,6), tarama

çalışmaları (%54,4) ve toplu alan denetimlerinde (%49,3) görevlendirilmiştir. Hekimlerin %14,0'ı (n=19) hıfzıssıhha kurulunda bulunmuş, %34,6'sı (n=47) pandemi planı hazırlamış, %58,8'i (n=80) pandemi için ek ödeme tavan ücret olarak almıştı. İl pandemi kurulunda bulunan hekim sayısı 10 (%7,4) idi. Kurulda olmayıp, katkılarını iletebilen hekim sayısı 21 (%15,4), kurulda olmayan ve katkılarını iletemeyen hekim sayısı ise 105 (%77,2) tir (Tablo 1).

Tablo 1. Halk Sağlığı Uzmanlarının sosyodemografik bilgileri ve pandemideki rolleri

Değişkenler (n=136)		n	%
Yaş	≤35	78	57,4
	>35	58	42,6
Cinsiyet	Kadın	85	62,5
	Erkek	51	37,5
Kadro durumu	657	117	86,0
	Yönetici sözleşmeli	12	8,8
	4924 sözleşmeli	7	5,2
Çalışma yeri	İl merkezi	71	52,2
	İlçe merkezi	64	47,1
	Kırsal alan	1	0,7
Pandemide aktif görev alma durumu	Evet	122	89,7
	Hayır	14	10,3
Pandemide alınan görevler*	Filyasyon çalışmaları	96	70,6
	Tarama çalışmaları	74	54,4
	Toplu alan denetimleri	67	49,3
	Vefa destek grubu	22	16,2
	Sağlık Bakanlığı bilim kurulu koordinasyonu	1	0,7
	İl ve ilçe sağlık müdürlüğünde koordinasyon	5	3,7
	Hasta sevki	4	2,9
	Eğitimler	6	4,4
	Hastane pandemi iş sağlığı ve güvenliği	1	0,7
	Acil servis nöbeti	1	0,7
	Hastane COVID-19 servisi	1	0,7
	Laboratuvar	1	0,7
	İmmün plazma tedavisi	1	0,7
	Hıfzıssıhha kurulunda bulunma durumu	Evet	19
Hayır		117	86,0
Pandemi planı hazırlama durumu	Evet	47	34,6
	Hayır	89	65,4
Pandemi ek ödemesi alma durumu	Tavan ücret ödemesi	80	58,8
	Kısmen	28	20,6
	Hiç almadım	28	20,6
İl Pandemi Kurulunda bulunma durumu	Kuruldayım	10	7,4
	Kurulda değilim, katkılarımı iletebiliyorum	21	15,4
	Kurulda değilim ve katkım yok	105	77,2

*Birden fazla cevap verilmiştir.

Pandemi öncesi ve sırasında sayılara göre sahadaki Halk Sağlığı Uzmanlarının görev yeri dağılımı Tablo 2' de gösterilmiştir. Halk Sağlığı Uzmanları en çok İlçe Sağlık Müdürlüklerinde görev almaktadır. Pandemi sırasında (73 hekim), pandemi öncesine (53 hekim) göre İlçe Sağlık Müdürlüklerinde çalışan hekim sayılarında artma olduğu gözlenmiştir.

Halk Sağlığı Uzmanlarının kendilerine yöneltilen bazı sorulara verdikleri cevaplar Tablo 3'te gösterilmiştir. Halk Sağlığı Uzmanlarının %43,4'ü İl Sağlık Müdürünün organize ettiği hiçbir toplantıda yer almadığı belirtilmiştir. Ayrıca hekimlerin %18,5'i hiçbir zaman görüşlerine değer verilmediğini, 42,2'si ise görüşlerine bazen değer verildiğini belirtmiştir. Kendinizi pandemi sürecinde iş

yaramaz hissediyor musunuz şeklindeki bir diğer soruya ise hekimler %54,8 oranında bazen cevabı vermiştir. Yöneltilen sorulara göre pandemi sürecinde Halk Sağlığı Uzmanlarının %31,9'u çoğu zaman, %30,4'ü ise her zaman kendilerini tükenmiş hissetmektedir. İlçe sağlık müdürü olmak ister misiniz? sorusuna hekimlerin 79'u (%58,1), il sağlık yönetiminde başkan veya başkan yardımcısı olmak ister misiniz? sorusuna hekimlerin 86'sı (%63,2) evet cevabı vermiştir.

Halk Sağlığı Uzmanlarının COVID-19 pandemisinde aktif görev alma durumları, hıfzıssıhha kurulunda bulunma durumları, pandemi planı hazırlama durumları, İl Pandemi Kurulundaki rolleri, İlçe Sağlık müdürü ve il sağlık yönetiminde başkan veya yardımcısı olma istekleri, hekimlerin

Tablo 2. Pandemi öncesi ve sırasında sahadaki Halk Sağlığı Uzmanlarının sayılarla görev yeri dağılımı (n=136)

Görev yeri	Pandemi öncesi n (%)	Pandemi sırasında n (%)
Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	2 (1,47)	2 (1,47)
Halk Sağlığı başkan yardımcılığı	1 (0,74)	1 (0,74)
Diğer başkan yardımcılığı	1 (0,74)	1 (0,74)
Başhekimlik	1(0,74)	3 (2,21)
Başhekim yardımcılığı	3 (2,21)	2 (1,47)
İlçe Sağlık Müdürü	3 (2,21)	5 (3,68)
İl Sağlık Müdürlüğü	12 (8,82)	10 (7,35)
İl Sağlık Müdürlüğü birim sorumlusu	10 (7,35)	10 (7,35)
İlçe Sağlık Müdürlüğü birim sorumlusu	13 (9,56)	9 (6,62)
İlçe Sağlık Müdürlüğü	53 (38,97)	73 (53,67)
Toplum Sağlığı Merkezi sorumlu hekimi	3 (2,21)	2 (1,47)
Toplum Sağlığı Merkezi	4 (2,94)	6 (4,41)
Sağlıklı Yaşam Merkezi	8 (5,88)	2 (1,47)
Halk Sağlığı Laboratuvarı	2 (1,47)	2 (1,47)
Eğitim ve Araştırma Hastanesi	1 (0,74)	-
Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ünitesi	1 (0,74)	-
Kanser Kayıt Merkezi	1 (0,74)	1 (0,74)
Meslek Hastalıkları Hastanesi	1 (0,74)	1 (0,74)
Verem Savaş Dispanseri	1 (0,74)	1 (0,74)
İş yeri hekimliği	1 (0,74)	1 (0,74)
Asistan hekim	12 (8,82)	-
Yan dal asistan hekim	1 (0,74)	4 (2,94)
Çalışmıyor	1 (0,74)	-

Tablo 3. Halk Sağlığı Uzmanlarının bazı sorulara verdikleri cevapların dağılımı

Sorular		n	%
Görüşlerinize değer veriliyor mu? (n=135)	Hiçbir zaman	25	18,5
	Bazen	57	42,2
	Çoğu zaman	45	33,4
	Her zaman	8	5,9
Kendinizi pandemi sürecinde tükenmiş hissediyor musunuz? (n=135)	Hiçbir zaman	2	1,4
	Bazen	49	36,3
	Çoğu zaman	43	31,9
	Her zaman	41	30,4
Kendinizi pandemi sürecinde işe yaramaz hissediyor musunuz? (n=135)	Hiçbir zaman	34	25,2
	Bazen	74	54,8
	Çoğu zaman	18	13,3
	Her zaman	9	6,7
Halk Sağlığı Yönetim Sisteminde (HSYS) sorun yaşadınız mı? (n=136)	Kullanmadım	12	8,8
	Hiçbir zaman	8	5,9
	Bazen	86	63,3
	Çoğu zaman	29	21,3
	Her zaman	1	0,7
Filyasyon ve İzolasyon Takip Sisteminde (FİTAS) sorun yaşadınız mı? (n=136)	Kullanmadım	35	25,8
	Hiçbir zaman	9	6,6
	Bazen	79	58,1
	Çoğu zaman	9	6,6
	Her zaman	4	2,9
İl Sağlık Müdürü organizasyonunda pandemi sürecinde kaç kez toplandınız? (n=136)	0	59	43,4
	1-10	58	42,6
	11-50	11	8,1
	>50	8	5,9
Vali organizasyonunda pandemi sürecinde kaç kez toplandınız? (n=136)	0	111	81,6
	1-10	19	14,0
	11-50	5	3,7
	>50	1	0,7
Kaymakam organizasyonunda pandemi sürecinde kaç kez toplandınız? (n=135)	0	95	70,4
	1-10	32	23,7
	11-50	6	4,4
	>50	2	1,5
İlçe Sağlık Müdürü olmak ister misiniz? (n=135)	Evet	79	58,1
	Hayır	57	41,9
İl sağlık yönetiminde başkan veya başkan yardımcısı olmak ister misiniz? (n=135)	Evet	86	63,2
	Hayır	50	36,8

yaş ve cinsiyet gruplarına göre istatistiksel anlamlı farklar göstermemiştir ($p>0,05$; Tablo 4).

	Yaş				Cinsiyet				Toplam	
	≤35		>35		Erkek		Kadın			
	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^b
Pandemide aktif görev aldınız mı?										
Evet	70	57,4	52	42,6	47	38,5	75	61,5	122	89,7
Hayır	8	57,1	6	42,9	4	28,6	10	71,4	14	10,3
	p=0,987				p=0,466					
Hıfzıssıhha kurulunda mısınız?										
Evet	14	73,7	5	26,3	8	42,1	11	57,9	19	14,0
Hayır	64	54,7	53	45,3	43	36,8	74	63,2	117	86,0
	p=0,121				p=0,655					
Pandemi planı hazırladınız mı?										
Evet	23	48,9	24	51,1	17	36,2	30	63,8	47	34,6
Hayır	55	61,8	34	38,2	34	38,2	55	61,8	89	65,4
	p=0,149				p=0,816					
İl pandemi kurulunda rolünüz nedir?										
Kuruldayım	7	70,0	3	30,0	2	20,0	8	80,0	10	7,4
Kurulda değilim, katkımı iletebiliyorum	16	76,2	5	23,8	11	52,4	10	47,6	21	15,4
Kurulda değilim, katkım yok	55	52,4	50	47,6	38	36,2	67	63,8	105	77,2
	p=0,092				p=0,186					
İlçe sağlık müdürü olma isteği										
Evet	49	62,0	30	38,0	32	40,5	47	59,5	79	58,1
Hayır	29	50,9	28	49,1	19	33,3	38	66,7	57	41,9
	p=0,195				p=0,394					
Başkan veya yardımcısı olma isteği										
Evet	54	62,8	32	37,2	36	41,9	50	58,1	86	63,2
Hayır	25	50	25	50	16	32,0	34	68,0	50	36,8
	p=0,161				p=0,288					
*Satır yüzdesi, ^b Sütun yüzdesi										

TARTIŞMA

Çalışmamızda Halk Sağlığı Uzmanlarının yaş ortalaması $36,64 \pm 6,38$, Halk Sağlığı Uzmanı olarak çalışma süresi ortalama 4 yıldan biraz fazladır. Halk Sağlığı Uzmanlarının uzman hekimler için düşük sayılabilecek yaş ortalamasına ve uzman olarak çalışma süresine sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca uzman hekimlerin önemli bir çoğunluğu (%65,5) kadındır. Çalışmamızda hekimlerin %89,7'si COVID-19 pandemisinde aktif görev almıştır. Hekimlerin sadece %14,0'ı hıfzıssıhha kurulunda bulunmuş, %34,6'sı il pandemi planı hazırlamıştır. İl Pandemi Kurulunda olmayan ve katkılarını iletemeyen hekim oranı ise çalışmamızda %77,2'dir. Özellikle il ve ilçe yönetimlerinde Halk Sağlığı Uzmanlarına karar verme ve yönetim noktasında az yer verildiği belirgin şekilde izlenmiştir. Halk Sağlığı Uzmanları, salgın sürecinde daha çok filyasyon çalışmaları, tarama çalışmaları, toplu alan denetimleri gibi görevlerde yürütücü olmuşlardır. Filyasyon, bulaşıcı hastalık salgınlarında ilk olgunun ve bu olguya temas eden kişilerin veya başka olguların bulunmasını kapsamaktadır.¹⁰ Pandemi Halk Sağlığı Uzmanları filyasyon çalışmalarında çok aktif görev almışlardır. Salgın yönetiminde kanıta dayalı karar almada sürveyans etkin olmalıdır. Veri toplama, veri analiz ve değerlendirmeleri paylaşılarak, salgın kontrol süreçlerinde merkez ve taşra teşkilatı arasında koordinasyon sağlanmalıdır.⁴ Pandemi sırasında, İlçe Sağlık Müdürlüklerinde ve Toplum Sağlığı Merkezlerinde görev alan çalışan hekim sayılarında pandemi öncesine göre artma salgında Halk Sağlığı Uzmanlarının filyasyonda değerlendirildiğini ayrıca göstermektedir. Halk Sağlığı Uzmanlarının etkin kullanımını anlamaya yönelik olarak toplantılara katılma durumları sorulmuştur. Halk Sağlığı Uzmanlarının aradan geçen zaman diliminde %43,4'ü gibi çok önemli bir çoğunluğunun İl Sağlık Müdürünün organize ettiği hiçbir toplantıda yer almadığı belirtilmiştir. Hekimlere pandemi de aldıkları roller ile ilgili yöneltilen sorularda hekimlerin %18,5'i hiçbir zaman görüşlerinize değer verilmediğini, 42,2'si ise görüşlerine bazen değer verildiğini belirtmiştir. Kendinizi pandemi sürecinde işe yaramaz hissediyor musunuz şeklindeki bir diğer soruya ise hekimler ağırlıklı

olarak (%54,8) bazen cevabı vermiştir. HASUDER 2021 raporunda birçok Halk Sağlığı Uzmanı süreç yönetimine yeterince etki edemediklerini daha çok katılım göstermek istedikleri belirtmişlerdir.⁶ Pandemi gibi olağan dışı durumlarda Halk Sağlığı Uzmanları sürece daha çok etki etmek istemelerine rağmen özellikle il yönetimlerinde çok geride kalmışlardır.

Pandemi başlangıcından beş ay gibi bir zaman sonra yapılan ankette Halk Sağlığı Uzmanlarının %31,9'u çoğu zaman, %30,4'ü ise her zaman kendilerini tükenmiş hissettiklerini belirtmişlerdir. Halk Sağlığı Uzmanları filyasyonda, taramada, denetimlerde yani daha çok kurum dışında yapılan görevlerde oldukça yorulmuşlardır. Sağlık Bakanlığı sağlık çalışanlarının pandemi sürecinde motivasyonlarını yükseltmek amacı ile pandemi nedenli ek ödeme yapmıştır.

Devam eden pandemiye sağlık çalışanlarına daha sonra COVID-19 pandemisi nedeniyle yapılan ek ödemelerde Halk Sağlığı Uzmanları %100 tavan ücret altında döner sermayeden faydalanmışlardır.¹¹⁻¹³

Pandemi anında yapılan bu ankette Halk Sağlığı Uzmanlarının %8,8'i gibi düşük bir oranda sözleşmeli yönetici statüsünde oldukları görülmüştür buna karşın hekimlerin %58,1'i ilçe sağlık müdürü olmayı istemekte, %63,2'i ise il sağlık müdürlüğü yönetimi bünyesinde başkan veya başkan yardımcısı olmak istemektedir. Toplum Sağlığı Merkezlerinin kurulmasına ve çalıştırılmasına dair yönerge de personel yapısı ile ilgili 6. maddede Halk Sağlığı Uzmanı hekimlerin toplum sağlığı sorumlu hekimliği için öncelikli olduğuna dair madde bulunmakta ancak bu yönerge İlçe Sağlık Müdürlüklerinin kurulduğu yeni teşkilat şemasıyla güncelliğini kaybetmiş durumdadır.¹⁴

Halk Sağlığı Uzmanlarının COVID-19 pandemisinde aktif görev alma ile ilişkili olacak bazı değişkenler, İlçe Sağlık Müdürü ve il sağlık yönetiminde başkan veya yardımcısı olma istekleri, hekimlerin yaş ve cinsiyet gruplarına göre

anlamli farklılıklar göstermemiştir. Yaş ve cinsiyet fark etmeksizin Halk Sağlığı Uzmanları, yönetimde yer almak istemektedirler.

Çalışmamızda tüm Halk Sağlığı Uzmanlarını kapsayan evren içerisinde herhangi bir örneklem alınmaması önemli bir kısıtlılıktır. Bununla birlikte tüm evrene ulaşılmaya çalışılmıştır.

Halk Sağlığı Uzmanları toplumda oluşabilecek sağlık sorunlarını ve toplumun sağlık ile ilgili ihtiyaçlarını saptayıp çözüm önerileri sunabilir. Halk sağlığı programlarının oluşturulması, uygulanması, denetiminde, yönetiminde büyük görevler alabilir. COVID-19 pandemisi ve daha sonra çıkabilecek diğer pandemiler için koruyucu sağlık hizmetlerinin önemi aşikardır. Sağlığın her alanında toplum sağlığını gözeten Halk Sağlığı Uzmanlarının sağlık yönetimine daha fazla dahil edilmesi, görev tanımının ve yönetici rolünün yasal olarak belirgin ifade edilmesi gerekmektedir.

Etik onay

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08.07.2020 tarihli
15 no'lu kararı ile çalışma etik kurul onayı almıştır.**

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. CHuang Y, Wang X, Li L, Ren J, Zhao Y, Hu L et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2019;395(2020):497–506. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.053>
2. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi 2020. Erişim tarihi: 02 Nisan 2021, Erişim adresi: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/ COVID-19_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf).
3. World Health Organization 2020.WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [online]. Erişim tarihi: 04 Nisan 2021, Erişim adresi: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>
4. Şengül E, Ünal E. Covid-19 Salgımında Halk Sağlığı Yönetimi. *Medical Research Reports* 2020; 3. (Özel Sayı): 162-171. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1224027>
5. 2019-nCoV Hastalığı. T.C. Sağlık Bakanlığı. 24.01.2020. Erişim tarihi: 02 Nisan 2021, Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/ncov/2019-nCov_Hastal_Salk_alanlar_RehberiV1.pdf.
6. Okyay P, Üner S. Halk Sağlığı Bakış Açısıyla Covid-19. *Pandeminin ilk yılı yapılanlar, yapılmayanlar, yapılması gerekenler*. Ankara; 2021.
7. Vaccaro AR, Getz CL, Cohen BE, Cole BJ, Donnelly CJ. 3rd. Practice management during the COVID-19 pandemic. *J AmAcadOrthopSurg*. 2020; 28(11): 464-470. PMID: 32287086, PMCID: PMC7197337, DOI:10.5435/JAAOS-D-20-00379.
8. Hasuder. *Halk Sağlığı/Toplum Hekimliği Uzmanı Meslek Tanımı, Bilgi ve Beceriler Listesi*. Ankara, 2002.
9. Hasuder, *Türkiye sağlık raporu*, 2020, chapter 6. Erişim tarihi: 09 Şubat 2022, Erişim adresi: <https://halksagligiokulu.org/jm/index.php/component/booklibrary/119/view/96/raporlar-bildirgeler-videolar/1008/tuerkiye-sagl-k-raporu-2020?Itemid=119>
10. Öztekin Z. *Halk Sağlığı Sözlüğü*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü; 1998.
11. COVID- 19 Pandemisi Nedeniyle İl Sağlık Müdürlüklerinde Ek Ödeme Yapılmasına İlişkin Usul ve Esaslar, Sayı:39569180/020 tarih 09.04.2020. Erişim tarihi: 02 Nisan 2021, Erişim adresi: <https://yhgm.saglik.gov.tr/Eklenti/37129/0/covid-19-pandemisi-nedeniyle-il-saglik-mudurluklerinde-ek-odeme-yapilmasina-iliskin-usul-ve-esaslar.pdf>
12. Covid-19 pandemisi nedeniyle il sağlık müdürlüklerinde yapılacak ek ödeme, sayı 39569180-010,99 tarih 13.01.2021. Erişim tarihi: 02 Nisan 2021, Erişim adresi: <https://www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/trbirinci-basamakta-kim-nekadar-ek-odeme-alamak-iste-ayrintilar-11-681-93438.html> Sağlık bakanlığı yhgm genelge12.
13. Sağlık Bakanlığına Bağlı Sağlık Tesislerinde Görevli Personele Ek Ödeme Yapılmasına Dair Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik 31478 sayılı, 8 Mayıs 2021. Erişim tarihi: 02 Nisan 2021, Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/05/20210508-19.htm>
14. Toplum Sağlığı Merkezlerinin Kurulması ve Çalıştırılmasına Dair Yönerge 03,08,2011 tarihli, 25143 sayılı. Erişim tarihi: 02 Nisan 2021, Erişim adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1361,tsmyonergepdf.pdf?0>

Periferik Lenfadenopati Nedeniyle Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniğine Başvuran Çocukların Değerlendirilmesi

Evaluation of Children Who Applied to Pediatric Hematology-Oncology Clinic Due to Peripheral Lymphadenopathy

Elif Şeker¹, Mustafa Büyükavcı², Yasemin Gündüz³, Mehmet Fatih Orhan⁴

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji ABD, Sakarya

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Elif Şeker

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok. No: 195, Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: +90 264 444 54 00 E-mail: elifseker@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 29.03.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 02.03.2022

Orcid:

Elif Şeker <https://orcid.org/0000-0002-2975-6616>

Mustafa Büyükavcı <https://orcid.org/0000-0002-9054-3134>

Yasemin Gündüz <https://orcid.org/0000-0002-8373-4792>

Mehmet Fatih Orhan <https://orcid.org/0000-0001-8081-6760>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):32-42) DOI: 10.31832/smj.904822

Öz

Amaç	Periferik lenfadenopati (LAP), çocukluk çağında sık görülen bir bulgudur. Etiyolojisi çoğunlukla benign olmakla birlikte bazen ciddi hastalıkların ilk belirtisi olabilir. Bu çalışmada, periferik lenfadenopati ile başvuran çocukları değerlendirerek etiyojileri belirlemeyi ve benign karakterli lenfadenopatileri incelemeyi amaçladık.
Yöntem ve Gereçler	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniğine başvuran 0-18 yaş aralığındaki çocuklar prospektif olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri, öyküleri, fizik muayene bulgularıyla laboratuvar ve görüntüleme sonuçları değerlendirildi. Benign karakterli LAP'lar viral-bakteriyel lenfadenitler ve reaktif lenfadenopatiler olarak gruplandırılarak özellikleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Ayrıca, lojistik regresyon analizleri ile öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarının etiyojije yönelik katkıları araştırıldı.
Bulgular	165 hastanın incelendiği çalışmamızda olguların 111'i (%67,3) erkek, 54'ü (%32,7) kız idi. Yaş ortancası 65 aydı (minimum 6 ay, maksimum 213 ay). En sık saptanan tanılar viral lenfadenit (%51,5), reaktif lenfadenopati (%31,5) ve bakteriyel lenfadenit (%8) idi. Malign olgularımız %2,4 oranındaydı. Reaktif LAP'ların %90,6'sı subakut veya kronik lenfadenopatili olguları. Sadece baş-boyun bölgesinde LAP olan 141 (%86) olgu vardı. LAP hassasiyeti bakteriyel lenfadenitte daha fazlaydı: %30,8. Splenomegali viral lenfadenitlerde (%21,4) daha belirgindi.
Sonuç	Subakut veya kronik seyirli, ateş gibi ek yakınmaları ve yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan, özellikle CRP değeri normal olan olgularda, öncelikle lenfadenomegalinin reaktif hiperplaziye bağlı olduğu düşünülmelidir.
Anahtar Kelimeler	Çocukluk çağı; Lenfadenit; Periferik lenfadenopati.

Abstract

Introduction	Peripheral lymphadenopathy (LAP) is a common finding in childhood. Although its etiology is mostly benign, it can sometimes be the first sign of serious diseases. In this study, we aimed to evaluate the children presenting with peripheral lymphadenopathy, to determine the etiologies and to examine the benign lymphadenopathies.
Materials and Methods	Children aged 0-18 years who applied to the Pediatric Hematology and Oncology Outpatient Clinic were investigated prospectively. Demographic characteristics, histories, physical examination findings, and laboratory and imaging results of the cases were evaluated. Benign LAPs were grouped as viral-bacterial lymphadenitis and reactive lymphadenopathy and their characteristics were compared with each other. In addition, the contributions of the history, physical examination findings and laboratory results to the etiology were investigated with logistic regression analyzes.
Results	One hundred sixty five patients were examined (67.3% boy and 32.7% girl). The median age was 65 months (minimum 6 months, maximum 213 months). The most common diagnoses were viral lymphadenitis (51.5%), reactive lymphadenopathy (31.5%), and bacterial lymphadenitis (8%). 2.4% of the cases were diagnosed with malignancy. Most of the reactive LAPs (90.6%) were subacute or chronic cases. One hundred forty-one (86%) patients had LAP in the head and neck region only. The rate of the tender LAP was higher in bacterial lymphadenitis (30.8%). Splenomegaly was more prominent in viral lymphadenitis (21.4%).
Conclusion	Reactive hyperplasia should be considered primarily in cases with subacute or chronic course, no additional complaints such as fever, no history of recent infection, and especially normal CRP values.
Keywords	Childhood; Lymphadenitis; Peripheral lymphadenopathy.

GİRİŞ

Özellikle baş boyun bölgesi, aksiller ve inguinal bölgelerde bulunan lenfadenopatiler fizik muayenede saptanabilen ve çocukluk çağında sık rastlanan bir bulgudur. Lenfadenopati terimi, normal sınırlardan daha büyük boyuttaki lenf bezlerini ifade etmek için kullanılırken, "lenfadenit" daha çok enfeksiyöz süreçlere bağlı lenfadenopatileri ifade etmektedir.^{1,2} Sağlıklı çocuklarda LAP sıklığı %38-45 olarak bildirilmiştir.³ Lenfadenopati tespit edilen çocukların %70-87'si benign etiyolojiye sahip olup erişkinlere göre malignite oranı düşük olmasına rağmen büyümüş bir lenf nodunun zamanında ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve hangilerinin araştırılması gerektiğine karar verilmesi oldukça önemlidir.^{4,5,6} Literatürde periferik LAP ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle altta yatan malign hastalığın ayırımına yöneliktir.^{4,5,7-12} Benign natürlü LAP'ların da çoğunlukla enfeksiyona sekonder olduğu düşünülmekte ve ampirik antibiyotik başlanmaktadır. Ancak bu olguların önemli bir kısmı lenf bezinin reaktif büyümesi sonucu olup antibiyotik tedavisinden yarar görmeyecektir. Biz bu çalışmada, periferik lenfadenopati nedeniyle kliniğimize başvuran çocuklarda etyolojiyi araştırarak, özellikle reaktif karakterde olan lenf bezlerinin ayırt edici özelliklerini belirlemeye çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniğine 01.07.2019-01.06.2020 tarihleri arasında periferik lenfadenopati şikâyetiyle başvuran 0-18 yaş aralığındaki çocuklar alındı. Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı tipte prospektif olarak yürütülmüştür. Helsinki bildirgesine (Seul 2008) uygun olarak Sakarya Üniversitesi'nden 26.06.2019 tarihinde 16214662/050.01.04/85-E.8410 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. İmmün yetmezliği olan ve daha önce tanı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleriyle birlikte LAP etiyolojisine yönelik alınan öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları kaydedildi.

Öyküde LAP'ın süresi sorgulandı ve buna göre; süresi <4 hafta olanlar akut, 4 hafta-3 ay arası subakut, 3 aydan daha fazla LAP olanlar kronik kabul edildi. Aşılarının tam olup olmadığı, son 2 ayda aşı yapılıp yapılmadığı, son 1 ayda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, kedi-köpek gibi evcil hayvanlar ve vahşi hayvanlar ile temas, hastanın çevresinde tüberküloz hastası olup olmadığı, bruselloz etiyolojisi için pastörize edilmemiş süt ve süt ürünü tüketimi, inek, koyun, keçi gibi hayvanlarla temas; tularemi enfeksiyonu açısından kaynak/kuyu suyu kullanımı sorgulandı. Fizik muayenede LAP lokalizasyonu, boyutu ve özellikleri (hasasiyeti, kıvamı, hareketliliği, fluktuasyon ve ciltteki renk değişikliği) değerlendirildi. Servikal ve aksiller bölgede 1 cm inguinal bölgede 1,5 cm üzerinde LAP'ı olanlar çalışmaya alındı. Hepatomegali, splenomegali, ciltte döküntü, lokal enfeksiyon bulgularından boğaz/kulak enfeksiyonu, diş çürüğü ve tonsil hipertrofisi olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmaya aldığımız hastalara ilk değerlendirmede; tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH) ve periferik yayma bakıldı. Etiyolojisi belirlenemeyen olgulara ampirik oral antibiyotik tedavisi (amoksisilin-klavulanik asit-50 mg/kg/gün) başlandı. 15 günlük izlem sonrasında etiyoloji belirlenemediyse ve LAP boyutlarında küçülme olmadıysa hastalara serolojik testler (EBV VCA IgM, CMV IgM, toxoplasma IgM, rose bengal, brusella IgM, monotest, tularemi) ve PPD testi yapıldı ve göğüs radyografileri çekildi. Aşağıdaki tanımlara göre olgular sınıflandırıldı.

Tanımlar

1.Serolojik olarak viral enfeksiyon tanısı almış olgularla yapılan fizik muayenesinde burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olup antibiyotiğe yanıt vermeyen ve enfeksiyon bulgularının gerilemesi ile lenf bezi boyutları küçülen olgular 'viral lenfadenit' olarak değerlendirildi.

2.Fizik muayenede ağırlı, üzerindeki deride kızarıklık ve ısı artışı gibi bulgular saptanan veya boğaz kültüründe A grubu β -hemolitik streptokok (AGBHS) üremesi olan olgular 'bakteriyel lenfadenit' olarak değerlendirildi.

3.Lenfadenopati dışında farklı fizik muayene bulgusu olmayan olgulardan;

a-Antibiyotik tedavisi sonrasında lenf nodu boyutları küçülen akut ve subakut lenfadenopatiler.

b-Antibiyotik tedavisi ile lenf nodu boyutlarında değişim olmayan akut ve subakut lenfadenopatilerden ikincil değerlendirme sonrası etiyoloji belirlenemeyip lenf nodu boyutlarında büyüme olmayan lenfadenopatiler

c-Biyopsi ile tanıları konulmuş reaktif hiperplaziler

d-Kronik lenfadenopatiler 'reaktif lenfadenopatiler' olarak değerlendirildi.

4.Tam kan sayımında anemi ve lökositozu değerlendirmek için yaşa uygun standart değerler kullanıldı.¹³ Beyaz küre sayısı 4.000/mm³ altında ise lökopeni; trombosit sayısı 450.000/mm³ den yüksekse trombositoz, 150.000/mm³ altında ise trombositopeni olarak değerlendirildi. CRP'nin 5 mg/L, ESH'nin 20 mm/saat ve ürik asitin 7 mg/dL üzerinde olması yüksek olarak kabul edildi. LDH yüksekliği için yaşa göre üst sınırlar referans alındı.¹⁴

İstatistiksel analiz

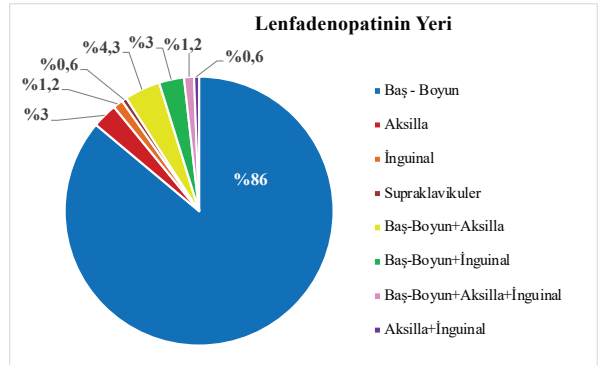
Veriler; SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows version 26.0 yazılım programına girilerek istatistik analizler yapıldı. Sayısal veriler yüzdeleriyle birlikte verildi. Ortalama değerler standart sapmaları belirlenerek yazıldı. Geniş dağılımın olduğu yerlerde ortanca değer alındı. Korelasyon analizlerinde; kategorik veriler için oranların karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's exact ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal veriler için normal dağılım özelliğine uyanlara t testi ve one way anova testi, uymayanlara Mann Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleri yapıldı. Post-hoc testleri ile gruplar kendi aralarında ikişerli olarak karşılaştırıldı. Kategorik ve sayısal değişkenlerin, grup tanımları, tedavi verilme ve biyopsi yapılma riskine etkilerini

belirlemede, çok değişkenli lojistik regresyon analizleri Backward Wald eliminasyon yöntemi ile değerlendirilerek yapıldı. İstatistiksel sonuçlarda p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, ortanca yaşları 65 ay olan (minimum 6 ay, maksimum 213 ay) 111'i (%67,3) erkek, 54'ü (%32,7) kız 165 çocuk alındı. Hastaların neredeyse yarısının (%47,9) lenfadenopati dışında ek yakınması yoktu. En sık ek yakınma ateş (%33,7) idi.

Sadece baş-boyun bölgesinde LAP saptanan 141 (%86) olgu varken, sadece aksiller bölgede LAP ile başvuran 5 (%3) ve sadece inguinal bölgede LAP saptanan 2 (%1,2) olgu vardı (Grafik 1).



Grafik 1: LAP lokalizasyonları

Fizik muayenede saptanan ortalama LAP dar boyutları 1,62±0,82 cm, geniş boyutları ise 2,32±1,08 cm idi. Göğüs radyografisi çekilen 89 çocuğun %18,3'ünde hiler dolgunluk, %3,5'inde mediastinel genişleme gözlemlendi. Lenfadenopati ile başvuran hastaların çoğuna ilk değerlendirme sonrası ampirik antibiyoterapi başlandı ve tedaviye yanıtı göre hastalar tekrar değerlendirildi. Viral lenfadenit veya reaktif lenfadenopati olduğu düşünülen 32 (%19,4) olgu tedavi verilmeden izlendi.

Hastalarımızın %58,8'i enfeksiyona bağlı viral veya bakteriyel lenfadenit idi. Viral lenfadenit tanısı alan hasta-

lardan 16'sında EBV lenfadeniti, 5'inde CMV lenfadeniti saptandı. Bakteriyel etkene bağlı olduğu düşünülen lenfadenopatilerin 6 tanesi primer lenf bezinin enfeksiyonu idi. Kedi teması olan hastalardan 6'sı kedi tırmığı hastalığı tanısı aldı. Çiğ süt/süt ürünü tüketen 9 hastadan ve inek-koyun teması olan 2 hastadan brusella tanısı alan olmadı. Kaynak/kuyu suyunu tüketen 4 hastanın tularemi sonucu negatif idi. BCG aşısı sonrası lenfadenit gelişen ve antibiyotik tedavisi ile lenf nodu boyutlarında küçülme olmayan 2 hastaya eksizyonel biyopsi ile BCG lenfadeniti tanısı konuldu; eksizyon sonrası şikâyetleri gerileyen hastalara ek tedavi verilmedi. Kalın iğne aspirasyon biyopsisi ile lenfoproliferatif lenfadenit tanısı alan bir hasta kesin tanı için ileri bir merkeze gönderildi, sonrasında takibe gelmedi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile lenfoproliferatif lenfadenit tanısı alan ve başka ek semptomu olmayan 1 hastada reaktif LAP tanısı düşünüldü. Patolojik inceleme sonucunda 2 hastaya non-tüberküloz mikobakteriyel lenfadenit tanısı konuldu. Diğer lenfadenopatilerin 2'si hodgkin lenfoma, 1'i indifferansiye pleomorfik sarkom ve 1'i de AML tanısı aldı. Lenfadenopatili hastaların tanılara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

fadenit grubunda, reaktif LAP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazlaydı. Akut lenfadenopati ile başvuran hastaların %77,6'sı viral lenfadenit, %13,6'sı bakteriyel lenfadenit, %8,6'sı reaktif LAP tanısı almış olup viral lenfadenopatilerin oranı anlamlı düzeyde yüksekti. Reaktif LAP tanısı alan hastaların %90,6'sı subakut veya kronik seyirli olgulardı. Ancak viral ve bakteriyel lenfadenitlerde akut başvuruların oranı daha fazlaydı. Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçiren hastalarda, viral ve bakteriyel lenfadenit tanısı alanların oranı beklendiği şekilde reaktif lenfadenopatili hastalara göre fazlaydı. LAP boyutları, gruplar ikişerli karşılaştırıldığında, viral lenfadenit grubunda reaktif LAP grubuna göre daha büyüktü. Splenomegali oranı viral lenfadenitlerde daha fazla idi. Boğaz, kulak ve diş enfeksiyonu gibi lokal enfeksiyonlar bakteriyel lenfadenit grubunda daha yüksek olmasına rağmen üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların tanıları

Tanı	n	%
Reaktif LAP	53	31,5
Bakteriyel lenfadenit	13	8,0
Viral lenfadenit	84	51,5
Kedi tırmığı hastalığı	6	3,6
Lenfoproliferatif hastalık	1	0,6
Non-tüberküloz mikobakteriyel lenfadenit	2	1,2
BCG lenfadeniti	2	1,2
Hodgkin lenfoma	2	1,2
İndifferansiye pleomorfik sarkom	1	0,6
AML	1	0,6

Viral, bakteriyel lenfadenit ve reaktif lenfadenopatilerin özellikleri incelendiğinde gruplar arasında yaş farkı anlamlı bulunmadı. Üç grupta da erkek cinsiyet daha fazlaydı ve gruplar arası anlamlı fark yoktu. Hastaların ek yakınmaları (ateş, halsizlik, kilo kaybı) viral ve bakteriyel len-

Tablo 2. Viral, bakteriyel lenfadenitler ve reaktif lenfadenopatilerin özellikleri

Ölçekler	Reaktif LAP n:53	Viral Lenfadenit n:84	Bakteriyel Len- fadenit n:13	p
Yaş, ay (ortanca (min-max))	72 (11-212)	60 (6-204)	46 (10-168)	0,050
Cinsiyet (E/K) (%)	32/21 (60,4/39,6)	63/21 (75/25)	8/5 (61,5/38,5)	0,168
Ek yakınma (%)	16 (30,2)	55 (65,5)	7 (53,8)	<0,001 ¹
Akut / Subakut+kronik (%)	5/48 (9,4/90,6)	45/39 (53,6/46,4)	8/5 (61,5/38,5)	<0,001 ^{2,3}
Son 1 ayda geçirilmiş enfeksiyon (n) (%)	16 (30,2)	62 (73,8)	9 (69,2)	<0,001 ^{2,3}
LAP çapı	1,9±0,7 cm	2,3±1,1 cm	2,9±1,6 cm	0,045 ²
LAP hassasiyeti (n) (%)	3 (5,7)	9 (10,7)	4 (30,8)	0,032 ³
Hepatomegali (n) (%)	3 (5,7)	9 (10,7)	0 (0)	0,306
Splenomegali (n) (%)	4 (7,5)	18 (21,4)	0 (0)	0,024 ¹
Lokal enfeksiyon (n) (%)	24 (45,3)	50 (59,5)	10 (76,9)	0,074

Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri yapılmıştır.
1 Viral ve bakteriyel lenfadenit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.
2 Reaktif LAP ve viral lenfadenit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.
3 Bakteriyel lenfadenit ve reaktif LAP grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Bakteriyel lenfadenit tanılı hastalardaki anemi oranı diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Lökositoz, lökopeni, trombositoz, trombositopeni ve LDH yüksekliği açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı. CRP pozitifliğinin, viral ve bakteriyel lenfadenit tanılı hastalar-

Tablo 3. Viral, bakteriyel lenfadenitler ve reaktif lenfadenopatilerin laboratuvar bulguları

	Reaktif LAP n:53	Viral Lenfadenit n:84	Bakteriyel Len- fadenit n:13	p
Anemi (%)	16 (30,2)	21 (25)	8 (61,5)	0,028 ¹
Lökositoz (%)	4 (7,5)	14 (16,7)	4 (30,8)	0,078
Lökopeni (%)	1 (1,9)	2 (2,4)	0 (0)	0,847
Nötropeni (%)	1 (1,9)	3 (3,6)	0 (0)	0,689
Trombositoz (%)	5 (9,4)	8 (9,5)	2 (15,4)	0,795
Trombositopeni (%)	0 (0)	3 (3,6)	0 (0)	0,300
CRP>5 mg/L (%)	8 (15,1)	34 (40,5)	7 (53,8)	0,002 ²
LDH yüksekliği (%)	15 (28,8)	33 (40,2)	6 (46,2)	0,313
ESH>20 (mm/saat) (%)	20 (37,7)	33 (40,2)	9 (69,2)	0,108

Ki-kare testi yapılmıştır.
1 Viral ve bakteriyel lenfadenit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.
2 Reaktif LAP ve viral lenfadenit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

da beklendiği şekilde yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3). Lojistik regresyon analizi ile reaktif LAP tanılı olgular değerlendirildiğinde; ateş, son 1 ayda enfeksiyon geçirme, akut süreç olması ve lenf bezi dar boyutu büyüklüğü ile negatif yönde regresyon olduğu saptandı (Tablo 4).

Aynı olgular lökositoz, anemi, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve LDH yüksekliğini içeren laboratuvar parametreleri açısından incelendiğinde CRP yüksekliğinin reaktif LAP olma olasılığını azalttığı bulundu (Tablo 5).

Viral lenfadenitli olguların lojistik regresyon analizi sonu-

cunda, LAP sürecinin 4 haftadan kısa olması ve son 1 ayda enfeksiyon geçirme öyküsünün, viral lenfadenit olma olasılığını sırayla 3,8 ve 3,5 kat artırdığı görüldü. Ayrıca fizik muayenede lenf bezinin dar boyutunun artmasıyla viral lenfadenit olasılığı arasında negatif bir regresyon olduğu saptandı (Tablo 6).

Viral lenfadenitlerde lökositoz, anemi, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve LDH yüksekliğini içeren değerlendirilmede ise sadece anemi ile ilişkili anlamlı sonuç elde edildi. Çalışmamızda, anemisi olan olgularda viral lenfadenit riskinin 0,038 kat daha fazla olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 4. Reaktif LAP riskini belirlemede anamnez ve fizik muayene ile ilgili çok değişkenli etkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (n:52).

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Sınırları	
					Alt	Üst
Ateş	-1,081	0,535	0,043	0,339	0,119	0,968
Son 1 ayda enfeksiyon	-1,459	0,448	0,001	0,232	0,097	0,559
Akut	-1,773	0,554	0,001	0,170	0,057	0,503
FM'de LAP dar boyutu (cm)	-1,175	0,424	0,006	0,309	0,135	0,708

Lojistik regresyon testi-Backward Wald eliminasyon metodu ile değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Reaktif LAP riskini belirlemede laboratuvar bulguları ile ilgili çok değişkenli etkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (n:52)

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Sınırları	
					Alt	Üst
CRP	-0,096	0,039	0,013	0,908	0,841	0,980
LDH yüksekliği	-0,400	0,380	0,293	0,670	0,318	1,413

Lojistik regresyon testi-Backward Wald eliminasyon metodu ile değerlendirilmiştir.

Tablo 6. Viral lenfadenit riskini belirlemede anamnez ve fizik muayene ile ilgili çok değişkenli etkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (n:81)

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Sınırları	
					Alt	Üst
Ateş	0,703	0,411	0,088	2,019	0,902	4,523
Son 1 ayda enfeksiyon	1,268	0,387	0,001	3,554	1,664	7,591
Akut	1,352	0,412	0,001	3,866	1,725	8,662
Splénomegali	0,931	0,540	0,085	2,538	0,881	7,310
FM'de LAP dar boyutu (cm)	-0,914	0,445	0,040	0,401	0,168	0,959
FM'de LAP geniş boyutu (cm)	0,549	0,327	0,093	1,732	0,912	3,290

Lojistik regresyon testi-Backward Wald eliminasyon metodu ile değerlendirilmiştir.

Tablo 7. Viral lenfadenit riskini belirlemede laboratuvar bulguları ile ilgili çok değişkenli etkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (n:81)

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Sınırları	
					Alt	Üst
Anemi	-0,756	0,365	0,005	0,038	0,470	0,230
CRP>5	0,903	0,363	0,051	0,013	2,467	1,212

Lökositöz, anemi, CRP, ESH, LDH değerleri lojistik regresyon testi-Backward Wald eliminasyon metodu ile değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Yüz altmış beş hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde erkeklerin oranı (%67,3) daha fazlaydı.^{5,7,8,10,12,15,16}

Akut LAP'ların benign olma ihtimali daha yüksektir.¹⁷ Lenfadenopati süresi 15 günden az ise etiyojiji genellikle enfeksiyöz nedenlerdir.⁹ Oğuz ve ark. benign LAP'ların %61,8'inin akut olduğunu belirlemişlerdi. Akut lenfadenopati grubunda hastaların %98,2'si benign etiyojijiye sahipti. Malign etiyojiji olan hastalar çoğunlukla kronik lenfadenopati ile başvurmuştu.⁸ Çalışmamızda sürecin akut olması, viral lenfadenopati olma ihtimalini 3,8 kat artırmıştı. Ancak akut süreç, reaktif LAP olma ihtimalini azaltmıştı. Hastalarımızın yaklaşık üçte birinde (%37) akut lenfadenopati tespit edildi ve bunlardan yalnızca birine lenfoma tanısı konuldu. Akut lenfadenopatilerde viral (%73,7) ve bakteriyel (%13,1) enfeksiyonlar ön plandaydı. Subakut ve kronik lenfadenopatiler ise daha çok aynı boyutta seyreden reaktif LAP'lardı. Üç ayı aşkın süredir var olan kronik lenfadenopatilerden %62,7'sine reaktif LAP tanısı konuldu. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kronik LAP içerisinde oranı en fazla olan reaktif LAP'lardı.

Çalışmamızda hastaların yarısında lenfadenopati dışında ek yakınma yoktu. Ek yakınmalardan en sık ateş ön plandaydı ve hastaların yaklaşık 1/3'ünde ateş mevcuttu. Ateşi olanların %58,6'sında viral lenfadenit, %17,2'sinde bakteriyel lenfadenit saptandı. Yapılan bazı çalışmalarda da en sık ek yakınmanın ateş olduğu bildirilmektedir.^{5,8,17}

Niedzielska ve ark.ın 87 servikal LAP tanılı hastayı incelediği çalışmada lenfadenopatiye eşlik eden en yaygın genel semptomun ateş (%24,1) olduğu saptanmıştır.¹⁸ Ateş ve hassasiyet sıklıkla benign olgularda görülürken, gece terlemesi ve kilo kaybının da olması daha çok sistemik hastalıklar veya maligniteyi düşündürür.^{8,19} Soldes ve ark. ateşi daha çok benign hastalıklarla, kilo kaybını ise çoğunlukla malign hastalıklarla ilişkili bulmuşlardır.²⁰ Öte yandan Lake ve Oski, lenfadenopati süresinin, solunum sistemi ile ilgili yakınmaların ve ateşin spesifik tanılarla ilişkili olmadığını bildirmekte dirler.²¹

Yakın zamanda geçirilmiş olan bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar lenfoid dokunun enflamasyonuna yol açarak lenf bezini büyütebilir.^{18,22} Çalışmamızda son bir ayda enfeksiyon geçiren 92 hastanın %78,2'si bakteriyel ve/veya viral lenfadenit tanısı aldı.

Çok değişkenli etkenlerle lojistik regresyon analizimizde; son 1 ayda enfeksiyon geçirme öyküsü, viral lenfadenit olma olasılığını 3,5 kat artırmıştı. Üst solunum yolu enfeksiyon bulguları en yaygın semptomdu. Özkale ve ark. da benign lenfadenopatinin en sık nedenini akut üst solunum yolu enfeksiyonu olarak raporladılar.⁵ Literatürde Staphylococcus aureus ve AGBHS mikroorganizmaları bakteriyel lenfadenitin en sık nedeni olarak bildirilmiştir.^{1,2,23} Diş çürüğü ve periodontal hastalıklardan kaynaklanan özellikle anaerobik bakteriler servikal bölgede lenf nodlarını büyütebilir.²⁴

Lenfadenopatisi olan hastalara hepatomegali ve splenomegali eşlik edebilir ve etiyojijide yol gösterici olabilir.

Aykaç ve ark. lenfadenopatiyle başvuran hastaları 2 gruba ayırarak, hepatomegali ve/veya splenomegalinin eşlik ettiği birinci gruptaki hastaların (13 hasta) %53,8'inin EBV, %23,1'inin diğer enfeksiyon hastalıkları (tüberküloz, tularemi) ve %23,1'inin malignite tanısı aldığını bildirmişlerdir.¹⁵ Organomegali saptanmayan ikinci gruptaki hastalarda ise (104 hasta) %16,3 EBV, %69,2 diğer enfeksiyonlar tespit edilirken malignite tespit edilmemişti. Çalışmamızda hepato-splenomegali bulgusu olan hastaların %53'ü, sadece splenomegalisi olan hastaların %40'ı EBV lenfadenit tanısı almıştı. Hepatomegali açısından gruplar arası fark yokken, splenomegali oranı viral lenfadenit grubunda bakteriyel lenfadenit grubuna göre belirgin fazlaydı. Literatürde LAP'lı hastalarda hepatomegali ve splenomegali bulgusunun daha çok malignite lehine olduğu bildirilmiştir.^{8,11,25} Ancak bizim organomegalisi olan olgularımızın sadece birinde malignite (AML) saptandı.

Literatürde periferik lenfadenopatinin en sık baş-boyun bölgesinde lokalize olduğu bildirilmiştir.^{10,18,26,27} En yaygın yerleşim yeri submandibüler ve ön servikal zincir bölgeleridir.²⁸ Çalışmamızda da sadece baş-boyun bölgesinde LAP olan hastalar %86 oranındaydı. Kesik ve ark.'ın, olgu serisinde servikal LAP oranı %95,8 idi.²⁹ Çocukluk çağındaki servikal LAP'ların malignite oranı %10 olarak bildirilmiştir.^{8,19} Çalışmamızda da hastaların %95'inde baş-boyun bölgesinde LAP olup bunların %2,5'inde malignite saptandı.

Boyutları 2 cm'den küçük olan lenf düğümleri genellikle benign etiyojiye sahiptir.^{9,19} Boyut açısından çoğu kaynak sınır vermekten kaçınmasına rağmen, bazı çalışmalarda 2 cm'den büyük lenf nodları, malign ve granümatöz hastalıklar açısından riskli kabul edilmiştir.^{9,17,19,30-32} Kesik ve ark. LAP boyutu ile benign ve malign hastalıklar arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.²⁹ Bizim çalışmamızda viral lenfadenitlerin ortalama boyutları reaktif hiperplazi gösteren olgulardan daha fazlaydı. Her ne kadar bakteriyel lenfadenitlerin çapı diğer iki gruptan daha yüksek görünse de istatistik olarak fark anlamlı değildi.

Lenf düğümünün sert, lastik kıvamında veya hareketli olup olmadığı göreceli kavramlardır.³³ Yumuşak kıvamlı lenf nodları ise sıklıkla benign olma eğilimindedir.¹ Malign ve metastatik LAP'larda desmoplastik reaksiyon nedeniyle lenf bezlerinde sertleşme gerçekleşir. Hodgkin hastalığında ise daha çok lastik kıvamında lenf bezleri olur; fakat bunları palpasyonla reaktif, enflamatuvar ve granümatöz hastalıklardan ayırmak zor olabilir.²⁵ Bizim çalışmamızda da lastik kıvamlı LAP'ı olan 6 hastadan 1 tanesi lenfoma tanısı aldı. Sert kıvamlı lenf bezlerine sahip hastalar içerisinde her tanıya sahip çocuk olmakla birlikte malign tanı alan yoktu. Lenf bezlerinde kızarıklık, hassasiyet ve fluktuasyon olması daha çok akut ve piyojenik enfeksiyonları düşündürür.¹ Çalışmamızda bakteriyel lenfadenit grubunda lenf nodu hassas olan olgu oranı daha fazlaydı.

Lenfadenopati hastalarda anemi saptanması kronik hastalıkları veya kemik iliğini infiltre eden hastalıkları işaret edebilir; bunun yanında trombositopeni, lökositöz veya lökopeni görülmesi lösemi gibi hastalıkların olma ihtimalini artırır.^{33,34} Lökositöz, sola kayma, CRP ve ESH yüksekliği enfeksiyöz lenfadeniti düşündürse de tanı için bu bulgular tek başına yeterli değildir.^{1,24} Çalışmamızda, bakteriyel lenfadenit grubunda anemi oranı yüksek bulundu. Fakat hasta sayımızın bu grupta az olması nedeniyle bu sonuç ihtiyatla karşılandı. Malignite tanısı alan 4 hastamızda anemi mevcuttu. Kalın'ın anemi saptanan olgularının %68,4'ü malign iken, %7,5'i bakteriyel lenfadenit idi.¹¹ Öksüz ve ark. da malign olgularda daha fazla anemi tespit etmişlerdi; buna karşın lökopeni, lökositöz, trombositopeni, ESH, CRP ve LDH yüksekliği açısından benign ve malign olgular arasında bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdi.¹⁰ Oğuz ve ark. LDH, ESH, CRP ve ürik asit yüksekliğinin malignite riskini artırdığını bildirdiler.⁸ Yaris ve ark. malign olgularda LDH seviyelerini yüksek buldular.⁴ Laktat dehidrogenaz hücre döngüsünün bir göstergesidir ve sıklıkla lenfomada yükselir. Ancak lenfomaya spesifik değildir ve kesinlikle bir tarama testi olarak kullanılmaz.³¹ Çalışmamızda EBV lenfadenit tanılı hastaların %31,2'sinde ve malign tanı alan hastaların %100'ünde LDH yüksekliği

vardı. Üç grup LDH yüksekliği açısından kendi arasında kıyaslandığında; reaktif LAP (%28,8), viral (%40) ve bakteriyel (%46,2) lenfadenit grupları arasındaki fark anlamlı değildi. Eritrosit sedimentasyon hızı malign hastalıklarda yükselebildiği gibi enfektif süreçlerde de yükselir. Çalışmamızda malignite saptanan 4 olgunun da ESH seviyesi yüksekti. Bakteriyel lenfadenitli olgularda ESH yüksekliği daha fazla oranda saptansa da, diğer gruplardan farkı istatistik olarak anlamlı değildi. Ancak CRP yüksekliği viral lenfadenitlerde, reaktif LAP'lara göre anlamlı derecede daha fazla idi. Bakteriyel lenfadenit grubunun ESH'de olduğu gibi farklılık göstermemesinin, bu gruptaki olguların sayısının az olmasıyla ilgili olabileceği düşünüldü.

Tam kan sayımında sitopenisi olan ve periferik yaymasında atipik lenfosit ve/veya blast hücresi görülmesi durumunda kemik iliği aspirasyonu veya lenf nodu biyopsisi kararı verilip malign hastalıkların tanısına hızlıca varılmalıdır. Greenfield ve ark. serolojik incelemenin yanında periferik yayma bakısında %10'dan fazla atipik lenfosit görülmesinin EBV lenfadenitini desteklediğini belirttiler.²² Tüm hastalarımıza periferik kan yayması yapıldı ve atipik lenfosit görülen hastaların %41,6'sında EBV lenfadeniti ve bir olguda malignite saptandı. Blast görülen bir hasta ise AML tanısı aldı.

Kumral, olgularının %70 benign, %30 malign olduğunu bildirmiştir.³⁵ Benzer çalışmalarda da, benign etiyojolojiye sahip LAP'ların oranı %70 ila %98, malign olanların oranı %2,5 ila %30 olarak bildirilmiştir.^{8,10-12,36} Çalışmamızda benign etiyojolojiye sahip LAP'lar %97,6, malignler %2,4 oranındaydı. Ayçiçek'in çalışmasında da benzer şekilde malign LAP oranı %2,7 idi.¹² Benign LAP oranımızın bu kadar yüksek olması, çocuk hematoloji onkoloji polikliniğimize gelen olguların, birinci ve ikinci basamak sağlık kurumlarından yeterince elenilmeyip yönlendirilmesine bağlandı.

Pediyatrik boyun kitlelerinin ampirik tedavisinde ulusal resmi kuruluşlar tarafından belirlenen bir kılavuz mevcut

değildir.^{37,38} Ancak, özgül bir enfeksiyon belirlenene kadar ampirik antibiyotik tedavisi öneren yayınlar vardır. En yaygın görülen patojenlere (S. aureus, Streptococcus pyogenes, anaerobik patojenler) yönelik amoksisilin-klavunat, klindamisin veya makrolitler başlanmaktadır.^{31,37,39-41} Takiplerde lenf bezinin viral lenfadenit veya reaktif hiperplaziye bağlı büyüdüğü düşünülüyorsa antibiyotik uygulamasının kesilmesi önerilir.^{1,12,42} Ayçiçek ve ark. LAP'lı hastalarının %50'sine antibiyotik rejimi başlamamış ve bunların spontan gerilediğini bildirmişlerdir.¹² Ancak laboratuvar ve klinik olarak enfeksiyon bulguları olan LAP'lı hastalara antibiyotik başlanması önerilmektedir.^{26,30} Çalışmamızda etiyojisi belirlenemeyen hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Hastalar 15 gün sonra kontrole çağırılarak LAP boyutlarında gerileme olmayan olgular etiyojok açıdan tekrar değerlendirildi. Çalışmamızda ilk değerlendirme sonrasında viral lenfadenit veya reaktif LAP olduğu düşünülen 32 (%19,3) hastaya (16'sı viral lenfadenit, 16'sı reaktif LAP) antibiyotik tedavisi başlanmadı ve takiplerinde lenf düğümlerinin spontan regrese olduğu veya çaplarının büyümediği görüldü. Bu durum, lenfadenopatilerin takibinin önemini ve rutin antibiyotik kullanımına gerek olmadığını göstermektedir. Bu yayınlardan da anlaşıldığı üzere LAP'lı hastalarda antibiyotik verilme oranı çok değişkenlik göstermektedir. Bunun sebebi de ampirik tedaviye yanıt ile tanısal değerlendirme yapılmak istenmesidir. Bizim bulgularımız da malignite ekarte edildikten sonra, hastada enfeksiyon lehine bulgular yoksa ampirik antibiyotik vermek yerine hastaları izleme almanın daha doğru olacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; periferik lenfadenopati yakınmasıyla başvuran ve subakut veya kronik seyirli, ateş gibi ek yakınmaları ve yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan, laboratuvar bulgularından özellikle CRP değeri normal olan olgularda, etiyojinin reaktif hiperplaziye bağlı olabileceği düşünülmeli ve antibiyotik verilmeden izlenebileceği akıld tutulmalıdır.

BAP Desteği ve Etik Kurul Onayı

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 2019-7-25-177 proje numarası ile desteklenmiştir. Helsinki bildirgesine (Seul 2008) uygun olarak Sakarya Üniversitesi'nden 26.06.2019 tarihinde 16214662/050.01.04/85-E.8410 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

References

1. Gosche JR, Vick L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. *Semin Pediatr Surg* 2006;15(2):99-106. doi:10.1053/j.sempedsurg.2006.02.007
2. Zeppa P, Cozzolino I. Lymphadenitis and lymphadenopathy. *Monogr Clin Cytol* 2018;23(4):19-33. doi:10.1159/000478879
3. Larsson LO, Bentzon MW, Berg Kelly K, et al. Palpable lymph nodes of the neck in Swedish schoolchildren. *Acta Paediatr* 1994;83(10):1091-1094. doi:10.1111/j.1651-2227.1994.tb12992.x
4. Yaris N, Cakir M, Sözen E, Cobanoğlu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45(6):544-549. doi:10.1177/0009922806290609
5. Özkale Y, Özkale M, Sipahi T. Peripheral Lymphadenopathy in Childhood: Single Center Study. *Cukurova Medical Journal* 2015;40(3):418-429.
6. Gov-Ari E, Leann Hopewell B. Correlation between pre-operative diagnosis and post-operative pathology reading in pediatric neck masses-A review of 281 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(1):2-7. doi:10.1016/j.ijporl.2014.11.011
7. Karaman A, Karaman I, Çavuşoğlu YH, Erdoğan D. The ongoing problem with peripheral lymphadenopathies : which ones are malignant ? *Pediatr Surg Int* 2010;(26):247-250. doi:10.1007/s00383-009-2498-4
8. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(7):549-561. doi:10.1080/08880010600856907
9. Karadeniz C, Oguz A, Ezer Ü, Öztürk G, Dursun A. The etiology of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16(6):525-531. doi:10.1080/088800199276813
10. Çiçek Öksüz RY, Dağdemir A, Acar S, Elli M, Öksüz M. Çocukluk Çağı Periferik Lenfadenopatili Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. *OMÜ Tıp Dergisi* 2008;25(3):94-101.
11. Kalın T. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji polikliniğine periferik lenfadenopati ile başvuran hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hast Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara (Danışman Doç Dr Handan Dinççalan). Published online 2015.
12. Ayçiçek A, Erdoğan B. Lenfadenomegalisi Olan 223 Çocuk Hastanın Prospektif Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2015;3:161-166. doi:10.12956/tjpd.2015.150
13. Lanzkowsky P. Lymphadenopathy and diseases of the spleen. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, eds. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. Elsevier Inc 2016:42-50.
14. McDaniel L. Blood chemistry and body fluids. In: Kleinman K, Mcdaniel L, Molloy M, eds. *The Harriet Lane Handbook*. 22nd ed. Elsevier Inc 2021:640-652.
15. Aykaç K, Özsüreki Y, Başaranoğlu ST, et al. Çocuklarda lenfadenopati nedenleri: Hacettepe üniversitesi enfeksiyon hastalıkları deneyimi 2015-2016. *Cocuk Sağlığı ve Hast Derg* 2016;59(4):155-160.
16. Özyörük D, Çay Ü. Servikal Lenfadenopatili Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2018;(2):94-97. doi:10.12956/tjpd.2017.290
17. Kumral A, Olgun N, Uysal KM, Çorapçioğlu F, Ören H, Sarialioğlu F. Assessment of peripheral lymphadenopathies: Experience at a pediatric hematology-oncology department in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(4):211-218. doi:10.1080/08880010252899361
18. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wiecek P. Cervical lymphadenopathy in children-Incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(1):51-56. doi:10.1016/j.ijporl.2006.08.024
19. Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to Perform Biopsies of Enlarged Lymph Nodes in Young Patients. *JAMA J Am Med Assoc* 1985;252:1321-1326. doi:10.1001/jama.1985.03350330054009
20. Soldes OS, Younger JG, Hirschl RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999;34(10):1447-1452. doi:10.1016/S0022-3468(99)90101-X
21. Lake AM, Oski FA. Peripheral lymphadenopathy in childhood. Ten-year experience with excisional biopsy. *Am J Dis Child* 1978;132(4):357-359. doi:10.1001/archpedi.1978.02120290029003
22. Greenfield S, Jordan MC. The Clinical Investigation of Lymphadenopathy in Primary Care Practice. *JAMA J Am Med Assoc* 1978;240(13):1388-1393. doi:10.1001/jama.1978.03290130082034
23. Rizzi MD, Wetmore RF, Potsic WP. Differential diagnosis of neck masses. In: Lesperance MM, Flint PW, eds. *Cummings Pediatric Otolaryngology*. 1st ed. Elsevier 2015:245-254.
24. Rajasekaran K, Krakovitz P. Enlarged neck lymph nodes in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(4):923-936. doi:10.1016/j.pcl.2013.04.005
25. Knight J. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *1982;69(4):391-396.*
26. Özkan EA, Göret CC, Özdemir ZT, et al. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: Six-year experience. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):15234-15239.
27. Park YW. Evaluation of neck masses in children. *Am Fam Physician* 1995;51(8):1904-1912.
28. Panesar J, Higgins K, Daya H, Forte V, Allen U. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis: A ten-year retrospective review. *Laryngoscope* 2003;113(1):149-154. doi:10.1097/00005537-200301000-00028
29. Kesik P, Yuttutan N. Patolojik lenfadenopatilerde klinik, laboratuvar, ultrason bulguları ile histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2019;20:245-249.
30. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev* 2008;29(2):53-60. doi:10.1542/pir.29-2-53
31. King D, Ramachandra J, Yeomanson D. Lymphadenopathy in children: Refer or reassure? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;99(3):101-110. doi:10.1136/archdischild-2013-304443
32. Arslan M, Elbir Şahin A, Gülsever O, et al. Clinical scoring for distinction of bacterial and viral upper respiratory tract infections of children. *Fam Pract Palliat Care* 2017;2(3):6-11. doi:10.22391/fppc.337988
33. Morland B. Lymphadenopathy. *Arch Dis Child* 1995;73:476-479.
34. Leung AK, Robson WLM. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Heal Care* 2004;18(1):3-7. doi:10.1016/j.pedhc.2003.08.008
35. Kumral A. Çocukluk çağı periferik lenfadenopatileri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hast Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir*. Published online 1999.
36. Demirtaş G. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Lenfadenopati ile Takip Edilen Çocukların Malignite Potansiyeli Açısından Değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hast Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Mal (Danışman Prof Dr Ünsal Özgen). Published online 2013.
37. Curtis WJ, Edwards SP. Pediatric Neck Masses. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;23(1):15-20. doi:10.1016/j.cxom.2014.10.002
38. Peters TR, Edwards KM. Cervical lymphadenopathy and adenitis. *Pediatr Rev* 2000;21(12):399-405. doi:10.1542/pir.21-12-399
39. Rosenberg TL, Nolder AR. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47(5):721-731. doi:10.1016/j.otc.2014.06.012
40. Chiappini E, Camaioni A, Benazzo M, et al. Development of an algorithm for the management of cervical lymphadenopathy in children: Consensus of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases and the Italian Society of Pedi. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(12):1557-1567. doi:10.1586/14787210.2015.1096777
41. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Pediatr Rev* 2018;39(9):433-443. doi:10.1542/pir.2017-0249
42. Moore SW, Schneider JW, Schaaaf HS. Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: A study of 1,877 surgical specimens. *Pediatr Surg Int* 2003;19(4):240-244. doi:10.1007/s00383-002-0771-x

Otizimli Çocuğa Sahip Anne-Babaların Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin İncelenmesi

Examination of the Depression and Anxiety Levels of the Parents of Children with Autism

Osman Kurt¹, Edibe Pirinççi², Süleyman Bozkuş³, Berrak Yıldırım Aksakal⁴, S. Erhan Deveci²

¹ Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü, Adıyaman, Türkiye

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³ Diyarbakır Özel Genesis Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye

⁴ Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü, Elazığ, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Osman Kurt

Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü, Merkez/Adıyaman

T: +90 416 225 01 95 E-mail : drkurtosman@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.08.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22.02.2022

Orcid :

Osman Kurt <https://orcid.org/0000-0003-4164-3611>

Edibe Pirinççi <https://orcid.org/0000-0002-1344-4562>

Süleyman Bozkuş <https://orcid.org/0000-0002-3220-5962>

Berrak Yıldırım Aksakal <https://orcid.org/0000-0002-5064-3587>

Süleyman Erhan Deveci <https://orcid.org/0000-0002-3041-2327>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):43-51) DOI: 10.31832/smj.981823

Öz

Amaç Bu çalışmanın amacı otizimli çocukların anne-babalarının depresyon ve anksiyete düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler Bu vaka-kontrol çalışmasına; otizimli çocukların ebeveynleri ile sağlıklı çocukları olan ebeveynler dahil edilmiştir. Çalışmaya 31 vaka ve 31 kontrol olmak üzere toplam 62 ebeveyn alınmıştır.

Bulgular Vaka grubunda bulunan annelerin depresyon ($p<0,001$) ve anksiyete ($p=0,003$) puanı kontrol grubunda bulunan annelerin depresyon ve anksiyete puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Vaka grubunda bulunan babaların depresyon puanı kontrol grubunda bulunan babaların depresyon puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Anne ve babalar beraber değerlendirildiğinde vaka grubunda bulunan ebeveynlerin depresyon ve anksiyete puanı kontrol grubunda bulunan ebeveynlerin depresyon ve anksiyete puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Otizm derecesi arasında BAÖ açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,004$). Otizimli çocukların özel eğitim merkezindeki eğitim süresi arttıkça ebeveynlerin depresyon ($r=-0,381$; $p=0,034$) ve anksiyete ($r=-0,395$; $p=0,028$) düzeyleri anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür.

Sonuç Otizimli çocuğa sahip olmak ebeveynlerde depresyon ve anksiyete açısından risk oluşturmaktadır. Otizmin ciddiyeti arttıkça ebeveynlerin anksiyete düzeyleri artmaktadır. Çocukların özel eğitim merkezinde eğitim alması ailelerin depresyon ve anksiyete düzeylerinde azalmaya ilişkilendiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler Otizm spektrum bozukluğu; depresyon; anksiyete

Abstract

Introduction The aim of this study is to compare the depression and anxiety levels of the parents of children with autism with the healthy control group.

Materials and Methods In this case-control study; Parents of children with autism and parents of healthy children were included. A total of 62 parents, 31 cases and 31 controls, were included in the study.

Results The depression ($p<0,001$) and anxiety ($p=0,003$) scores of the mothers in the case group were found to be significantly higher than the depression and anxiety scores of the mothers in the control group. The depression score of the fathers in the case group was found to be significantly higher than the depression score of the fathers in the control group ($p=0,002$). When the parents were evaluated together, the depression and anxiety scores of the parents in the case group were found to be significantly higher than the depression and anxiety scores of the parents in the control group ($p<0,001$). There was a significant difference between the degree of autism in terms of BAİ ($p=0,004$). It was observed that the depression and anxiety levels of the parents decreased significantly as the education period of the children with autism increased in the special education center.

Conclusion Having a child with autism poses a risk for depression and anxiety in parents. As the severity of autism increases, parents' anxiety levels increase. It has been determined that children's education in a special education center is associated with a decrease in depression and anxiety levels of families.

Keywords Autism spectrum disorder; depression; anxiety

GİRİŞ

Otizm, erken çocukluk döneminde başlayan yaş ilerledikçe klinik bulgularda değişiklikler olabilen, yaşam boyu devam eden, bilişsel ve davranışsal bozukluklarla ilişkili komplike bir nöro-gelişimsel bozukluktur. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)'nun temel özelliklerinin sosyal iletişim eksiklikleri ve tekrarlayan ve olağandışı duyuşal-motor davranışlar olarak tanımlanması, orijinal tanımından bu yana önemli ölçüde değişmemiştir. Bununla birlikte, otizm artık çok hafif ila şiddetli arasında değişebilen bir spektrum olarak görülmektedir.¹

Otistik bozukluk DSM IV-TR'de Yaygın Gelişimsel Bozukluklar çatısı altında yer almakta iken, Asperger Sendromu, başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk ve çocukluğun dezintegratif bozukluğu tanı kategorileri yerine birleştirilmiş tek bir otizm spektrum bozukluğu tanısı kullanılmıştır.² Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yaptırılan bir 2012 incelemesi, OSB'nin küresel prevalansının yaklaşık %1 olduğunu ve daha yakın tarihli bir incelemede prevalansın gelişmiş ülkelerde %1,5 olduğunu tahmin etmektedir.^{3,4} Epidemiyolojik araştırmalar, otizmin erkeklerde kadınlardan daha yaygın olduğunu ve 2010 Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha fazla (2 kat ile 5 kat arasında değişiklik göstermek üzere) bulunduğunu göstermiştir.⁵

Çocukta sürekli bir bozukluğun olmasının ebeveynler tarafından devamlı başa çıkma gerektiren bir stres kaynağı olduğu ifade edilmiştir.⁶ Bahsedilen bu stresler anne ve babada farklı semptom ve bulgulara sebep olmaktadır. Ebeveynlerin bu şekilde devamlı bu stresle karşı karşıya kalması onların duyuş durumlarında farklılaşmalara sebep olur. Bu farklılaşmalardan biri ve belki de en sık görüleni depresyondur.⁷ Yapılan araştırmalarda ebeveynlerin özürü bir çocuklarının olmasının ruh sağlığı üzerinde çok önemli etkileri olduğu ve bilhassa çocukla sürekli olarak temas halinde ve bağımlılık içinde bulunmalarının, çocuğun özel bakım ve eğitime ihtiyaç duymasının ve gelecekte anksiyetesini devamlı olarak tecrübe etmelerinin stresin

önemli boyutları olduğu görülmüştür.^{8,9}

Bu çalışmada amaç; otizm spektrum bozukluğu olan hastaların anne-babalarındaki depresyon ve anksiyete seviyelerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocukların ebeveynlerindeki depresyon ve anksiyete seviyeleri ile karşılaştırılmasıdır. Alınacak sonuçlar otizmlı çocukların ailelerinin de çocuklarının tedavileri sürecinde destek almalarına yönelik atılacak adımların planlanmasında ve düzenlenmesinde yol gösterici olacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu vaka-kontrol çalışmasında; Vakalar Diyarbakır İl Merkezinde bulunan Özel Diyar Otizm Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezine kayıtlı otizmlı hastaların ebeveynleri oluşturmuştur. Vaka grubunu ise benzer sosyodemografik özelliklere sahip sağlıklı çocukların ebeveynleri oluşturmuştur ve yardımcı sağlık personellerinden seçilmiştir. Çocuklar ve aileleri seçilirken belli bir yaş sınırlaması getirilmemiştir. Çalışmada yapılan güç analizine göre %95 güven aralığında ve %80 güçle en az 26 vaka ve 26 kontrol olmak üzere 52 kişiye ulaşıması gerektiği belirlenmiştir.

Katılımcılara yapılandırılmış anket uygulanmıştır. Anket başlamadan önce, katılımcılar elde edilen bilgilerin bu araştırmanın bilimsel boyutu haricinde kesinlikle faydalanılmayacağına dair bilgilendirilmiş, uygulanan anket hakkında gerekli bilgilendirmeler yapılmıştır. Araştırmacılar tarafından literatür taranarak yapılandırılan anket, iki bölümden oluşmaktadır. İlk aşamada sosyodemografik sorular, ikinci aşamada ise Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) bulunmaktadır.

Beck Depresyon Ölçeği; depresyonda görülen bedensel, duyuşsal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmek için Beck ve ark.¹⁰ tarafından geliştirilmiştir. Ölçek depresyon belirtilerinin düzeyini nesnel bir şekilde belirler. Yirmi bir maddenin her birinde 4 seçenek vardır ve her maddeye 0-3 arasında puan verilir. Bu puanların aritmetik olarak toplanmasıyla depresyon puanı saptanır. Toplam puanın

yüksekliği depresyon Şiddetini gösterir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır.¹¹

Beck Anksiyete Ölçeği; kişinin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. Yirmi bir sorudan oluşan, 0-3 arasında puanlanan Likert tipi bir kendini değerlendirme anketidir. Toplam puanın yüksek olması kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksek olduğunu ifade etmektedir. Beck ve ark.¹² tarafından geliştirilmiş; ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve ark.¹³ tarafından yapılmıştır. Depresyon ölçeğinin bizim çalışmamızda hesaplanan Cronbach alfa değerı 0,912 olarak anksiyete için ise 0,845 olarak bulunmuştur.

Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulundan 21/07/2016 tarih ve 154265 sayı ile etik onay ve gerekli idari izinler alınmıştır. Çalışma boyunca araştırma ve yayın etiği ilkelerine uygun şekilde davranılmış, çalışma süreci Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Araştırmada yer alan katılımcıların kimlik bilgileri gizlilik ilkesine uygun olarak alınmamıştır, araştırmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair sözel onamları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

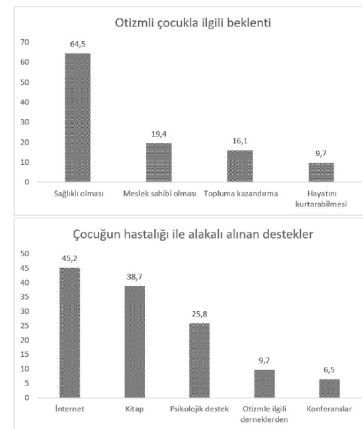
Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n,% değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma değerleri ile gösterilmiştir. Ölçümsel verilerin normallik analizi Shapiro Wilk analizi ile yapılmıştır. Ölçümsel değerlenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında Student t testi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi uygulanmıştır. Anlamlılığın hangi gruplar arasından kaynaklandığının belirlenmesi için Post Hoc analiz olarak Tukey testi kullanılmıştır. Sürekli değerlenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Pearson korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 31 otizmlı çocuğu olan ebeveyn ve 31 de kontrol grubu olmak üzere toplam 62 katılımcı dâhil edilmiştir. Vaka grubunun yaş ortalaması 36,3±7,0 (min=26-maks=53) olarak, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 34,8±6,9 (min=27-maks=52) olarak bulunmuştur ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,413). Vaka grubu ve kontrol grubunun %58,1'i (n=18) anne ve %41,9'u (n=13) ise babadır. Vaka ve kontrol grubu arasında eğitim durumu (p=0,746), meslek (p=0,176), gelir düzeyi (p=0,162) ve çocuk sayısı (p=0,434) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen vaka grubundakilerin %9,7'sinde (n=3) akraba evliliği vardır. Otizmlı çocukların yaş ortalaması 6,2±2,6 (min=3-maks=13) olup %71'i (n=22) erkektir. Otizmlı çocukların %9,7'si hafif, %38,7'si orta ve %51,6'sı ağır derecededir. Vaka grubunda bulunanların %51,6'sında anne, %6,5'inde baba ve %41,9'unda ise doktor ilk fark etmiştir. Vaka grubunda bulunan ebeveynlerin %38,7'si psikiyatrik destek almaktadır (Tablo 1).

Çalışmaya alınan vaka grubunun %64,5'i (n=20) çocuğu ile alakalı olarak beklentisinin sağlıklı olması, %19,4'ü (n=6) meslek sahibi olması, %16,1'i (n=5) topluma kazandırılması ve %9,7'si (n=3) ise kendi hayatını kurtarabilmesi olduğunu beyan etmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Otizmlı çocuğu olan gruptakilerin çocukları ile ilgili beklentileri ve alınan destekler

Tablo 1. Otizmli çocuğa sahip olan ve olmayan ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri

		Vaka		Kontrol		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
		36,3±7,0		34,8±6,9		0,413**
Ebeveyn	Anne	18	58,1	18	58,1	1,000
	Baba	13	41,9	13	41,9	
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	11	35,5	9	29,0	0,746
	Lise mezunu	7	22,6	6	19,4	
	Üniversite mezunu	13	41,9	16	51,6	
Meslek	Ev hanımı	11	35,5	5	16,1	0,176
	Memur	6	19,4	11	35,5	
	Serbest meslek	6	19,4	3	9,7	
	Öğretmen	7	22,6	8	9,7	
	İşçi	1	3,2	4	25,8	
Gelir düzeyi	Kötü	12	38,7	6	19,4	0,162
	Orta	11	35,5	11	35,5	
	İyi	8	25,8	14	45,2	
Çocuk sayısı, Ort±SS		2,7±1,4		2,5±1,2		0,434**
Akraba evliliği	Var	3	9,7	-		-
	Yok	28	90,3	-		-
Çocuğun cinsiyeti	Kız	9	29,0	-		-
	Erkek	22	71,0	-		-
Çocuğun yaşı, Ort±SS		6,2±2,6		-		-
Kaçınıcı çocuk	Birinci çocuk	15	48,4	-		-
	İkinci çocuk	3	9,7	-		-
	Üçüncü çocuk	8	25,8	-		-
	Dört ve üstü	5	16,1	-		-
Otizm derecesi	Hafif	3	9,7	-		-
	Orta	12	38,7	-		-
	Ağır	16	51,6	-		-
Özel eğitim merkezindeki eğitim süresi		1,9±1,7		-		-
Okula gidiyor mu?	Evet	6	19,4	-		-
	Hayır	25	80,6	-		-
Tanı süresi (yıl)		2,6±1,8		-		-
Otizmli olduğunu ilk farkedenden	Anne	16	51,6	-		-
	Baba	2	6,5	-		-
	Doktor	13	41,9	-		-
Ebeveynlerin psikiyatrik destek alma durumu	Evet	12	38,7	-		-
	Hayır	19	61,3	-		-

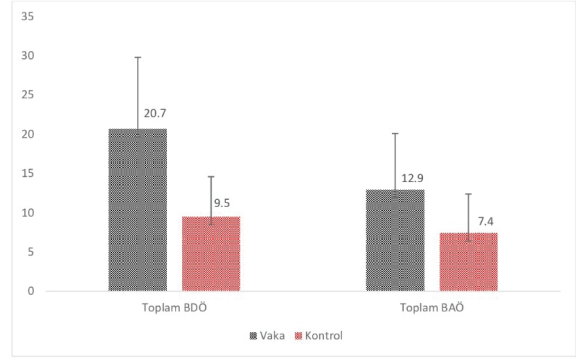
*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır. Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Vaka grubunun %45,2'si (n=14) çocuğu ile alakalı olarak internetten destek aldığını, %38,7'si (n=12) kitaplardan destek aldığını, %25,6'sı (n=8) psikolojik destek aldığını %9,7'si (n=3) otizm derneğinden ve %6,5'i (n=2) konfe-ranslardan destek aldığını belirtmiştir (şekil 1).

Vaka grubunda bulunan annelerin depresyon ($p<0,001$) ve anksiyete ($p=0,003$) puanı kontrol grubunda bulunan an-nelerin depresyon ve anksiyete puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Vaka grubunda bulunan babaların depresyon puanı kontrol grubunda bulunan babaların depresyon puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Anne ve babalar beraber değerlendirildiğinde vaka grubunda bulunan ebeveynlerin depresyon ve anksiyete puanı kontrol grubunda bulunan ebeveynlerin depresyon ve anksiyete puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 2, şekil 2).

Tablo 2. Otizmlı çocuğa sahip olan ve olmayan ebeveynlerin depresyon ve anksiyete ölçek puanlarının karşılaştırılması			
	Vaka	Kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Anne BDÖ	23,1±8,6	11,1±5,3	<0,001
Anne BAÖ	14,2±7,8	7,7±3,8	0,003
Baba BDÖ	17,5±9,0	7,3±4,0	0,002
Baba BAÖ	11,2±6,0	6,9±6,4	0,089
Toplam BDÖ	20,7±9,1	9,5±5,1	<0,001
Toplam BAÖ	12,9±7,2	7,4±5,0	<0,001

*Student t testi uygulanmıştır. Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği



şekil 2. Otizmlı çocuğa sahip olan ve olmayan ebeveynlerin depresyon ve anksiyete ölçek puanlarının karşılaştırılması

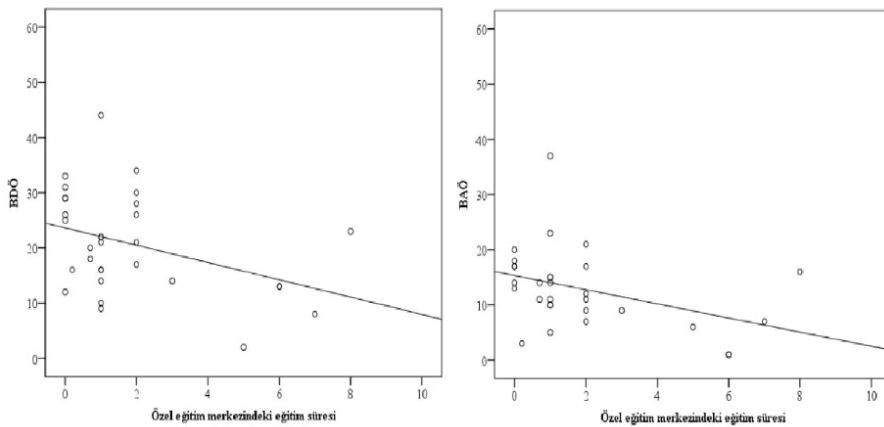
Otizm derecesi arasında BAÖ açısından anlamlı farklılık görölmüştür ($p=0,004$). Bu farklılığın sadece ağır ile hafif arasındaki farktan kaynaklandığı ve ağır olanların anksiyete puanı hafif olanların anksiyetesinden fazla olduğu belirlenmiştir. Diğer parametreler arasında ölçek puanları açısından anlamlı farklılık görölmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 3).

Yapılan korelasyon analizinde otizmlı çocukların özel eğitim merkezindeki eğitim süresi arttığça ebeveynlerin depresyon ($r=-0,381$; $p=0,034$) ve anksiyete ($r=-0,395$; $p=0,028$) düzeyleri anlamlı şekilde düştüğu görölmüştür. Aynı zamanda ebeveynlerin depresyon ve anksiyete puanları arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görölmüştür ($r=0,680$; $p<0,001$).

Tablo 3. Depresyon ve anksiyete puanlarının sosyodemografik ve hastalık özelliklerine göre karşılaştırılması

		BDÖ		BAÖ	
		Ort±SS	p*	Ort±SS	p*
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	15,1±8,2	0,057	8,6±5,7	0,052
	Lise mezunu	20,2±12,2		14,2±8,3	
	Üniversite mezunu	12,8±7,7		9,4±6,1	
Meslek	Ev hanımı	18,9±11,3	0,113	11,4±8,7	0,762
	Memur	16,4±7,4		11,0±4,6	
	Serbest meslek	13,6±11,0		8,3±6,6	
	Öğretmen	12,9±6,9		9,3±5,4	
	İşçi	7,8±5,9		9,0±10,5	
Gelir düzeyi	Kötü	17,4±10,6	0,432	10,1±7,9	0,994
	Orta	14,5±6,2		10,3±6,1	
	İyi	13,8±10,5		10,0±6,6	
Çocuğun cinsiyeti	Kız	16,8±9,1	0,125**	9,6±7,5	0,093**
	Erkek	22,3±8,8		14,3±6,7	
Otizm derecesi	Hafif	20,0±12,1	0,404	3,0±3,5a	0,004
	Orta	18,1±8,4		11,1±5,1a,b	
	Ağır	22,8±9,1		16,2±6,9b	
Otizmli olduğunu ilk farkedenden	Anne	23,3±8,9	0,197	15,2±7,3	0,187
	Baba	13,0±4,2		9,0±8,5	
	Doktor	18,8±9,1		10,8±6,4	
Ebeveynlerin psikiyatrik destek alma durumu	Evet	17,8±7,0	0,152**	12,1±4,9	0,606**
	Hayır	22,6±9,9		13,5±8,3	

One Way ANOVA testi, **Student t testi uygulanmıştır. a,bFarklılığın kaynaklandığı grup. Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği



Şekil 3. Otizmli çocukların özel eğitim merkezindeki eğitim süresi ile ebeveynlerin depresyon ve anksiyete puanlarının korelasyonu

TARTIŞMA

Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların ebeveynleri hem evde hem de toplumda zorluklarla karşı karşıyadır. OSB'si olmayan çocukların ebeveynleri ile karşılaştırıldığında, onlar daha zihinsel sağlık riski, kötü fiziksel ve maddi baskı altındadır; ayrıca daha yüksek boşanma oranları yaşamaları bile muhtemeldir.¹⁴ OSB'li çocukların bakımlarının normal çocuklara göre zor olması ve bakım aşamasında fazladan efor sarf etme zorunluluğunun bulunması ailelere birçok anlamda zorluk çıkarabildiği gibi ebeveynlerin anksiyete ve depresyonları için etiyolojik bir faktör de olabileceği göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Biz de bu çalışmamızda bu fikrinsel hipotezden yola çıkarak OSB'li ve sağlıklı çocukların ebeveynlerinin anksiyete ve depresyon durumlarını araştırdık.

Otizm spektrum bozukluğunda yapılan çalışmalarda sayısal anlamda erkek üstünlüğu görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) geniş ölçekli olarak yapılan bir çalışmada OSB'nin erkek/kız oranı 4,5:1 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Mandy ve ark.¹⁶ tarafından yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı 5,25:1 olarak bulunmuştur. OSB'deki cinsiyet dağılımı farklı çalışmalarda farklı oranlarda görülebilir. Erkek/kız oranının 2:1 ile 7:1 arasında değişebileceği çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Perçinel Yazıcı'nın yapmış olduğu retrospektif çalışmada OSB'li çocukların erkek/kız oranı 2,5:1 olarak bulunmuştur ve bu çalışmada erkek hastalardaki prenatal ve perinatal risk faktörlerinin kızlardan daha fazla olduğu görülmüştür.²⁰ Bizim çalışmamızda da erkek oranı daha fazla ve erkek/kız oranı ise 2,4:1 olarak bulunmuştur. Otizmde bahsedilen bu cinsiyet farklılığının aşırı erkek beyni teorisi (extreme male brain) ya da dişi koruyucu etki (female protective effect) gibi çeşitli faktörlerle ilişkisi olduğu düşünülmektedir.^{21,22}

Çocuklarda herhangi bir psikiyatrik hastalığın bulunması ailelerde çocuğun geleceği adına beklentilerinde minimize yaklaşımlar artmaktadır. Bilhassa bu hastalık otizm gibi hayat boyu sürebilen ve baş etme yöntemlerinin tükenmişliğe neden olduğu bir hastalık olduğunda durum daha da ciddileşmektedir. Ebeveynlerin OSB'li çocuklarından

beklentileri aile yapılarına göre çeşitlilik gösterebilmektedir.²³ Bizim çalışmamızda vaka grubunun %64,5'i çocuğu ile alakalı olarak beklentisinin sağlıklı olması, %19,4'ü meslek sahibi olması, %16,1'i topluma kazandırılması ve %9,7'si ise kendi hayatını kurtarabilmesi olduğunu beyan etmiştir. Bu sonuç ailelerin çocuklardan beklentilerinin çok yüksek olmadığı, sadece sağlıklarının iyi olması arzulanmaktadır. Buna karşın meslek sahibi olması ve topluma kazandırılması ile ilgili beklentilerin düşük bulunmuştur. Günümüzde otizmlili kişiler iş bulmak ve ailelerinden bağımsız olarak yaşamak konusunda çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır.²⁴ Fakat otizmlili bireylerin iş sahibi olması da ayrıca hem otizmlili bireye hem de ailesine çeşitli faydalar sağlamaktadır. Nitekim Efeoğu ve Kılınçarslan tarafından otizmlili olup çalışan bireylerin ebeveynlerine yönelik yapmış oldukları çalışmada da ebeveynlerin çocukları ile yaşadıkları sıkıntıların iş istihdamı ile azaldığı bulunmuştur.²⁵ Bundan dolayı otizmlili bireylerin istihdamının önündeki görülen ve görülmeyen engellerin kaldırılması diğer ailelerin çocukların geleceklere ile alakalı beklentilerinde iyileşmelere sebep olabilir.

Otizm spektrum bozukluğu çocukların yaşamlarını etkileyebileceği gibi bakımını üstlenen ailelerin yaşam kalitelerini ve mental sağlıklarını da ciddi şekilde etkileyebilmektedir. Her ne kadar bu etkilenme annelerde daha fazla olsa bile son dönemde değişen aile yapısı nedeniyle ve aile içindeki görev dağılımının farklılaşması nedeniyle anne ile birlikte babalar da etkilenmektedir. Durukan ve ark.²⁶ tarafından yapılan bir çalışmada OSB tanılı çocukların annelerindeki anksiyete ve depresyon puanı kontrol grubunda bulunan annelerin depresyon ve anksiyete puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Atılgan ve Kolburan²⁷ tarafından yapılan bir çalışmada da benzer şekilde otizmlili çocuğu olan annelerin depresyon düzeyi sağlıklı çocuğu olan annelerin depresyon düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da otizmlili çocuğu olan ebeveynlerin anksiyete ve depresyon düzeyi sağlıklı çocuğu olan ebeveynlerinin düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sonuçlar otizm gibi maddi ve manevi bakım

yükünün fazla olduğu hasta grubunda sadece çocukların değil aynı zamanda bakım veren ebeveynlerin de psikolojik anlamda etkilendiğini göstermektedir.

Otizm spektrum bozukluğunun şiddeti ile ebeveynlerin psikolojik iyi olma halleri arasında zıt yönlü bir korelasyon vardır. Yapılan bazı çalışmaların sonuçları çocuktaki hastalığın şiddeti arttıkça annelerde meydana gelen tükenmişlik, depresyon ve umutsuzluk semptomlarının arttığını ortaya koymaktadır.²⁸⁻³⁰ Çocuklar; herhangi bir zihinsel yetersizliği olmama halinden, semptomları ve şiddeti gittikçe artan bir zihinsel engeli olma durumuna göre sıralandığında çocuklardaki engelin şiddeti arttıkça anne babaların ve özellikle de annelerin psikolojik iyi olma durumları zedelenmektedir.^{31,32} Bunun yanında zihinsel engeli bulunan çocukların annelerinin hem sağlıklı çocukların annelerine kıyasla hem de daha hafif düzeyde OSB'si olan çocukların annelerine kıyasla daha fazla stres, depresyon ve anksiyete yaşadıkları ve psikolojik durumlarının çocuğun engeli ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.^{26,33} Bizim çalışmamızda ise OSB'nin şiddeti arasında depresyon açısından anlamlı farklılık görülmemekle birlikte hastalık şiddeti arttıkça anksiyete puanı artmaktadır.

Anksiyete bozukluklarıyla depresyonun belirtileri arasında belirgin bir benzerlik bulunmaktadır. Bunun yanı sıra bu iki rahatsızlık çok sık bir şekilde bir arada görülür.³⁴ Öz ve ark. tarafından yapılan çalışmada otizmlı çocukların annelerindeki depresyon puanı ile anksiyete puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür.³⁵ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ebeveynlerin depresyon ve anksiyete puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Her ne kadar çalışmamızda ebeveynlere klinik tanı konulmamış olsa bile anksiyete ve depresyon belirtileri gösterdikleri ölçekler yardımı ile görülmektedir. Sonuçlarımız anksiyete ile depresyon arasında nedensellikten bahsedilmesi zor olsa bile bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişkinin nedensel taraflarının aydınlatılabilmesi için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır denebilir.

Otizm gibi gelişimsel bozukluğu bulunan çocuğu olan ebeveynler psikolojik olarak etkilenmektedirler. İletişim kurmakta zorlanan bir çocuğun ihtiyaçları ve talepleri ile ilgilenme, tehlikeleri algılamada sıkıntıları olan bir çocuğu sürekli korumaya çalışma ve bunla baş etme yeterince stresli ve yorucu bir durumdur.³⁶ Bu yorucu tempoda kalmanın bir zamansal sınır bulunmamaktadır ve aile buna sürekli maruz kalmaktadır. Buna karşın çocuklar eğer haf-tanın belli zamanlarında özel eğitim alırsa ailelerde fiziksel rahatlama ve dinlenme olabileceği gibi zihinsel anlamda da gevşemeler görülecektir. Nitekim bizim çalışmamızda da yapılan korelasyon analizinde otizmlı çocukların özel eğitim merkezindeki eğitim süresi arttıkça ebeveynlerin depresyon ve anksiyete düzeylerinin anlamlı şekilde düş-tüğü görülmüştür.

SONUÇ

Otizmlı çocuğa sahip olmak ebeveynlerde depresyon ve anksiyete açısından risk oluşturmaktadır. Otizmin ciddiyeti arttıkça ebeveynlerin anksiyete düzeyleri artmaktadır. Çocukların özel eğitim merkezinde eğitim alması ailelerin depresyon ve anksiyete düzeylerinde azalmayla ilişkilendiği belirlenmiştir. Otizm tanısı alan çocuklara tedavi yapıldığı gibi çocuğun bakımı ile görevli olan ailelerin de psikolojik anlamda desteklenmesi aileleri psikiyatrik hastalıklardan koruyabilir.

Yazarların Katkıları

Fikir/Kavram: O.K., E.P., S.B.; Tasarım: O.K., E.P., B.Y.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: O.K., E.P., S.B., B.Y.A., S.E.D.; Analiz ve/veya Yorum: O.K., E.P., S.B., B.Y.A., S.E.D.; Literatür Taraması: O.K., E.P., S.B., B.Y.A., S.E.D.; Makale Yazımı: O.K., E.P., S.B., B.Y.A., S.E.D.; Eleştirel İnceleme: O.K., E.P., S.B., B.Y.A., S.E.D.;

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulundan 21/07/2016 tarih ve 154265 sayı ile etik onay ve gerekli idari izinler alınmıştır.

Kaynaklar

1. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 2018; 392(10146): 508-520.
2. Özkaya BT. Yaygın Gelişimsel Bozukluklardan Otizm Spektrum Bozukluğuna Geçiş: DSM-V'de Karşımıza Çıkacak Değişiklikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2013; 5(2): 127-139.
3. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcın C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism research*, 2012; 5(3): 160-179.
4. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*, 2017; 38: 81-102.
5. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020; 6(1): 1-23.
6. Friedrich WN, Wiltturner LT, Cohen DS. Coping Resources and Parenting Mentally Retarded Children. *Am J Ment Defic* 1985;90:130-139.
7. Şengül S, Baykan H. Zihinsel Engelli Çocukların Annelerinde Depresyon, Anksiyete ve Stresle Başa Çıkma Tutumları. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2013; 14:30-39.
8. Akkök F, Aşkar P, Karancı AN. Özürlü bir çocuğa sahip anne babalardaki stresin yordaması. *Özel Eğitim Dergisi* 1992; 1:8-12.
9. Cummings ST. The impact of the child's deficiency on the father: A study of mentally retarded and chronically ill children. *Am J Orthopsychiatry* 1976; 46:246-255.
10. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
11. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1989; 7:3-13.
12. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56:893-897.
13. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Türk işversiyonlu Beck Anksiyete İnaventury: Psikometrik özellikleri. *J Cogn Psychother* 1998; 12:163-172.
14. DePape AM, Lindsay S. Parents' experiences of caring for a child with autism spectrum disorder. *Qualitative health research*, 2015; 25(4): 569-583.
15. Christensen DL, Baio J, Braun KVN, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016; 65(3): 1-23.
16. Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, Salter G, Seigal A, Skuse D. Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents. *Journal of autism and developmental disorders*, 2012; 42(7): 1304-1313.
17. Idring S, Lundberg M, Sturm H, Dalman C, Gumpert C, Rai D, et al. Changes in prevalence of autism spectrum disorders in 2001-2011: findings from the Stockholm youth cohort. *Journal of autism and developmental disorders*, 2015; 45(6): 1766-1773.
18. Frazier TW, Georgiades S, Bishop SL, Hardan AY. Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the Simons Simplex Collection. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:329-40.
19. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011;128: 488-495.
20. Perçinel Yazıcı I. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Olgularda Prenatal ve Perinatal. *Türk J Child Adolesc Ment Health*, 2020; 27(3): 187-195.
21. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2018; 20(2): 1-17.
22. May T, Adesina I, McGillivray J, Rinehart NJ. Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32: 622-626.
23. Yassıbaş U, Şahin CH, Çolak A, Toprak ÖF. Çocukları otizm spektrum bozukluğu olan ailelerin yaşam deneyimlerine yönelik yapılan çalışmaları incelenmesi: Meta-sentez çalışması. *Eğitimde Nitel Araştırmalar Dergisi*, 2019; 7(1), 86-113.
24. Waisman-Nitzan M, Gal E, Schreuer N. Employers' perspectives regarding reasonable accommodations for employees with autism spectrum disorder. *Journal of Management & Organization*, 2019; 25(4): 481-498.
25. Efeoğlu İE, Kılınçarslan Ö. Çalışma Hayatında Otizmlı Bireyler ve Aileleri Üzerine Fenomenolojik Bir Araştırma. *Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 2021; 23(1): 37-66.
26. Durukan İ, Erdem M, Tufan AE, Türkbay T. Otistik spektrum bozukluğu olan çocukların annelerindeki baş etme tutumları ve depresyon ile anksiyete düzeyleriyle ilişkisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağliğı Dergisi*, 2010; 17(2): 75-82.
27. Atılğan SA, Kolburan ŞG. Otizmlı ve Normal Gelişimli Çocuğa Sahip Annelerin Depresyon Düzeyleri ve Depresyonla Başa Çıkma Stratejilerinin İncelenmesi. *Aydın Sağlık Dergisi*, 2019; 5(2): 133-160.
28. Demir T, Mukaddes NM, Eralp-Demir D, Bilge S. Otistik bozukluğu olan çocukların annelerinde birinci eksenide yer alan psikiyatrik bozuklukların araştırılması. *Düşünen Adam*, 2000; 13(2): 82-86.
29. Kim I, Ekas NV, Hock R. Associations between child behavior problems, family management, and depressive symptoms for mothers of children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2016; 26: 80-90.
30. Weiss JA, Cappadocia MC, MacMullin JA, Vercili M, Lunsy Y. The impact of child problem behaviors of children with ASD on parent mental health: The mediating role of acceptance and empowerment. *Autism*, 2012; 16(3): 261-274.
31. Benson PR. The impact of child symptom severity on depressed mood among parents of children with ASD: The mediating role of stress proliferation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2006; 36: 685-695.
32. Benson PR, Karlof KL. Anger, stress proliferation, and depressed mood among parents of children with ASD: A longitudinal replication. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2009; 39: 350-362.
33. Ogston PL, Mackintosh VH, Myers BJ. Hope and worry in mothers of children with autism spectrum disorders or Down syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2011; 5: 1378-1384.
34. Türkçapar H. Anksiyete bozukluğu ve depresyonun tamsal ilişkileri. *Klinik Psikiyatri*, 2004; 4: 12-16.
35. Öz B, Yüksel T, Nasiroğlu S. Otizm Spektrum Bozukluğu Tamsal Alan Çocukların Annelerinde Görülen Depresyon-Anksiyete Belirtileri ve Damgalanma Algısı. *Arch Neuropsychiatry*, 2019; 57: 50-55.
36. Ütiner Top F. Otistik çocuğa sahip ailelerin yaşadıkları sorunlar ile ruhsal durumlarının değerlendirilmesi: Niteliksel araştırma. *Çocuk Dergisi*, 2009; 9(1): 34-42.

Meme Kanserinde Tamoksifen Direncinde IL-6/STAT3 Yolağı Temelli EMT Mekanizmasının Rolünün Araştırılması

Investigating the Role of IL-6/STAT3 Pathway Mediated EMT Mechanism in Tamoxifen Resistance of Breast Cancer

Ahmet Yasir Men¹, Erhan Bezdegumeli¹, Gamze Guney Eskiler^{2*}, Merve Nur Ince¹, Asuman Devci Ozkan^{2*}

¹ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gamze Güney Eskiler

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Korucuk, Adapazarı, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 295 43 08

E-mail: gamzeguney@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 09.04.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 31.01.2022

Orcid :

Ahmet Yasir Men <https://orcid.org/0000-0002-1981-4587>

Erhan Bezdegumeli <https://orcid.org/0000-0002-5798-2186>

Gamze Guney Eskiler <https://orcid.org/0000-0002-2088-9914>

Merve Nur Ince <https://orcid.org/0000-0003-2884-5542>

Asuman Devci Ozkan <https://orcid.org/0000-0002-3248-4279>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):52-57) DOI: 10.31832/smj.912495

Öz

Amaç	Tamoksifen östrojen reseptörlerine seçici bir şekilde bağlanarak anti-östrojenik etki gösteren ve östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri hastalarının endokrin tedavisinde kullanılan bir ajandır. Epitelyal mezenkimal transizyon (EMT) mekanizmasının ER+ meme kanserinde ilaç direnci gelişiminde kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu kapsamda mevcut çalışmada ilk kez iki farklı şekilde geliştirilen tamoksifen dirençli meme kanseri hücre gruplarında (R1 ve R2) parental MCF-7 hücreleri ile karşılaştırılarak IL-6/STAT3 temelli EMT aktivitesinin gen ekspresyon düzeyinde araştırılması amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Mevcut çalışmada MCF7 ve dirençli R1 ve R2 hücrelerinde tamoksifenin sitotoksik etkisi WST-1 analizi ile belirlendikten sonra, her bir hücre grubunda IL-6, STAT3 ve E-Kaderin genlerinin ekspresyon düzeylerindeki değişimler RT-PCR ile analiz edilmiştir.
Bulgular	WST-1 analizi sonucuna göre 48 saat boyunca 1 µM tamoksifen uygulanan MCF-7, R1 ve R2 hücrelerinde canlılık oranlarının sırasıyla %32.0, %119.7 ve %91.9 olarak belirlenmiştir ve R1 ve R2 hücrelerinin sırasıyla 1 µM tamoksifene karşı 3.7 ve 2.9-kat dirençli olduğu tespit edilmiştir. Gelişen tamoksifen direncine bağlı olarak MCF-7 hücrelerine kıyasla E-Kaderin ekspresyon düzeylerinin R1 ve R2 hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir (p<0.01). Ayrıca, artan tamoksifen konsantrasyonuna bağlı olarak R1 hücrelerinde IL-6 ekspresyon düzeyi daha yüksek iken, R2 hücrelerinde STAT3 mRNA düzeyinin daha yüksek olduğu analiz edilmiştir (p<0.01).
Sonuç	R1 hücrelerinde R2 hücrelerine göre E-kaderin ekspresyonunun daha az olduğu ve dolayısıyla EMT aktivitesinin daha yüksek olabileceği belirlenmiştir. Ancak, EMT mekanizmasını düzenleyen ve direnç gelişiminde potansiyel role sahip olabilecek TGFβ/SMAD2 veya WNT/GSK3β/β-Catenin gibi diğer sinyal yollarının araştırılması ve EMT aktivitesinde değişimlerin aydınlatılmasına yönelik detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.
Anahtar Kelimeler	Meme Kanseri; Tamoksifen; IL-6; STAT3; Epidermal Mezenkimal Transizyon

Abstract

Introduction	Tamoxifen is a selective estrogen receptor modulator used as an antiestrogen endocrine therapy agent in the treatment of estrogen-receptor-positive (ER+) breast cancer patients. Epithelial mesenchymal transition (EMT) mechanism plays a crucial role in the development of drug resistance in ER+ breast cancer. In this context, the aim of the current study was to identify IL-6/STAT3-mediated EMT activity in two different groups of tamoxifen-resistant breast cancer cells (R1 and R2) and parental MCF-7 cells.
Materials and Methods	The cytotoxic effect of tamoxifen on MCF-7 and R1 and R2 resistant cells was analyzed by WST-1 analysis. Changes in the expression levels of IL-6, STAT3, and E-cadherin genes were determined by RT-PCR.
Results	WST-1 analysis results showed that the viability rates of MCF-7, R1, and R2 cells treated with 1 µM tamoxifen for 48 h were 32.0%, 119.7%, and 91.9%, respectively and 3.7- and 2.9-fold resistant to 1 µM tamoxifen was detected in R1 and R2 cells, respectively. E-cadherin expression levels in R1 and R2 cells significantly decreased (p<0.01). Moreover, IL-6 expression level was higher in R1 cells, whereas STAT3 mRNA level was higher in R2 cells (p<0.01).
Conclusion	It was determined that the expression of E-cadherin was lower in R1 cells compared to R2 cells and therefore EMT activity may be higher in R1 cells. However, further studies are required to investigate signaling pathways such as TGF-β/SMAD2 or WNT/GSK3-β/β-catenin that regulate the EMT mechanism and play a role in resistance development.
Keywords	Breast Cancer; Tamoxifen; IL-6; Epidermal Mesenchymal Transition

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen farklı patolojik ve moleküler karakteristik özelliklere sahip heterojen bir kanser tipidir.¹ İmmünohistokimyasal belirteçlere dayanarak meme kanseri östrojen reseptörü [ER], progesteron reseptörü [PR] ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 [HER2] varlığına göre 4 temel alt tipe ayrılmaktadır. Meme kanseri tedavi seçenekleri arasında mastektomi, meme koruyucu cerrahi, radyoterapi ve adjuvan sistemik tedaviler (kemoterapi, hormon tedavi vs.) yer almaktadır. Erken evre meme kanseri tanısı alan ER+, PR+/- ve HER2- hastalarda adjuvan sistemik tedavi stratejileri içerisinde selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)'ler, aromataz inhibitörleri gibi endokrin tedavi östrojeni bloke ederek proliferasyonun baskılanmasını sağlamaktadır.^{2,3}

Tamoksifen östrojen reseptörlerine seçici bir şekilde bağlanarak anti-östrojenik etki gösteren ve meme kanseri endokrin tedavisinde kullanılan bir ajandır.⁴ Bir selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak tamoksifen, meme dokusunda östrojenin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek anti-östrojenik etki göstermesine rağmen, kemik doku ve kardiyovasküler sistemde parsiyel agonistik etki sergilemektedir.^{5,6} Ayrıca, tamoksifen başlangıçta ER+ hastalarının çoğunda etkili olmasına rağmen, hastalarda tamoksifene karşı gelişen direnç metastaz ve nüks oranlarında artışa neden olmasından dolayı tedavinin başarısını kısıtlamaktadır. Bu nedenle tamoksifen direnci gelişmesine neden olan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasını hedefleyen çalışmalar önem kazanmaktadır.⁷⁻¹⁰

Epitelyal Mezenkimal Transizyon (EMT) tümör mikro-çevresinde bulunan otokrin/endokrin büyüme faktörleri (FGF, TGF-B, EGF) ve sitokinler (TNF-a, IFN-y, IL-10, IL-6) aracılığı ile indüklenen ve kanser hücrelerinin metastatik özellik kazanmasında temel rol alan bir mekanizmadır.¹¹ Bu süreçte epitelyal kanser hücreleri hücre adherens bağlantılarını sağlayan Notch, NF-kB, Wnt/ β -katenin ve PI3K/Akt gibi hücre içi sinyal yollarının aktivitesindeki değişimlere bağlı E-kaderinin transkripsiyonunun baskı-

lanması sonucunda N-kadherin, vimentin ve fibronektin eksprese eden mezenkimal türevlerine dönüşmektedir.¹²⁻¹⁵

İnterlökin 6 (IL-6) tümör mikroçevresinde ve kanser hastalarında sistemik olarak yüksek seviyede bulunan bir sitokindir. IL-6 çeşitli kanser türlerinde (akciğer, meme, gastrik) tümör stroması ile etkileşime girerek, metastaz gelişmesinde rol alan metalloproteinaz aktivitesinin yanı sıra kanser kök hücrelerinin proliferasyonunu arttırarak ilaç direnci gelişmesine ve kötü prognoza neden olmaktadır.¹⁶⁻¹⁹ Ayrıca, meme kanserinde IL-6 ve IL-6R (İnterlökin 6 reseptörü) temelli JAK2/STAT3 sinyal yolağının aktivitesinde değişimlerin EMT aktivitesine neden olduğu belirlenmiştir.^{20,21} Diğer yandan, sinyal transdüktör ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) ekspresyon düzeyinde artışın tamoksifen direncinin gelişmesinde önemli bir rol aldığı ve dirençli hücrelerde fosfo-STAT3 ekspresyon düzeyinin tamoksifen duyarlı MCF7 hücrelerine göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.^{22,23} Literatürde, meme kanserinde EMT mekanizması ile ilişkili olarak IL-6 ve STAT3 ekspresyon seviyesinde değişimlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar olmasına rağmen, tamoksifen dirençli hücrelerde IL-6/STAT3 temelli EMT mekanizmasının aktivitesinde değişimlerin belirlenmesine yönelik bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Bu kapsamda, mevcut çalışmada iki farklı şekilde tamoksifen direnci geliştirilen hücrelerde MCF7 meme kanseri parental hücreleri ile karşılaştırmalı olarak tamoksifen direncinde IL-6/STAT3 temelli EMT mekanizmasının rolünün aydınlatılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hücre Kültürü

MCF-7 parental hücreleri ve önceki çalışmamız kapsamında geliştirilen R1 (3 ay boyunca sabit 1 μ M tamoksifen uygulanan hücreler) ve R2 (3 ay boyunca 0.1 μ M'dan başlayarak maksimum 10 μ M'a kadar artan bir şekilde tamoksifen uygulanan hücreler) %5 FBS içeren DMEM medyumda kültüre edilerek %5 CO2 içeren inkübatörde 37°C 'de in-

kübe edilmiştir.²⁴

Tamoksifen Sitotoksik Etkisinin Belirlenmesi

Tamoksifenin sitotoksik etkisinin belirlenmesi için; WST-1 kit protokolüne göre MCF7, R1 ve R2 hücreleri 96 kuyulu hücre kültürü plakalarına her bir kuyucuğa 2×10^4 hücre/kuyu olacak şekilde ekildikten sonra 0.1, 1 ve 10 μM tamoksifen uygulanarak 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda, her bir kuyuya WST-1 boyası eklenerek 450 nm dalga boyunda Elisa Reader ile ölçüm yapılmıştır.

RNA İzolasyonu, cDNA Sentezi ve RT-PCR Analizi

MCF7, R1 ve R2 hücrelerinde *IL-6*, *STAT3* ve *E-kaderin* genlerinin ekspresyon seviyesindeki değişimlerin belirlenmesi için; hücreler 6 kuyulu hücre plakasına 1×10^6 hücre/kuyu olacak şekilde ekildikten sonra, 48 saat boyunca 0.1, 1 ve 10 μM tamoksifen ile inkübe edilmiştir. Sonrasında her bir hücre grubundan total RNA izolasyonu "Omega RNA izolasyon kiti" ile uygun kit protokolüne göre yapılmıştır. İzole edilen RNA'ların miktar ve saflık tayini Qubit (İnvitrogen) cihazı ile yapılmıştır. İzole total RNA'dan High Capacity cDNA kit (Thermo) kullanılarak uygun kit protokolüne göre cDNA elde edilmiş ve ilgili genlerin ekspresyon düzeylerinde değişimler RT-PCR cihazı (Applied Biosystems) ile belirlenmiştir.

İstatistiksel Analizler

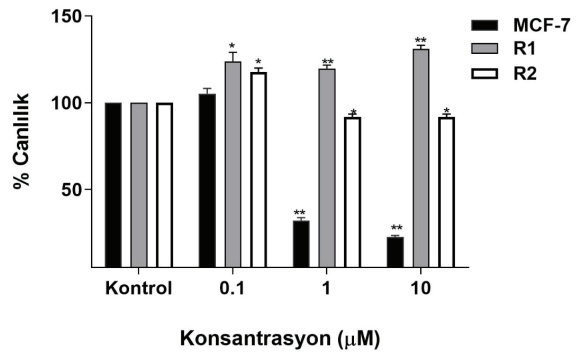
Veriler "SPSS 22.0" istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hücrelerin canlılık yüzdeleri arasındaki farklılıklar tek-yönlü varyans analizi (Post-Hoc Tukey) ile değerlendirilmiştir. Doza ve zamana bağlı olarak değişen, mRNA ifade düzeylerindeki farklılıklar "REST (2009 V2.0.13)" istatistik programı ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Tamoksifen Sitotoksik Etkisinin Değerlendirilmesi

Mevcut çalışmamızda, 48 saat boyunca 0.1, 1 ve 10 μM tamoksifen uygulanan MCF-7 hücrelerinde canlılık oranı doza bağlı bir şekilde azalmasına rağmen, R1 ve R2 hücre-

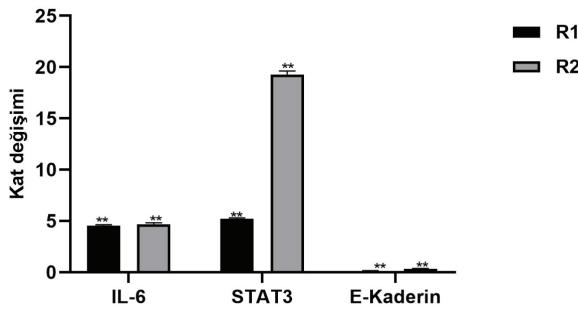
lerinde gelişen ilaç direncinden dolayı hücre canlılığının önemli derecede azalma olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 1). 48 saat boyunca 0.1, 1 ve 10 μM tamoksifen uygulanan MCF-7 hücrelerinde canlılık oranlarının sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde %105.2, %32.0 ve %22,6'ya azaldığı belirlenmesine rağmen ($p < 0.05$), R1 hücrelerinde canlılık oranı sırasıyla %123.9, %119.7 ve %131.1 ve R2 hücrelerinde sırasıyla %117.8, %91.9 ve %91.8 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 1. 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda tamoksifen uygulanan hücrelerde sitotoksik etkinin değerlendirilmesi (a) MCF-7, (b) R1 ve (c) R2 hücreleri ($p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$)

IL-6/STAT3 ve E-Kadherin Gen Ekspresyon Düzeyinde Değişimlerin Belirlenmesi

Çalışma kapsamında *IL-6*, *STAT3* ve *E-Kadherin* genlerinin ekspresyon seviyelerinde olan değişimler RT-PCR analizi ile belirlenmiş ve elde edilen bulgular Şekil 2 ve 3'te özetlenmiştir. R1 hücrelerinde MCF7 parental hücrelerine göre *IL-6*, *STAT3* ve *E-kadherin* mRNA seviyelerinin sırasıyla 4.5-, 5.2- ve 0.1-kat iken, R2 hücrelerinde sırasıyla 4.7-, 19.3- ve 0.3-kat olarak belirlenmiştir (Şekil 2).

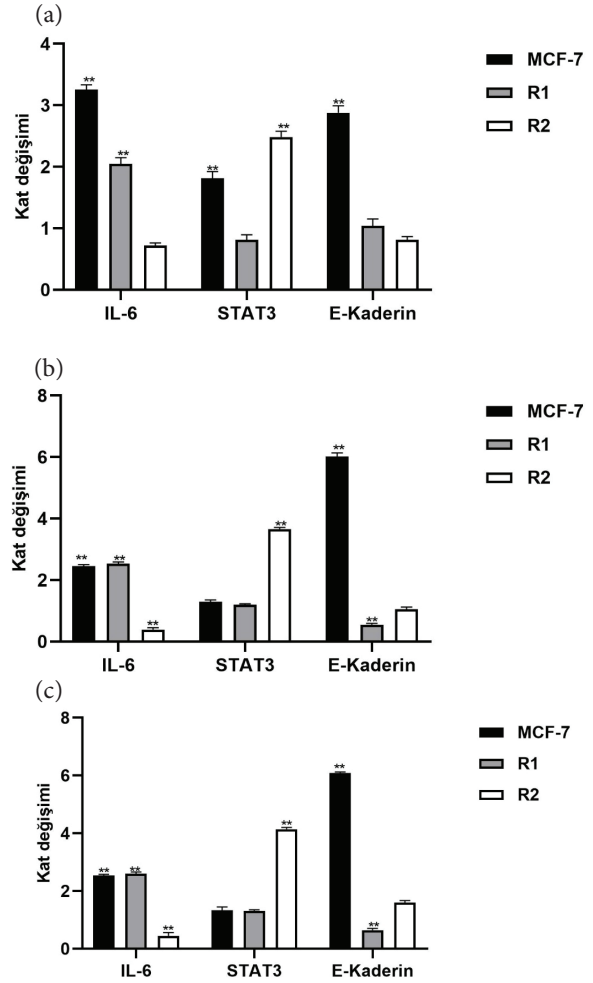


Şekil 2. MCF-7 parental hücrelerine göre R1 ve R2 hücrelerinde *IL-6*, *STAT3* ve *E-Kadherin* mRNA düzeyinde değişimlerin belirlenmesi ($p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$).

MCF-7 hücrelerinde 48 saat boyunca 1 μM tamoksifen uygulandığında kontrol grubuna göre *IL-6* mRNA seviyesi 2.5-kat, *STAT3* mRNA seviyesi 1.3-kat ve *E-kadherin* mRNA seviyesi sırasıyla 6.0-kat olarak analiz edilmiştir (Şekil 3). 1 μM tamoksifen uygulanan R1 hücrelerinde *IL-6*, *STAT3* ve *E-kadherin* mRNA düzeyleri sırasıyla 2.5-, 1.2- ve 0.5- kat iken, R2 hücrelerinde sırasıyla 0.4-, 3.7- ve 1.1- kat olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 10 μM tamoksifen uygulandığında ise R1 ve R2 hücrelerinde benzer kat değişimleri elde edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, MCF-7 hücrelerinde tamoksifenin artan konsantrasyonuna bağlı olarak *E-kadherin* ekspresyon seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmesine rağmen, R1 ve R2 hücrelerinde *E-kadherin* mRNA düzeyinin gelişen dirençten dolayı anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Ayrıca, R2 hücrelerinde azalan *IL-6* ekspresyonuna ile birlikte *STAT3* ekspres-

yon seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmesine rağmen, R1 hücrelerinde *E-kadherin* ekspresyon düzeyinin daha düşük olduğu analiz edilmiştir.



Şekil 3. 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda [(a) 0.1, (b) 1 ve (c) 10 μM] tamoksifen uygulanan hücrelerde *IL-6/STAT3* temelli EMT aktivitesinin değerlendirilmesi (a) MCF-7, (b) R1 ve (c) R2 hücreleri ($p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$)

TARTIŞMA

Mevcut çalışmada, tamoksifen direncinde *IL-6/STAT3* temelli EMT mekanizmasının rolünün belirlenmesi amacıyla *IL-6*, *STAT3* ve *E-kadherin* ekspresyon seviyelerinde değişimleri RT-PCR analizi ile aydınlatılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, 3 ay boyunca sabit tamoksifen uygulanan R1 hücrelerinin artan dozda tamoksifen uygulanan R2

hücrelerine daha fazla tamoksifene karşı direnç geliştirdiği belirlenmiştir. Ayrıca, parental MCF-7 hücreleri ile karşılaştırıldığında R1 hücrelerinde *E-kaderin* mRNA seviyesinin R2 hücrelerine daha az oranda eksprese olduğu belirlenmesine rağmen, R2 hücrelerinde özellikle *STAT3* ekspresyon seviyelerinin R1 hücresine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 1 µM tamoksifen uygulandığında ise gelişen dirençten dolayı R1 ve R2 hücrelerinde *E-kaderin* ekspresyon seviyesinin azalmasıyla birlikte, *IL-6* ve *STAT3* ekspresyon seviyelerinin hücrelerde direnç gelişme protokolüne göre farklı olduğu analiz edilmiştir.

Literatürde tamoksifen direnci gelişiminde ER ekspresyon değişimleri veya mutasyonlar, *EMT*, *JAK2/STAT3* ve *MAPK/PI3K/Akt* gibi hücre içi sinyal yollarının aktivitelerinde meydana gelen değişimlerin yanısıra hücre döngüsü kontrolünün bozulması, apoptoz ve immün kaçış mekanizmaları gibi mekanizmaların rol oynadığı belirlenmiştir.²⁰⁻²³ Gao ve ark. yaptığı çalışmada *IL-17*, *IL-35*, *IL-8* ve *EGF* gibi sitokinlerin *STAT3*'ün ekspresyon seviyesinde artışa neden olarak, meme kanserinde progresyon, proliferasyon, metastaz ve ilaç direncine ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.²⁵ Diğer bir çalışma, tamoksifen tedavisi almış ER+ meme kanseri hastalarında TMEM16A kalsiyum ile aktive olan klorür kanalının aşırı eksprese olduğu ve ekspresyonunda değişimlerin EGFR/STAT3 sinyal yolağı aracılı EGF uyarımı ilişkili olarak tamoksifen tedavisi alan hastalarda düşük sağ kalıma neden olduğu bildirilmiştir.²⁶ Sansone ve ark. tarafından *IL-6/ Notch3* yolağının, metastatik meme kanserinde hormon tedavisinin CD133(-hi)/ER(lo)/*IL-6*(hi) kanser kök hücrelerinin proliferasyonunda ve hormon tedavisine direnç göstermesinde rol aldığı gösterilmiştir.²⁷ Ayrıca Xing ve ark. çalışmalarında SIRT4'ün MCF-7 ER+ meme kanseri hücrelerinde MYC, CCND1 ve MCL1 gibi protoonkogenlerin gen ekspresyonunu azaltarak *IL-6/STAT3* sinyal yolağının inhibisyonunu ve tamoksifene karşı duyarlılığı arttırdığı belirlenmiştir.²⁸ Mevcut çalışmada, tamoksifen direnci gelişmiş hücrelerde parental hücrelerine göre EMT biyobelirteci olarak *E-kaderin* ekspresyon seviyesinin anlamlı derecede azaldığı be-

lirlenmesine rağmen, *EMT* mekanizmasının aktivitesinde rol alan *IL-6/STAT3* sinyal yolağının aktivitesinin direnç uygulama protokolüne göre farklı olduğu tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz verilere göre R2 hücrelerinde R1 hücrelerine göre *STAT3*'ün ekspresyon seviyesinin daha yüksek olduğu, ancak R1 hücrelerinde R2 hücrelerine göre *IL-6*'nın ekspresyon seviyesinin daha yüksek olduğu ve E-Kaderin ekspresyon seviyesinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla, tamoksifen dirençli hücrelerde *IL-6* ve *STAT3* ekspresyon seviyelerindeki bu farklılığın tamoksifen direnci gelişiminde *IL-6*'nın *STAT3*'e alternatif olarak *PI3K-Akt*, *MAPK* ve *Notch3* gibi diğer hücre içi sinyal yolları aracılığı ile *EMT* mekanizması aktivitesinde değişimlere neden olabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, R2 hücrelerinde *STAT3* mRNA seviyesinin yüksek belirlenmesinde *IL-6* dışında *EGF* gibi *EGFR/STAT3* yolağını aktive eden diğer faktörlerin etkili olabileceği de düşünülmektedir.

Sonuç olarak, tamoksifen dirençli hücrelerde yüksek dozda tamoksifen uygulandığında bile *EMT* mekanizmasının daha aktif olduğu ve buna bağlı olarak gelişen tamoksifen direncinin aşılamadığı belirlenmiştir. Ancak, *IL-6* ve *STAT3* aktivitesinde değişimler temel alındığında *TGFβ/ SMAD2* veya *WNT/GSK3β/β-Catenin* gibi *EMT* mekanizmasının aktivitesinde rol alan diğer sinyal yollarının araştırılmasına yönelik daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gereklidir.

Teşekkür

Bu çalışma "1919B011900868" numaralı proje olarak "2209-A-Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı" tarafından maddi olarak desteklediği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(1): 7-34.
2. Eroğlu A, Çiçek E. Surgical treatment approaches according to molecular subtypes in breast cancer. *New Med J* 2014; 31(2): 83-87.
3. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician* 2010; 81(11): 1339-46.
4. Buckley M, Goa K. Tamoxifen. *Drugs* 1989; 37(4): 451-490.
5. Binkhorst L, van Gelder T, Mathijssen RH. Individualization of tamoxifen treatment for breast carcinoma. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(4): 431-3.
6. Cengiz B, Demirel C, Kurtay G. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörlerinin Klinik Kullanımı. *J Clin Obstet Gynecol* 2002; 12(1): 1-7.
7. Ali S, Rasool M, Chaoudhry H. Molecular mechanisms and mode of tamoxifen resistance in breast cancer. *Bioinformation* 2016; 12(3): 135-139.
8. Chang M. Tamoxifen resistance in breast cancer. *Biomol Ther (Seoul)* 2012; 20(3): 256-267.
9. Ramaswamy B, Lu Y, Teng K. Hedgehog Signaling Is a Novel Therapeutic Target in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Aberrantly Activated by PI3K/AKT Pathway. *Cancer Res* 2012; 72(19): 5048-5059
10. Lehnert M. Chemotherapy resistance in breast cancer. *Anticancer Res* 1998; 18(3C): 2225-2226.
11. Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(10): 611-629.
12. Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 9: 631-643.
13. Gee JM, Robertson JF, Ellis IO. Phosphorylation of ERK1/2 mitogen-activated protein kinase is associated with poor response to anti-hormonal therapy and decreased patient survival in clinical breast cancer. *Int J Cancer* 2001; 95(4): 247-54.
14. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196.
15. Huang J, Li H, Ren G. Epithelial-mesenchymal transition and drug resistance in breast cancer (Review). *Int J Oncol* 2015; 47: 840-848.
16. Ham IH, Oh HJ, Jin H. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer. *Mol Cancer* 2019; 18(1): 68.
17. Cathcart JM, Banach A, Liu A, Chen J, et.al. Interleukin-6 increases matrix metalloproteinase-14 (MMP-14) levels via down-regulation of p53 to drive cancer progression. *Oncotarget* 2016; 7(38): 61107-61120.
18. Zhang F, Duan S, Tsai Y, Keng PC, et.al. Cisplatin treatment increases stemness through upregulation of hypoxia-inducible factors by interleukin-6 in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2016; 107(6): 746-54.
19. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(4): 234-248.
20. Sullivan NJ, Sasser AK, Axel AE, Vesuna F, et.al. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. *Oncogene* 2009; 28(33): 2940-7.
21. Yang L, Han S, Sun Y. An IL6-STAT3 loop mediates resistance to PI3K inhibitors by inducing epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell expansion in human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453(3): 582-7.
22. Wang X. STAT3 mediates resistance of CD44 CD24-/low breast cancer stem cells to tamoxifen in vitro. *J Biomed Res* 2012; 26(5): 325-335.
23. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, et.al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(9): 672-9.
24. Guney Eskiler G, Cecener G, Tunca B, Egeli U. An in vitro model for the development of acquired tamoxifen resistance. *Cell Biol Toxicol* 2016; 32(6): 563-581.
25. Gao Y, Li X, Zeng C, Liu C, et.al. CD63+ Cancer-Associated Fibroblast Confer Tamoxifen Resistance to Breast Cancer Cells through Exosomal miR-22. *Adv Sci* 2020; 7: 2002518.
26. Hui W, Fan Y, Shuya L, Ke M, et.al. A mutual activation loop between the Ca2+-activated chloride channel TMEM16A and EGFR/STAT3 signaling promotes breast cancer tumorigenesis. *Cancer Lett* 2019; 455: 48-59.
27. Sansone P, Ceccarelli C, Berishaj M, Chang Q, et.al. Self-renewal of CD133(hi) cells by IL6/Notch3 signalling regulates endocrine resistance in metastatic breast cancer. *Nat Commun* 2016; 7: 10442.
28. Xing J, Li J, Fu L, Gai J, et.al. SIRT4 enhances the sensitivity of ER-positive breast cancer to tamoxifen by inhibiting the IL-6/STAT3 signal pathway. *Cancer Med* 2019; 8(16): 7086-7097.

Clinical Results of Sevoflurane Inhalation Anesthesia for Botulinum Neurotoxin Treatment in Children with Cerebral Palsy

Serebral Palsili Çocuklara Sevofluran İnhalasyon Anestezisi Altında Botulinum Toksin Uygulamalarında Klinik Sonuçlarımız

Ozan Ali Erdal¹, Baris Gorgun¹, Sema Ertan Birsell², Ilker Abdullah Sarikaya¹, Feryal Bicer Turkmenoglu³, Elif Diler Ermec⁴, Ozlem Kaya⁵, Muharrem Inan¹

¹ Ortopediatri Istanbul, Academy of Pediatric Orthopaedics, Istanbul, Turkey

² Turkish Ministry of Health, Basaksehir Cam And Sakura City Hospital, Orthopaedics and Traumatology, Istanbul, Turkey

³ Istanbul Cerrahi Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

⁴ Hisar Intercontinental Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

⁵ Nisantasi Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ozan Ali Erdal

Dikilitas Mah. Hakki Yeten Cad. No 10/D Suleyman Seba Kompleksi, Besiktas, Istanbul, Turkey

T: +90 535 835 66 26

E-mail : Ozanaerdal@Yahoo.Com

Geliş Tarihi / Received : 19.12.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 20.02.2022

Orcid :

Ozan Ali Erdal: <https://Orcid.Org/0000-0002-8557-4016>

Baris Gorgun: <https://Orcid.Org/0000-0003-4536-4070>

Sema Ertan Birsell: <https://Orcid.Org/0000-0003-1089-1540>

Ilker Abdullah Sarikaya, Ass. Prof.: <https://Orcid.Org/0000-0002-2659-173x>

Feryal Bicer Turkmenoglu: <http://Orcid.Org/0000-0003-4202-5890>

Elif Diler Ermec: <http://Orcid.Org/0000-0002-8943-5865>

Ozlem Kaya: <http://Orcid.Org/0000-0001-6427-7226>

Muharrem Inan, Prof.: <https://Orcid.Org/0000-0001-8760-8665>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):58-62) DOI: 10.31832/smj.1035773

Abstract

Objective	The botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) intramuscular injection is a safe and reliable method to treat increased spasticity in spastic cerebral palsy (CP). Although BoNT-A injections may be administered under local anesthesia, many clinicians prefer injections under general anesthesia in the operating room, especially for children. The study intended to report safety and efficacy of sevoflurane inhalation anesthesia during BoNT-A injections for children with spastic CP.
Materials and Methods	Files of 61 children with CP who received 191 BoNT-A injections under sevoflurane mask anesthesia were analyzed retrospectively. The time from the beginning of anesthesia to the end of the procedure was recorded. The BoNT-A dose per muscle was 3–6 IU/kg body weight for lower extremity muscles and 1–3 IU/kg body weight for upper extremity muscles.
Results	The mean age of the children was 42 months. The mean procedure time was 15 min. There were no complications related to anesthesia or the BoNT-A injection procedure.
Conclusion	BoNT-A injections in children with spastic CP may be safely and effectively administered under sevoflurane mask anesthesia without any procedural or anesthetic complications.
Keywords	Botulinum toxin; cerebral palsy; inhalation anesthesia; sevoflurane

Öz

Amaç	Botulinum nörotoksini (BoNT-A) intramusküler enjeksiyonu, serebral palside (CP) görülen spastisitetlerin tedavisinde kullanımı güvenli ve güvenilir olan bir araçtır. Lokal anestezi altında uygulaması yapılabilir de çoğu klinisyen, özellikle çocuk hastalar için, uygulamaların ameliyathanede genel anestezi altında yapılmasını tercih etmektedir. Bu çalışmanın amacı, CP tanılı çocuklarda BoNT-A enjeksiyonlarının sevofluran kullanılarak uygulanan inhalasyon anestezisi altında yapılmasının güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemle	Sevofluran kullanılarak maske ile inhalasyon anestezisi altında BoNT-A enjeksiyonu yapılmış 61 çocuğun dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Anestezi işleminin başlamasından prosedürün sonuna kadar olan süreler kaydedilerek değerlendirildi. Kas başına BoNT-A dozu her bir kas için alt ekstremitede 3-6 IU/kg, üst ekstremitede için 1-3 IU/kg olarak uygulanmıştır.
Bulgular	Hastaların ortalama yaşı 42 ay iken ortalama işlem süresi 15 dakika idi. Hastalarda anestezi işlemi ya da BoNT-A uygulamasına bağlı herhangi bir komplikasyon yaşanmamıştır.
Sonuç	Bu çalışmada, CP tanılı çocuklarda yapılan BoNT-A enjeksiyonlarının sevofluran kullanılarak genel anestezi altında uygulanmasının güvenli ve etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir.
Anahtar Kelimeler	Botulinum toksini; serebral palsy; inhalasyon anestezisi; sevofluran

INTRODUCTION

Cerebral palsy (CP) refers to a group of motor disorders caused by a nonprogressive lesion of the immature brain, affecting posture and movements.¹ The spastic type comprises about 80% of all CP cases, and increased spasticity causes significant dysfunction or morbidity.²⁻⁴ Among many method for treatment of spasticity, the botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) intramuscular injection has gained widespread acceptance as a safe, reliable and temporary method.⁵⁻⁷ BoNT-A treatment involves injections of the neurotoxin to the neuromotor junction-rich zone of a target muscle to reliably decrease muscle spasticity.^{8,9} Although BoNT-A injections may be administered under local anesthesia in the office setting, many clinicians prefer to provide BoNT-A treatment under general anesthesia or sedation in the operating room (OR) rather than in an office setting because of risk of interruption of the procedure due to agitation of the patient or pain especially in pediatric cases.¹⁰ When administering BoNT-A injections in the OR to children with CP, the safety of general anesthesia would be of paramount concern. At our institution, we prefer inhalation anesthesia with sevoflurane when administering general anesthesia to CP patients prior to BoNT-A treatment. The purpose of the present study was to describe the safety and efficacy of administering BoNT-A injections to children with spastic CP under inhalation anesthesia.,

MATERIALS and METHODS

After institutional review board and ethical committee approval (Haliç Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 01.12.2021, No 180), we retrospectively analyzed children who received BoNT-A injections under sevoflurane mask anesthesia at our institution. The work was designed as an epidemiologically descriptive study. The informed consents were obtained from the legal guardians of the patients represented in this article. All of the children had been previously diagnosed with spastic CP. Patients were excluded when additional surgical procedures were performed.

Prior to the BoNT-A injections, the patients were assessed clinically using the Gross Motor Function Classification System (GMFCS).¹¹ Comorbidities were recorded. After 6-8 hours fasting period, oral midazolam (0.5 mg/kg) which was mixed with paracetamol syrup was given at least 30 min before the BoNT-A injections, for pre-procedural sedation. The minimum mandatory monitoring includes ECG, NIBP, pulse oximetry and capnography. The rapid induction of anesthesia was accomplished by using 8% sevoflurane [2,2,2-trifluoro-1(trifluoromethyl) ethyl fluoromethylether] in 40 % oxygen and 60 % NO₂ by a face mask. The time between acceptance of face mask to the end of induction (small pupils, no gross bodily movements, and regular respirations) were recorded for all patients by a trained observer. Vital signs were followed for 2 hours post-procedure. During this period, pulse oximetry monitoring was performed continuously, and respiratory rate and blood pressure measurements were taken every 15 min.

The time from the beginning of anesthesia to the end of the procedure was recorded. Anesthesia-related complications, including aspiration, laryngospasms or bronchospasms, bradycardia, and any loss of airway patency necessitating endotracheal intubation were recorded.

Botox® (Allergan, Inc., Irvine, CA) was used in all cases. The dose per muscle was 3–6 IU/kg body weight for lower extremity muscles and 1–3 IU/kg body weight for upper extremity muscles, to a maximal absolute limit of 30 IU/kg body weight, per session. The targeted muscle group was identified by palpation, and anatomic landmarks were utilized to determine appropriate injection sites.¹² Four injection sites per muscle were used for the gastro-soleus complex; three were used for hamstring muscles, hip adductors, and wrist flexors; and two were used for pronator teres. The targeted muscles, and application of any cast were recorded. Descriptive statistics (mean, median, standard deviation) were evaluated using SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL; USA) software.

RESULTS

In total, 191 BoNT-A injections in 61 procedures (61 children) were analyzed. The mean age of the patients was 42 months (range: 15–114 months; SD: 3,4). Slightly more than half the children were males (35 males, 26 females). According to the GMFCS, 19 patients were classified as level 2, 15 patients were classified as level 3, 24 patients were classified as level 4, and 3 patients were classified as level 5. Three patients had a diagnosis of hypothyroidism, and 20 patients had been diagnosed with epilepsy.

Table 1: List of botulinum toxin injection sites and number of injections. (Total number of injections were 191 in 61 children. 34 (56%) children received only one level injection.)

Muscle	Number of injections
Hip adductor	44 (23%)
Gracilis	8 (4%)
Hamstring	8 (4%)
Rectus femoris	1 (0,5%)
Gastrocnemius	99 (52%)
Adductor pollicis	3 (1,5%)
Flexor pollicis longus	2 (1%)
Flexor carpi ulnaris	5 (2,6%)
Pronator teres	19 (10%)
Brachioradialis	1 (0,5%)

The mean procedure time (from entry to the OR to the end of the BoNT-A injection or cast application) was 15.7 ± 6.3 min (range: 4–30 min). In 76 (39.8%) procedures, a short leg cast was used. The number and location of the BoNT-A injections are reported in Table 1. In 38 (62%) patients the BoNT-A injection was administered only in the lower leg. In 23 (38%) patients, it was administered in both the lower and upper extremities. In the lower extremity, 34 (56%) BoNT-A injections were administered at one level, and 26 (43%) injections were administered at two levels. BoNT-A injections were administered at three levels in one (2%) patient.

There were no complications related to anesthesia or the BoNT-A injection procedure.

DISCUSSION

Most of the cases with CP present as spastic movement disorders.³ One of the most common choices for treatment of spasticity is BoNT-A injection.⁵ It was reported to have strong inhibitory effects on the neuromuscular junctions by creating reversible blockade of the motor end plates, resulting in focal muscle relaxation in children with spastic CP.^{6,13,14} Although many studies have focused on technical aspects of BoNT-A injections and functional outcomes, there is a lack of consensus in the literature on whether topical anesthesia only, oral sedation, or general anesthesia should be used when administering BoNT-A injections against any interruption of the injection procedure or agitation of the patient and parents.^{15,16} An average of 50% of unsatisfactory results were found when topical anesthetics were used during BoNT-A injections, and children with neurological impairments were at greater risk.^{17,18} In children with CP, early painful traumatic events, such as admittance to a neonatal or intensive care unit, can alter the neurological and physiological processing of pain signals or procedure-related anxiety.^{19,20} General inhalation anesthesia might also facilitate adequate spasticity and range of motion evaluation, identification of correct muscles for injections, and prevent psychological trauma in patients who might receive repeat injections in the future.

Among alternatives of inhalation anesthetics, sevoflurane is widely used, especially in children with difficulties for intravenous cannulation. It has various advantages, including rapid onset and offset of the action of general anesthesia, a low blood/gas partition coefficient and less pungent odor.^{21,22} It was reported to have bronchodilator and sedative effects which was exploited in treatment of acute asthma attacks and postoperative pain.^{23,24} Additionally, it was shown that sevoflurane caused no airway flash.^{25,26} The study intended to report safety and efficacy of sevoflurane inhalation anesthesia during BoNT-A injections for children with spastic CP.

When BoNT-A injection is decided to be performed under inhalation anesthesia, laryngeal mask airway (LMA) can be considered for airway management in children.²⁷ However when compared with mask anesthesia, LMA has been reported to cause more airway complications, primarily bronchospasm and laryngospasm.²⁸ Therefore, we performed administration of BoNT-A injections under sevoflurane mask anesthesia in this patient cohort and did not record any complication.

The main limitation of inhalation anesthesia might be the need for a close-fitting face mask or nasal mask considering small and very variable sizes of children. Additionally, possible side effects of sevoflurane are postoperative nausea and vomiting.²⁹ Considering respiratory secretions, physical limitations of the upper airway, and airway-related problems among children with CP, experienced anesthesia, orthopaedics and nursery teams are required against such applications when using sevoflurane in children with CP. We performed 191 BoNT-A procedures over a 5-month period under sevoflurane inhalation anesthesia in 61 children with CP. We did not experience any airway-related problems, cardiac complications, or other serious adverse events associated with sevoflurane. In the present study, the mean duration of the BoNT-A procedure was 16 min.

The study should be evaluated together with its limitations. Small number of participants in the study precludes drawing specific conclusions. Other limitations of this study are the lack of quantification of a sedation or pain score and the absence of an objective assessment of parental satisfaction with the child's comfort during the procedure.

In conclusion, the present study showed that sevoflurane mask anesthesia was a safe and effective method of anesthesia in children with CP receiving BoNT-A injections. We experienced no procedural or anesthetic complications.

Compliance with Ethical Standards

Funding statement: No benefits in any form have been received or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this article.

Conflict of interest statement

Authors declare that they have no conflict of interest related to the article and its results.

Ethical approval

All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the institutional research committee (Haliç Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 01.12.2021, No 180) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent

The informed consents were obtained from the legal guardians of the patients represented in this article.

References

- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(8):571-576. doi:10.1017/S001216220500112X
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(SUPPL. 2):8-14. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x
- Mutch L, Alberman E, Hogberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral Palsy Epidemiology: Where are We Now and Where are We Going? *Dev Med Child Neurol.* 2008;34(6):547-551. doi:10.1111/j.1469-8749.1992.tb11479.x
- Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):725-733. doi:10.1016/S1474-4422(07)70193-X
- Warnink-Kavelaars J, Vermeulen RJ, Buizer AI, Becher JG. Botulinum neurotoxin treatment in children with cerebral palsy: validation of a needle placement protocol using passive muscle stretching and relaxing. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(12):1281-1287. doi:10.1111/dmcn.13176
- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, Delgado MR, Hirtz D, et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2010;74(4):336-343. doi:10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, Campenhaut A, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(1):45-66. doi:10.1016/j.ejpn.2009.09.005
- Lin Y-C, Lin I-L, Chou T-FA, Lee H-M. Quantitative evaluation for spasticity of calf muscle after botulinum toxin injection in patients with cerebral palsy: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil.* 2016;13(1):25. doi:10.1186/s12984-016-0135-8
- Hoare B. Rationale for Using Botulinum Toxin A as an Adjunct to Upper Limb Rehabilitation in Children With Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 2014;29(8):1066-1076. doi:10.1177/0883073814533196
- Jang D-H, Sung IY. The influence of physical therapy and anti-botulinum toxin antibody on the efficacy of botulinum toxin-A injections in children with spastic cerebral palsy. *Dev Neurorehabil.* 2014;17(6):414-419. doi:10.3109/17518423.2014.938834
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(4):214-223. doi:10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
- Kim M-W, Kim J-H, Yang Y-J, Ko Y-J. Anatomic Localization of Motor Points in Gastrocnemius and Soleus Muscles. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84(9):680-683. doi:10.1097/01.phm.0000176341.85398.a9
- Intiso D. Therapeutic Use of Botulinum Toxin in Neurorehabilitation. *J Toxicol.* 2012;2012:1-12. doi:10.1155/2012/802893
- Tilton AH. Injectable Neuromuscular Blockade in the Treatment of Spasticity and Movement Disorders. *J Child Neurol.* 2003;18(1_suppl):S50-S66. doi:10.1177/0883073803018001S0701
- Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children: Technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;83(10 SUPPL.):59-64. doi:10.1097/01.PHM.0000141131.66648.E9
- Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R. Spasticity Associated with Cerebral Palsy in Children. *Pediatr Drugs.* 2003;5(1):11-23. doi:10.2165/00148581-200305010-00002
- Gambart G, Mette F, Pellot AS, Richard I. Évaluation d'une procédure antalgique associant protoxyde d'azote et crème EMLA lors des injections de toxine botulique chez l'enfant. *Ann Readapt Med Phys.* 2007;50(5):275-279. doi:10.1016/j.amrmp.2007.02.003
- Brochard S, Blajan V, Lempereur M, Le Moine P, Peudener S, Lefranc J, et al. Effectiveness of nitrous oxide and analgesic cream (lidocaine and prilocaine) for prevention of pain during intramuscular botulinum toxin injections in children. *Ann Phys Rehabil Med.* 2009;52(10):704-716. doi:10.1016/j.rehab.2009.09.001
- Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):268-275. doi:10.1016/j.siny.2006.02.007
- Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(7):507-520. doi:10.1038/nrn1701
- Chen X, Xu L, Wang Y, Xu F, Du Y, Li J. Sevoflurane affects evoked electromyography monitoring in cerebral palsy. *Open Med.* 2016;11(1):138-142. doi:10.1515/med-2016-0027
- van der Baan A, Kortekaas KA, van Es E, Meier S, Klautz RJM, Engbers FHM. Sevoflurane-enriched blood cardioplegia: the intramyocardial delivery of a volatile anesthetic. *Perfusion.* 2015;30(4):295-301. doi:10.1177/0267659114545666
- Ruszkai Z, Bokrétság GP, Bartha PT. Sevoflurane therapy for life-threatening acute severe asthma: a case report. *Can J Anesth Can d'anesthésie.* 2014;61(10):943-950. doi:10.1007/s12630-014-0213-y
- Pokkinen Sm, Yli-Hankala A, Kalliomäki M-L. The effects of propofol vs. sevoflurane on post-operative pain and need of opioid. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(8):980-985. doi:10.1111/aas.12366
- He J, Zhang Y, Xue R, Lv J, Ding X, Zhang Z. Effect of Desflurane versus Sevoflurane in Pediatric Anesthesia: A Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(2):199. doi:10.18433/J31882
- Cravero J, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: A comparison with halothane. *Paediatr Anaesth.* 2000;10(4):419-424. doi:10.1046/j.1460-9592.2000.00560.x
- Tait AR, Pandit UA, Voepel-Lewis T, Munro HM, Malviya S. Use of the laryngeal mask airway in children with upper respiratory tract infections: a comparison with endotracheal intubation. *Anesth Analg.* 1998;86(4):706-711. doi:10.1097/0000539-199804000-00006
- Bordet F, Allaouchiche B, Lansiaux S, Combet S, Pouyau A, Taylor P, et al. Risk factors for airway complications during general anaesthesia in paediatric patients. *Paediatr Anaesth.* 2002;12(9):762-769. doi:10.1046/j.1460-9592.2002.00987.x
- Yoon JJ, Kang H, Baek CW, Choi GJ, Park YH, Woo YC, et al. Comparison of effects of desflurane and sevoflurane on postoperative nausea, vomiting, and pain in patients receiving opioid-based intravenous patient-controlled analgesia after thyroidectomy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(16):e6681. doi:10.1097/MD.0000000000006681

Comparison of Clinical and Radiological Results of Orthogonal and Parallel LC-DCP Plating in AO Type C Distal Humerus Fractures

AO Tip C Distal Humerus Kırıklarında Ortogonal ve Paralel LC-DCP Plaklamanın Klinik ve Radyolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Mehmet Baydar¹, Fatih Arslanoğlu², Çağrı Özcan³, Kahraman Öztürk¹

¹ University of Health Sciences Turkey, M.S. Baltalimani Bone Diseases Teaching and Research Hospital, Hand Surgery Clinic, Istanbul, Turkey.

² Medistanbul Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Istanbul, Turkey

³ University of Health Sciences Turkey, Umraniye Teaching and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mehmet Baydar

M.S. Baltalimani Bone Diseases Teaching and Research Hospital Hisar Caddesi No:56 34470 Baltalimani Sariyer Istanbul

T: +90 505 359 99 60

E-mail : drmehmetbaydar@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.10.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 20.02.2022

Orcid :

Mehmet Baydar <https://Orcid.Org/0000-0002-1020-1207>

Fatih Arslanoğlu <https://Orcid.Org/0000-0001-5929-7695>

Çağrı Özcan <https://Orcid.Org/0000-0002-6651-3322>

Kahraman Öztürk <https://Orcid.Org/0000-0002-7644-659X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):63-70) DOI: 10.31832/smj.1014491

Öz

Objective	AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) type C distal humerus fractures are difficult fractures to reduce and fix due to the difficulty of the elbow anatomy and small size of the broken bone parts. We hypothesize that although parallel plating technique is biomechanically superior for humerus distal fracture, orthogonal plating technique in clinical conditions is as reliable and effective as a method of parallel plating for Type C humerus fractures.
Materials and Methods	Between 2012 and 2018, 36 patients who underwent operations for AO type C distal humerus fractures and met the inclusion criteria were evaluated retrospectively. Parallel plating was performed in 20 patients and orthogonal plating (medial and posterolateral plating) in 16 patients. All patients were fixed with LC-DCP plates. Quick DASH, Mayo elbow, and VAS scores; grip strength; elbow ROM (Range of Motion); extension loss; and evaluations complications at the last visit.
Results	There was no statistically significant difference between the groups in terms of the Quick DASH, Mayo elbow, or VAS scores, grip strength, elbow ROM, extension loss, union time, postoperative heterotrophic ossification, elbow and olecranon nonunion, post-op neuropraxia, or other complications (P > 0.05). There was a statistically significant difference between the two groups regarding ulnar nerve transposition (P <0.05).
Conclusion	There are no functional, radiological, or complicated advantages between parallel plating and orthogonal plating, which are frequently used in the literature, for treating type C distal humerus fractures. The surgeon can safely use both techniques, depending on the type of fracture and how both columns are broken.
Keywords	Humerus distal fractures; Parallel plating; Orthogonal plating; intraarticular fractures

Abstract

Amaç	AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) tip C distal humerus kırıkları, dirsek anatomisinin zorluğu ve kırık kemik parçalarının küçük olması nedeniyle redükte edilmesi ve düzeltilmesi zor kırıklardır. Humerus distal kırığı için paralel plaklama tekniği biyomekanik olarak daha üstün olmasına rağmen, klinik koşullarda ortogonal plaklama tekniğinin Tip C humerus kırıkları için paralel plaklama yöntemi kadar güvenilir ve etkili olduğunu varsayıyoruz.
Gereç ve Yöntem	2012-2018 yılları arasında AO tip C distal humerus kırığı nedeniyle ameliyat edilen ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 36 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 20 hastaya paralel, 16 hastaya ortogonal (medial ve posterolateral) plaklama uygulandı. Tüm hastalar LC-DCP plakları ile tespit edildi. Quick DASH, Mayo dirsek ve VAS skorları; kavrama gücü; dirsek EHA (Eklem Hareket Açıklığı); ekstansiyon kaybı; ve son kontrolde komplikasyonlar değerlendirildi.
Bulgular	Gruplar arasında Quick DASH, Mayo dirsek veya VAS skorları, kavrama gücü, dirsek EHA, ekstansiyon kaybı, kaynama süresi, postoperatif heterotrofik ossifikasyon, dirsek ve olekranon kaynamama, ameliyat sonrası nöropraksi veya diğer komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P > 0.05). Ulnar sinir transpozisyonu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05).
Sonuç	Literatürde sıklıkla kullanılan paralel plaklama ile ortogonal plaklama arasında tip C distal humerus kırıklarının tedavisinde fonksiyonel, radyolojik veya komplikasyon açısından bir avantaj bulunmamaktadır. Cerrah, kırığın tipine ve her iki kolonun nasıl kırıldığına bağlı olarak her iki tekniği de güvenle kullanabilir.
Anahtar Kelimeler	humerus distal kırıkları; paralel plaklama; ortogonal plaklama; eklem içi kırıklar

INTRODUCTION

Distal humerus fractures comprise 2% of all fractures and one-third of all humerus fractures.^{1,2} These fractures are usually comminuted fractures. Due to the complex anatomical structure of the distal humerus and limited amount of subchondral bone, surgical treatment of these fractures is more difficult than for other intra-articular fractures. These fractures occur as a result of slipping down in the elderly, higher-energy falling in young patients, and motorcycle and traffic accidents.

The purpose of treatment of intra-articular fractures of the distal humerus is to provide maximum elbow movement painlessly. Therefore, surgical treatment is the gold standard for treating these fractures. The risk of functional impairment following a distal humeral fracture is high if treated nonoperatively.³ It is very important to give early joint movement in distal humerus fractures after surgery to prevent elbow stiffness. Prolonged immobility of the elbow joint causes serious contractures; therefore, a strong internal fixation should be applied for the distal humeral fracture. Techniques for restoring the necessary stabilization and anatomical structure in distal humeral fractures are discussed in the literature and it is recommended to use at least two plates.^{2, 4-7} The application method of the plates used is still controversial in the literature. Strong internal fixation with absolute anatomical reduction is essential when treating distal humeral fractures. Due to the principles popularized by the AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) group, orthogonal plating has become a method used by surgeons in recent years.^{6,8,9} In the literature, parallel plating is another recommended fixation method, especially for distal humeral bicolonn fractures.¹⁰ There are some studies that show that it provides better stabilization with this method, which is frequently used in osteoporotic fractures.^{4,7} The application of two plates to the medial and lateral columns makes it a common technique for multiple-part fractures of the double colon.

The aim of this study is to compare the clinical and radio-

logical results of orthogonal plating and parallel plating in type C distal humerus fractures to compare the advantages of the two techniques.

MATERIALS and METHODS

Patients who underwent operations in our clinic for distal humeral tip fractures between 2012 and 2018 were retrospectively analyzed. We received ethic approval from M.S. Baltalimani Bone Diseases Teaching and Research Hospital Ethics Committee for this descriptive study (09.03.2020/058-413). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Patients with type C fractures (according to the AO classification)^{10,11} who underwent parallel plate or orthogonal plating operations, were over 18 years of age, had at least 12 months of follow-up, and received LC-DCPs (Limited Contact Dynamic Compression Plates) for fixation were included in the study. Patients with different injuries in the same extremity, pathological fractures, AO type A or type B fractures, Gustillo Type 3 open fractures, patients without olecranon osteotomy, or patients who could not be operated on within 7 days were excluded from the study. Thirty-six patients met the study criteria and were analyzed retrospectively. Orthogonal plating (medial and posterolateral plating) was performed in 16 patients and parallel plating in 20 patients. The mean age of the patients was 37.1 (18-69 years old) and 20 were women and 16 were men. The mechanisms of injury were: 5 patients had traffic accidents, 19 patients had slips down, 7 patients had high falls down, and 5 patients had motorcycle accidents. Nine patients had 14 additional injuries (4 femoral fractures, 4 tibial fractures, 1 other extremity humerus fracture, 1 pelvic fracture, 2 head trauma, and 2 other extremity radius distal fracture). The following data were also collected: age, gender, side, time before surgery, smoking, type of fracture, additional injury, duration of union, follow-up time, and complications. Functionally, the Quick DASH, Mayo elbow, and VAS (Visual Analog Scale) scores were evaluated at the final follow-ups.¹² Elbow ROM (range of motion) and extension loss were measured. The grip forces

were evaluated by comparing the force of the operated arm with that of the intact side.

Surgical technique and postoperative process

Surgery was started for all patients under the tourniquet. The elbow was placed on the arm holder and a 90° flexion position was given. The posterior approach was used. The ulnar nerve was dissected and taken under protection. Chevron olecranon osteotomy was performed for all patients. After the joint surface was fully visible, reduction was started. Small bone parts related to the joint were fixed with temporary K wires. Headless screws (Acumed Hillsboro, Oregon, USA) were used in 11 patients for joint reduction. After joint restoration, the LC-DCP plate application method was left to the surgeon's preference. After fracture reduction was achieved, the distal part was fixed to the distal diaphysis of the humerus. We performed shortening in three patients due to multi-part metaphyseal fragmentation. In orthogonal plating, for fixation, the medial and posterolateral plates were perpendicular to each other (Figure 1 and Figure 2). In parallel plating, the anatomical plates were placed in the medial and lateral columns and fixation was performed. LC-DCP (Acumed Hillsboro, Oregon, USA) plates were used in both groups (Figure 3 and Figure 4). Olecranon osteotomy was fixed with plates or tension bands. Ten patients underwent ulnar nerve transposition.

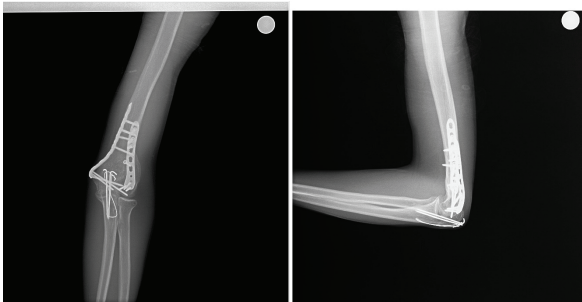


Figure 1 Orthogonal plating postoperative 12. Months

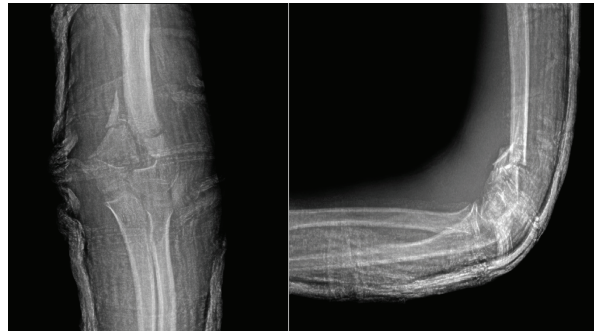


Figure 2 Preoperative views before orthogonal plate application

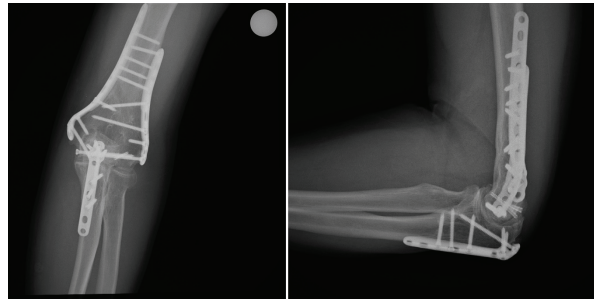


Figure 3 Parallel plating postoperative 12. Months

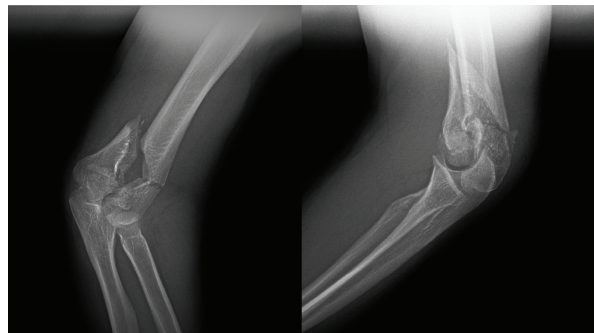


Figure 4 Preoperative views before parallel plate application

The shoulder arm strap was applied to all patients postoperatively, and elbow movements were started within 7 days at the latest in a way that the patient could tolerate. Heterotrophic ossification prophylaxis was not applied to any patient.

In the final follow-ups of the patients, clinical examinations and radiological evaluations were evaluated by different orthopedists.

Statistical analysis

While evaluating the findings of the study, the IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, USA, New York) program was used for statistical analysis. The Mann-Whitney U test was used to evaluate the parameters that were not normally distributed. When the parameters were evaluated with the Shapiro-Wilks test, it was seen that the parameters were not homogeneously distributed. Values between the two groups were evaluated using the Mann-Whitney U test. The chi-square test and Fischer test was used for categorical variables. Values with p values of <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

In the parallel plate group, eleven patients were female and nine were male. Six patients had type C1, nine C2, and five C3 fractures. The mean values at the last meeting were 19.55 (0-61.4) for the Quick DASH, 87.8 (65-100) for the Mayo elbow, 2.8 (1-5) for the VAS, and 34.5 (14- 64) for the grip strength in the fractured limb (Table 2). Elbow ROM was evaluated as an average of 129.3° (110-135). Extension loss was observed in 5 patients; the mean extension loss was 2.6° (0-10). The mean follow-up was 19.1 (12-33) months. When evaluated radiologically, the union time of the patients in the parallel plate group was 17.1

Table 1. Demographic variables of patients with parallel plates ve orthogonal plates

	Parallel Plates (n: 20) Median (Min-Max)	Orthogonal Plates (n: 16) Median (Min-Max)	p values
Gender			0,94***
Female	11	9	
Male	9	7	
Age	36,7 (18-59)	40,4 (18-69)	0.48*
Fracture side			0,54***
Right	8	8	
Left	12	8	
Type of Trauma			
Traffic Accident	4	1	
Slip Down	11	8	
High Fall Down	3	4	
Motorcycle accident	2	3	
Before the operation time	4,8 (1-7)	4,08 (1-7)	0.37*
Smoking	6 (% 30)	2 (%12,5)	0.25**
Fracture type			0.62***
C1	6 (%30)	4 (%25)	
C2	9 (%45)	7 (%43,7)	
C3	5 (%25)	5 (%31,2)	
Additional Injury	6	3	0.43***
*Mann Whitney U test **Fisher's Exact test ***Chi Square test			

Table 2. Functional scores , examination and complication of patients with parallel plates and orthogonal plates

	Parallel Plates (n: 20) Median (Min-Max)	Orthogonal Plates (n: 16) Median (Min-Max)	p values
Quick DASH Score	19,55 (0-61,4)	22,6 (0-72,7)	0,81*
Mayo Elbow Score	87,8 (65-100)	83,7 (35-100)	0,93*
VAS	2,8 (1-5)	2,7 (1-5)	0,84*
Elbow ROM	129,3 (110-135)	126,6 (100-135)	0,91*
Extension Loss	2,6 (0-10)	5,41 (0-20)	0,17*
Grip Strength			
Healthy Side	41 (18-62)	36 (18-54)	0,25*
Fracture Side	34,5 (14-64)	29,5 (17-52)	0,53*
Union Time (Week)	17,1 (13-25)	18,8 (14-27)	0,57*
Follow Up	19,1 (12-33)	16,2 (12-28)	0,61*
UNT	9 (%45)	1 (%6,2)	0,01 **
Nerve Neuropraxia	3 (%15)	2 (%12,5)	0,82 ***
Olecranon Nonunion	1 (%5)	1 (%6,2)	0,87***
HO	2 (%10)	2 (%12,5)	0,81***
Other Complication	2 (%10)	1 (%6,2)	0,68***
Elbow Nonunion	1(%5)	0	0,36***
*Mann Whitney U test **Fisher's Exact test ***Chi Square test (UNT: ulnar nerve transposition, VAS: visual analog scala, ROM: range of motion, HO:Heterotrophic ossification)			

(13-25) weeks. Revision was performed in one patient due to elbow nonunion. Olecranon pseudoarthrosis was seen in one patient. In 2 patients, heterotrophic ossification was observed during follow-up. Post-op ulnar nerve neuropraxia was observed in 2 patients, radial nerve neuropraxia in 1 patient, and infection in 2 patients.

Two patients had elbow and olecranon nonunion; one received an autograft alone, and the other underwent grafting with iliac wing and revision surgery. In their last follow-ups, union was observed in these patients. One of the 2 patients with infection was debrided; wound healing was seen after surgery. In the other patient, only antibiotic therapy was given since the infection was superficial and wound healing was achieved. Nine patients underwent ulnar nerve transposition. Recovery was observed in 3 patients with neuropraxia. We released one of two patients with HO (heterotrophic ossification); we did not consider the need for surgery with the other patient.

In the orthogonal plate group, nine patients were female and seven were male. Four patients had type C1, seven had C2, and five had C3 fractures. The mean Quick DASH score of the patients at the last meeting was 22.6 (0-72.7), Mayo elbow score was 83.7 (35-100), VAS score was 2.7 (1-5), and grip strength in the fractured limb was 29.5 (17-52). The mean elbow ROM was evaluated as 126.6 (100-135). Extension loss was observed in 6 patients. The mean extension loss was 5.41 (0-20). The mean follow-up was 16.2 (12-28) months. When evaluated radiologically, the mean union time of the patients in this group was 18.8 (14-27) weeks. No patient had elbow nonunion and one patient had olecranon nonunion. Two patients had heterotrophic ossification, two patients had ulnar nerve neuropraxia, and one patient had an infection.

We performed grafting and revision with an iliac wing autograft to a patient with olecranon nonunion, and union was observed during follow-up. We achieved wound he-

aling with local debridement and antibiotic therapy in an infected patient. Recovery was observed during follow-up in 2 patients with ulnar nerve neuropraxia. We did not consider the need for surgery in two patients with HO.

For olecranon osteotomy, plates were used in 30 patients and tension bands in 6.

There was no statistically significant difference in terms of age, gender, broken side, time before operation, smoking, type of fracture, or additional injury between the groups (Table 1) ($p > 0.05$).

When evaluated radiologically and functionally, there was no statistically significant difference in terms of the Quick DASH, Mayo, and VAS scores, broken side grip strength, union time, HO, elbow and olecranon nonunion, postop neuropraxia, or other complications (Table 2) ($p > 0.05$).

DISCUSSION

Appropriate fixation methods for intra-articular fragmented distal humerus fractures are widely discussed in the literature.¹³⁻¹⁶ Regardless of the fixation method, the main goal is the proper anatomical reduction of this fracture. The strong bicolonn internal fixation afterwards prevents the joint from starting early movement and the development of elbow contracture. Current biomechanics studies always recommend the double-plate application. Compared to single-plate or screw fixation treatment, both clinically and biomechanically, the double-plate treatment provides a stronger fixation.¹⁷ Papaioannou et al. compared the screws applied with minimally invasive methods and the double-plate fixation method applied according to AO principles. The double-plate method showed better results in the series of 75 cases.¹⁷ The best way to apply the double-plate method is still controversial. The cadaver study performed by Caravaggi et al. showed that cadavers with locked parallel plates were more resistant to axial forces than those with orthogonal locked or unlocked plates.¹⁸ Self et al. compared the parallel plate method with metho-

ds that fixed plates in many orthogonal positions. A study on sixteen cadavers showed that parallel plating was the strongest fixation method, especially in comminuted fractures;¹⁹ however, Jacobson et al. claimed that orthogonal plating was stronger according to parallel plating in the frontal plane. The plates used in this study were reconstruction and DCP plates.²⁰ Although, biomechanically, parallel plating is a stronger stabilization method in many studies, it is thought that the superiority of these two methods cannot be demonstrated in the clinic. Eryuva et al., in their 17-case study, observed no significant differences was found between patients with parallel plates and those with 90-angle plates in terms of Mayo scores, elbow ROM, or extension loss.¹⁴ Lee et al., in their prospective randomized study of 72 cases, observed no significant functional, radiological, or complication-related differences between the results of the parallel and orthogonal plating methods.²¹ Yu et al., in a meta-analysis, evaluated eight studies that compared the results of orthogonal plating and those of parallel plating and reported that the groups were similar in terms of function, radiology, and complication rates.²² In our study, there were no significant functional, radiological, or complication-related differences between the two methods, in accordance with the literature. Although parallel plating provides biomechanically superior stabilization, we think that this situation does not show an advantage over orthogonal plating in a clinical evaluation. Schuster et al. compared reconstruction plates, locking compression plates (LCP), and distal humerus plates (DHP) to parallel plate use in type C distal humerus fractures. LCP and DHP have been shown to provide stronger stabilization in osteoporotic fractures.²³ In our study, the LC DCP was used in both methods. In the literature, it is recommended to use LC DCPs, rather than reconstruction plates, in these fractures, especially for stronger stabilization.²⁴

In distal humerus intra-articular fractures, olecranon osteotomy is generally preferred for joint reconstruction in the literature.²⁵⁻²⁷ In our study, olecranon osteotomy was

performed in several cases, but olecranon nonunion can be seen due to the osteotomy. In the meta-analysis performed by Koziarz et al., 24 studies involving tension band and plate application in olecranon fractures were evaluated. They showed that fixation with plates is less complicated and fewer implant removals than fixation with tension bands.²⁴ In our study, we mostly preferred using plates for osteotomy fixation. Olecranon nonunion was observed in 2 patients. We used plates in one of these two patients and tension band in the other. In these patients, union was achieved with autograft, graft, and revision surgeries.

Early rehabilitation is required for a successful outcome in distal humeral fractures.²⁸ Early mobilization opposes the effects of immobilization on the capsular, ligamentous, osteochondral, and muscular tissues. For early rehabilitation, strong stabilization and subsequent edema and pain formation must be prevented. In our study, all the patients were given shoulder arm slings. Afterwards, the pain was taken under control and elbow rehabilitation was started as soon as possible.

There are some literature suggesting routine ulnar nerve anterior transposition after surgery in distal humeral fractures.^{29,30} However, Wroden et al. showed that no significant difference was found in terms of ulnar neuropraxia in the late period between patients who underwent anterior transposition and in situ release in the series of 24 cases.³¹ Therefore, he suggested applying transposition when tension was observed, instead of routine anterior transposition. In our study, ulnar nerve transposition was performed in 10 patients (27.7%) with tension during post-surgical elbow movements. This decision is left to the surgeon performing the surgery.

There are some limitations of this study. It is a retrospective study, the surgeons who performed the surgery were different, and the plaque application method was left to the preference of the surgeon. Since there was no significant difference between the types of fractures, we think that

these limitations will not affect the clinical and radiological results since orthopedic surgeons who have performed this surgery have sufficient experience in elbow surgery. We think that the number of patients examined in both groups is sufficient, compared to similar studies in the literature.

CONCLUSION

In type C distal humerus fractures, strong internal fixation is essential for union and early rehabilitation. We think that there are no functional, radiological, or complicated advantages between parallel plating and orthogonal plating, which are frequently used in the literature. The surgeon can safely use both techniques, depending on the type of fracture and how both columns are broken.

Acknowledgements

None.

Funding

There is no funding source.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All authors declare that they have no conflict of interest. No benefits have been or will be received from a commercial party related directed or indirectly to the subject matter of this article.

Ethical approval

This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors. This study had an ethical committee approval from the local institution. (Date: 09.03.2020 Number 058/413)

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Komurcu M, Uras I, Yavuz OY. Application of locking plates in distal humeral fractures. *TOTBİD Journal* 2012;11(1):28-33 <https://doi.org/10.5606/totbid.dergisi.2012.04>
- Robinson CM, Hill RM, Jacobs N, Dall G, Court-Brown CM. Adult distal humeral metaphyseal fractures: epidemiology and results of treatment. *J Orthop Trauma* 2003 17:38-47. <https://doi.org/10.1097/00005131-200301000-00006>
- Srinivasan K, Agarwal M, Matthews SJ, Giannoudis PV. Fractures of the distal humerus in the elderly: is internal fixation the treatment of choice? *Clin Orthop Relat Res* 2005;(434):222-30. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000154010.43568.5b>
- Abzug JM, Dantluri PK. Use of orthogonal or parallel plating techniques to treat distal humerus fractures. *Hand Clin*. 2010 ;26(3):411-21 <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2010.05.008>
- Gabel GT, Hanson G, Bennett JB, Noble PC, Tullos HS. Intraarticular fractures of the distal humerus in the adult. *Clin Orthop Relat Res*. 1987 Mar;(216):99-108
- Huang TL, Chiu FY, Chuang TY, Chen TH. The results of open reduction and internal fixation in elderly patients with severe fractures of the distal humerus: a critical analysis of the results. *J Trauma*. 2005 ;58(1):62-9 <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000154058.20429.9c>
- O'Driscoll SW. Optimizing stability in distal humeral fracture fixation. *J Shoulder Elbow Surg* 2005;14(1 Suppl S):186-94. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2004.09.033>
- Yadav V, Sharma P, Gohiya A. Functional outcome of intraarticular distal humerus fracture fixation using triceps-sparing paratricipital approach. *Indian J Orthop*. 2016 ;50(6):595-601. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.193487>
- Reising K, Hauschild O, Strohm PC, Suedkamp NP. Stabilisation of articular fractures of the distal humerus: early experience with a novel perpendicular plate system *Injury*. 2009;40(6):611-7. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.12.018>
- Atalar AC, Demirhan M, Salduz A, Kiliçoğlu O, Seyahi A. Functional results of the parallel plate technique for complex distal humerus fractures *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2009 Jan-Feb;43(1):21-7. <https://doi.org/10.3944/AOTT.2009.021>
- Marsh JL, Slongo TF, Agel J, Broderick JS, Creevey W, DeCoster TA, et al. Fracture and dislocation classification compendium— 2007: Orthopaedic Trauma Association classification, database and outcomes committee. *J Orthop Trauma* 2007;21:S1-S133 <https://doi.org/10.1097/00005131-200711101-00001>
- Zarezaadeh A, Mamelson K, Thomas WC, Schoch BS, Wright TW, King JJ. Outcomes of distal humerus fractures: What are we measuring? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018 ;104(8):1253-1258. <https://doi.org/10.1097/00005131-200711101-00001>
- Athwal GS, Hoxie SC, Rispoli DM, Steinmann SP. Precontoured parallel plate fixation of AO/OTA type C distal humerus fractures. *J Orthop Trauma*. 2009;23(8): 575-87 <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181aa5402>
- Eryuva V, Altay T, Kayali C, Kement Z, Çitak C. Comparison of 90° and 180° plate constructions for comminuted distal humerus fractures in adults, and effects on clinical results *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016 Jul;22(4):386-90. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2016.18827>
- Hellet DL, Schmeling GJ. Bicondylar intraarticular fractures of the distal humerus in adults. *Clin Orthop Relat Res* 1993;292:26-36
- Zalavras CG, Pappasoulis E. Intra-articular fractures of the distal humerus—a review of the current practice. *Int Orthop*. 2018;42(11):2653-2662. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3719-4>
- Papaioannou N, Babis GC, Kalavritinos J, Pantazopoulos T. Operative treatment of type C intra-articular fractures of the distal humerus: the role of stability achieved at surgery on final outcome. *Injury* 1995;26(3):169-173. [https://doi.org/10.1016/0020-1383\(95\)93495-4](https://doi.org/10.1016/0020-1383(95)93495-4)
- Caravaggi P, Laratta JL, Yoon RS, Biasio J, Ingargiola M, Frank M, et al Internal fixation of the distal humerus: a comprehensive biomechanical study evaluating current fixation techniques. *J Orthop Trauma*. 2014;28(4):222-6. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3182a6693f>
- Self J, Viegas SF, Buford WL Jr, Patterson RM. A comparison of double-plate fixation methods for complex distal humerus fractures. *J Shoulder Elbow Surg*. 1995;4(1 Pt 1):10-6. [https://doi.org/10.1016/s1058-2746\(10\)80002-3](https://doi.org/10.1016/s1058-2746(10)80002-3)
- Jacobson SR, Glisson RR, Urbaniak JR. Comparison of distal humerus fracture fixation: a biomechanical study. *J South Orthop Assoc*. 1997;6(4):241-9.
- Lee SK, Kim KJ, Park KH, Choy WS. A comparison between orthogonal and parallel plating methods for distal humerus fractures: a prospective randomized trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(7):1123-31. <https://doi.org/10.1007/s00590-013-1286-y>
- Yu X, Xie L, Wang J, Chen C, Zhang C, Zheng W. Orthogonal plating method versus parallel plating method in the treatment of distal humerus fracture: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;69:49-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.07.028>
- Schuster I, Korner J, Arzdorf M, Schwieger K, Diederichs G, Linke B. Mechanical comparison in cadaver specimens of three different 90-degree double plate osteosyntheses for simulated C2-type distal humerus fractures with varying bone densities. *J Orthop Trauma*. 2008;22(2):113-20.<https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181632cf8>
- Koziazar A, Woolnough T, Oitment C, Nath S, Johal H. Surgical Management for Olecranon Fractures in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthopedics*. 2019;1;42(2):75-82. <https://doi.org/10.3928/01477447-20190221-03>
- Amir S, Jannis S, Daniel R. Distal humerus fractures: a review of current therapy concepts. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016 ;9(2):199-206. <https://doi.org/10.1007/s12178-016-9341-z>
- Elmadag M, Erdil M, Bilsel K. The olecranon osteotomy provides better outcome than the triceps-lifting approach for the treatment of distal humerus fractures. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(1): 43-50. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-1149-y>
- Ring D, Gulotta L, Chin K, Jupiter JB. Olecranon osteotomy for exposure of fractures and nonunions of the distal humerus. *J Orthop Trauma*. 2004;18(7):446-9. 22. <https://doi.org/10.1097/00005131-200408000-00010>
- Fusaro I, Orsini S, Stignani Kantar S, Sforza T, Benedetti M G, Betteli G. et al. Elbow rehabilitation in traumatic pathology. *Musculoskelet Surg*. 2014;98 Suppl 1:95-102. <https://doi.org/10.1007/s12306-014-0328-x>
- Athwal G, Hoxie S, Rispoli D, Steinmann S. Precontoured parallel plate fixation of AO/OTA type C distal humerus fractures. *J Orthop Trauma* 2009;23:575-80. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181aa5402>
- Gofion W, MacDermid J, Patterson S, Faber KJ, King G. Functional outcome of AO type C distal humeral fractures. *J Hand Surg* 2003;28-A:294-308. <https://doi.org/10.1053/jhsu.2003.50038>
- Worden A, Ilyas AM. Ulnar neuropathy following distal humerus fracture fixation. *Orthop Clin North Am*. 2012;43(4):509-14. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2012.07.019>

Polikistik Over Sendromu Olan Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Bone Mineral Density of Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Huri Güvey¹, Canan Soyer Çalışkan², Samettin Çelik², Merve Yılmaz³

¹ Özel Parkhayat Kütahya Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kütahya/TÜRKİYE

² Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Samsun/TÜRKİYE

³ Samsun Gazi Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Samsun/TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence:

Huri Güvey

Özel Parkhayat Kütahya Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kütahya/TÜRKİYE

T: +90 533 565 53 58

E-mail : huriguvey@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.10.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22.02.2022

Orcid :

Huri Güvey: <https://orcid.org/0000-0002-8603-6981>

Canan Soyer Çalışkan: <https://orcid.org/0000-0002-9889-5249>

Samettin Çelik: <https://orcid.org/0000-0002-6407-1129>

Merve Yılmaz: <https://orcid.org/0000-0002-34218548>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):71-77) DOI: 10.31832/smj.1004039

Öz

Amaç	Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan endokrinolojik bozukluktur. Metabolik ve kardiyovasküler ek hastalıklara zemin oluşturması yanı sıra kemik metabolizmasını da etkilemektedir. Çalışmamızda PKOS olgularının kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek ve bunu etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.
Yöntem ve Gereçler	Araştırmaya 17-44 yaş arası 109 PKOS tanısı alan kadın dahil edilmiştir. Olguların kemik mineral yoğunluğu (KMY) dual enerji X ray absorpsiyometri (DEXA) ile ölçüldü. Ayrıca katılımcıların sol femur boynu ve lumbal 2,3 ve 4. vertebra bölgelerinden alınan DEXA ölçümlerinin Z ve T skorları, katılımcılar vücut kitle indeksine (VKI) göre gruplandırılarak karşılaştırıldı.
Bulgular	Fazla kilolu olan olguların femur boynu T skoru (FBTS) (p=0.038) ve femur boynu Z skoru (p=0.022) ölçüm ortalamaları normal kilolu olgulara göre daha yüksek olarak saptandı. Olgulara ait VKI ölçümleri ile FBTS ölçümleri arasında pozitif bir (r=0.238) korelasyon saptanmıştır (p=0.013) ve bel çevresi/boy oranı ölçümleri ile FBZS ölçümleri arasında anlamlı, düşük düzeyde (r=0.198) ilişki saptanmıştır (p=0.039). Olguların FBZS (r=-0.212, p=0.028), lumbal 2-4 vertebra T skoru (L2LATS)(r=-0.217, p=0.024) ve lumbal 2-4 vertebra Z skoru (L2LZS) (r=-0.277, p=0.004) ile dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır.
Sonuç	Sonuç olarak VKI ve bel çevresi/boy oranının yüksek olması PKOS olgularında KMY'yi olumlu yönde etkilerken, DHEAS seviyelerindeki yüksekliğin olumsuz yönde etkilediği kanaatimize vardık. Ancak mekanizmayı ortaya koymak için prospektif ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler	Polikistik over sendromu; kemik mineral yoğunluğu; vücut kitle indeksi

Abstract

Introduction	Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinological disorder in women of reproductive age. In addition to providing the basis for comorbidities such as metabolic and cardiovascular diseases, it also affects the bone metabolism. In our study, we aimed to evaluate the bone mineral density of PCOS cases and determine the factors affecting it.
Materials and Methods	109 women aged 17-44 diagnosed with PCOS were included in the study. Bone mineral density (BMD) of the cases was measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). In addition, the Z and T scores of the DEXA measurements of participants taken from the left femoral neck and lumbal 2,3 and 4 vertebra regions were compared by grouping the participants according to their body mass index (BMI).
Results	Femur neck T score (FBTS) (p=0.038) and femur neck Z score (FNZS) (p=0.022) mean measurements of overweight cases were found to be higher than normal weight subjects. A positive (r=0.238) correlation was found between the BMI measurements of the cases and FBTS measurements (p=0.013), and a significant and low level (r=0.198) relationship was found between waist circumference / height ratio measurements and FNZS measurements (p=0.039). A significant negative correlation was found between dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) and FNZS (r=-0.212, p=0.028), lumbal 2-4 vertebrae T score (L2LATS) (r=-0.217, p=0.024) and lumbal 2-4 vertebrae T score (L2LZS) (r=-0.277, p=0.004) of the cases.
Conclusion	We concluded that while higher BMI and waist circumference / height ratio positively affected BMD in PCOS cases, higher DHEAS levels affected negatively.
Keywords	Polycystic ovary syndrome; bone mineral density; body mass index

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) yaklaşık %6-12 insidans ile Amerika Birleşik Devletleri'nde üreme çağındaki kadınlarda en sık karşılaşılan endokrin bozukluktur.¹ PKOS, oligo-anovulasyon, kinik veya biyokimyasal hiperandrogenizm ve polikistik over görüntüsü bulgularından herhangi ikisinin varlığı olarak tanımlanmaktadır.² Esas patofizyolojik mekanizma insülin direnci androjen fazlalığı olarak karşımıza çıkmakla birlikte multifaktöriyel olan etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır.³ PKOS olguları, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve glukoz intoleransı gibi ek hastalıklar için risk taşımaktadır.^{4,5} PKOS olgularındaki hormonal dengesizlik kemik mineral yoğunluğu üzerine de etki etmektedir.⁶ Hiperandrogenemi, hiperinsülinemi ve vücut kitle indeksinde artışa eğilim, PKOS hastalarını osteopozdan korumaya yardımcı olur ve kırıklara eğilim azalır.^{7,8} PKOS'ta görülen insülin direnci ve artmış insülin seviyeleri seks hormonu bağlayıcı globülini azaltır ve serbest androjen miktarını artırır.⁹ İnsülin ayrıca osteoblastlardan osteoprotegerin üretimini artırarak kemik yapımını azaltır. Salınan bu molekül de osteoklastlar üzerinde rezorpsiyonu artırıcı etki oluşturur.¹⁰ Androjen reseptörleri hem kadın hem erkekte osteoblast, osteoklast ve osteositler üzerinde yer almaktadır.¹¹ Bu hormonlar osteoblast dönüşümünü tetikleyip ekstraselüler matrix yapımını ve mineralizasyonunu artırır.⁶ Her ne kadar bireysel bazda bu hormonlar kemik üzerinde olumlu gösterse de PKOS'taki bozulmuş hormonal ve metabolik ortamda kemik üzerinde gösterdiği etkiler tartışmalıdır. Literatürde farklı çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar mevcuttur.¹²⁻¹⁴

Çalışmamızın amacı PKOS olgularında kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek ve bunu etkileyen faktörleri belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2019 ve Ocak 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine

başvuran 17-44 yaş aralığındaki 109 PKOS tanısı almış komplikasyon taraması amacıyla dual enerji X ray absorpsiyometri (DEXA) uygulanan kadın dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak planlandı. PKOS tanısı için Rotterdam 2003 kriterleri² baz alınmış olup şöyledir:

1. Oligo-anovulasyon (menstruel siklus uzunluğunun 35-90 gün arasında olması oligomenore, 90 günden uzun süre vajinal kanama olmaması amenore olarak tanımlandı.)
2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrogenizm (modifiye Ferriman Gallway skorunun ≥ 8 olması ve /veya total testosteron seviyesinin $\geq 0,48$ ng/mL olması)
3. Polikistik overler (ultrasonografide her bir over boyutunun 2-9 mm veya 10 cm³ üzerinde olması ve her bir overde 12 veya daha fazla folikül bulunması). Bu 3 kriterden herhangi ikisinin pozitif olması PKOS olarak tanımlandı. Sigara içen, sistemik hastalığı olan, herhangi bir ilaç kullanan ve kısıtlayıcı diyet uygulayanlar çalışmadan çıkarıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğunun karesine oranlanmasıyla hesaplandı. VKİ 25 ve üzeri olanlar fazla kilolu, 25'in altında olanlar ise normal kilolu olarak gruplandırıldı. Hastalardan menstrüel siklusun 3. günü 10-12 saat açlık halinde sabah saat 08-10:00 arasında antekübital venden kan alındı. Venöz kandan katılımcıların östradiol (E2), insülin, testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), T4 değerleri ölçüldü. Homeostatic model assessment -insulin resistance (HOMA-IR) indeksi açlık glukozu(mmol/L)x açlık insülin/22,5 formülüyle hesaplandı. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) DEXA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Sol femur boynu ve lumbal 2,3 ve 4. vertebra bölgelerinden ölçüm yapıldı. Sonuçlar KMY'nin genç referans popülasyonla karşılaştırılmasının standart sapması olan T skoru ve aynı yaş grubuyla karşılaştırmanın standart sapması olan Z skoru olarak değerlendirilmeye alındı. Katılımcıların verilerine hastane bilgi işlem veri tabanı kullanılarak ulaşıldı. Katılımcıların

VKİ gruplandırmasına göre grupların hemoglobin A1C (Hb A1C), açlık insülin, HOMA-IR, TSH, T4, E2, DHEAS, total testosteron, kortizol, prolaktin değerleri ve femur boynu Z (FBZS) ve T (FBTS) skoru, lumbal 2-4 vertebraların T (L2L4TS) ve Z (L2L4ZS) skorları karşılaştırıldı.

İstatistiksel İnceleme

Örneklem büyüklüğü %80 güç ve %5 iki uçlu anlamlılık değeri olacak şekilde literatürdeki benzer çalışmalar referans alınarak biyoistatistik uzmanı tarafından PASS 11 programı kullanılarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin iki grup karşılaştırılmalarında Student T Testi ile, normal

dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ile çıkan sonuçlar yorumlanmıştır. Değişkenler arasında ilişki ise pearson korelasyon analizi ile incelenip çıkan sonuçlar yorumlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan olguların yaş aralığı 17-44 arasında değişmekte idi (52.2±5.3) ve %71'inin (n=77) vücut kitle indeksi 25 ve üzeri (fazla kilolu) iken, %29'unun (n=32) vücut kitle indeksi 25 altında idi (normal kilolu).

Gruplara göre olgulara ait HbA1C (p=0.816), T4 (p=0.860), E2 (p=0.464), DHEAS (p=0.936), total testosteron (p=0.272) ve prolaktin (p=0.770) ölçümleri %95 güvenirlilikle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Fazla kilolu olan olguların insülin (p=0.006), HOMA-IR (p=0.006) ve kortizol (p=0.009) ölçüm ortalamaları normal kilolu olgulara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek iken, TSH ölçüm ortalamaları normal kilolu olgulara göre anlamlı olarak daha düşüktür (p=0.030) (Tablo 1).

Tablo 1. Vücut kitle indeksine göre grupların hormonal ölçüm özelliklerinin değerlendirilmesi

		Toplam (n=109)	Fazla Kilolu (n=77)	Normal (n=32)	p
HbA _{1c} (%)	Min-Mak (Medyan)	4-13(5)	4-13(5)	4-7(5.10)	^b 0.816
	Ort±Ss	5.44±1.36	5.50±1.49	5.31±0.98	
Açlık İnsülin (µU/mL)	Min-Mak (Medyan)	4-68.60(12)	4-68.60(14)	5.80-38(11.50)	* ^b 0.006
	Ort±Ss	18.12±14.02	20.45±15.49	12.50±7.05	
HOMA-IR	Min-Mak (Medyan)	0.78-21.77(2.76)	0.78-21.77(2.89)	0.92-10.57(2.36)	* ^b 0.006
	Ort±Ss	4.52±4.37	5.23±4.87	2.79±1.97	
TSH(µU/L)	Min-Mak (Medyan)	0.89-6.75(2.29)	0.97-6.46(1.98)	0.89-6.75(2.85)	* ^b 0.030
	Ort±Ss	2.51±1.25	2.36±1.22	2.90±1.24	
T4(ng/dL)	Min-Mak (Medyan)	0.92-3.40(1.24)	1.02-2.14(1.24)	0.92-3.40(1.24)	* ^b 0.860
	Ort±Ss	1.42±0.41	1.38±0.30	1.52±0.58	
E ₂ (pmol/L)	Min-Mak (Medyan)	11.80-99.78(51)	11.80-94.30(50)	27.57-99.78(55)	* ^a 0.464
	Ort±Ss	53.47±16.79	52.71±15.86	56.31±18.97	
DHEAS(ng/mL)	Min-Mak (Medyan)	64.73-477.80(256)	64.73-476(254)	84.91-477.80(264)	* ^a 0.936
	Ort±Ss	258.82±87.56	259.26±87.10	257.77±90.05	
Total Testosteron (ng/mL)	Min-Mak (Medyan)	12.79-280(40.08)	12.79-88(42.07)	12.89-280(36.57)	* ^b 0.272
	Ort±Ss	43.20±28.23	42.56±17.23	44.74±45.23	
Kortizol(µg/dL)	Min-Mak (Medyan)	0.84-44(15)	0.84-44(17)	5.30-38(13)	* ^b 0.009
	Ort±Ss	16.81±7.36	17.73±7.71	14.58±5.98	
Prolaktin(µg/L)	Min-Mak (Medyan)	5.70-43.53(14.30)	5.70-43.53(14.30)	6.90-37.81(14.40)	* ^b 0.770
	Ort±Ss	16.12±7.31	16.10±7.06	16.18±7.98	

aStudent T Test

bMann-Whitney U Test

Gruplara göre olgulara ait L2L4ZS (p=0.453) ve L2L4TS (p=0.737) ölçümleri %95 güvenilirlikle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p>0.05). Fazla kilolu olan olguların FBTS (p=0.038) ve FBZS (p=0.022) ölçüm ortalamaları normal kilolu olgulara göre %95 güvenilirlikle istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir (Tablo 2).

Tüm olguların HOMA-IR (sırasıyla p=0.293, p=0,146), BMI (sırasıyla p=0.229, p=0,159), bel çevresi/boy oranı (sırasıyla p=0.445, p=0,363), TSH (sırasıyla p=0.753, p=0,057), kortizol (sırasıyla p=0.577, p=0,688), testosteron (sırasıyla p=0.906, p=0,742), E2 (sırasıyla p=0.117, p=0,058), açlık insülin (sırasıyla p=0.676, p=0,315) ve HbA1C (sırasıyla p=0.174, p=0,082) ölçümleri ile L2L4ZS ve L2L4TS ölçümleri arasında istatistiksel olarak %95 gü-

venirlikle anlamlı ilişki saptanmamıştır. Olgulara ait HOMA-IR (p=0.772), bel çevresi/boy oranı (p=0.124), TSH (p=0.600), kortizol (p=0.312), E2 (p=0.057), açlık insülin (p=0.578), testosteron (p=0.323), DHEAS (p=0.058) ve HbA1C (p=0.314) ölçümleri ile FBTS ölçümleri arasında istatistiksel olarak %95 güvenilirlikle anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, VKİ ölçümleri ile FBTS ölçümleri arasında istatistiksel olarak %95 güvenilirlikle pozitif bir (r=0.238) korelasyon saptanmıştır (p=0.013) ve bel çevresi/boy oranı ölçümleri ile FBZS ölçümleri arasında istatistiksel olarak %95 güvenilirlikle anlamlı, düşük düzeyde (r=0.198) ilişki saptanmıştır (p=0.039). Olguların FBZS (r=-0.212, p=0.028), L2L4TS (r=-0.217, p=0.024) ve L2L4ZS (r=-0.277, p=0.004) değerleri ile DHEAS arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 2. Vücut kitle indeksine göre gruplarının kemik yoğunluğu özelliklerinin değerlendirilmesi

		Toplam (n=109)	Fazla Kilolu (n=77)	Normal (n=32)	p
L2L4ZS	Min-Mak (Medyan)	-2-3.70(0.60)	-2-3.70(0.60)	-1.90-2.10(0.70)	^b0.453
	Ort±Ss	0.49±1.02	0.49±1.02	0.51±0.96	
L2L4TS	Min-Mak (Medyan)	-2-7(0.70)	-2-3.70(0.70)	-1.90-7(0.75)	^b0.737
	Ort±Ss	0.61±1.19	0.56±1.05	0.70±1.49	
FBTS	Min-Mak (Medyan)	-2.40-2.20(0.20)	-1.50-2.20(0.30)	-2.40-2(-0.2)	^b0.038*
	Ort±Ss	0.08±0.97	0.21±0.87	-0.22±1.13	
FBZS	Min-Mak (Medyan)	-2.40-2.20(0.30)	-1.40-2.20(0.40)	-2.40-1.80(-0.20)	^b0.022*
	Ort±Ss	0.10±0.92	0.24±0.85	-0.23±1	

^bMann-Whitney U Test

TARTIŞMA

Çalışmamızda vücut kitle indeksine göre PCOS hastalarının hormonal değerleri ve kemik mineral yoğunluğu değerleri değerlendirilmiş olup, fazla kilolu hastalarda FBZS ve FBTS değerleri daha yüksek bulunmuştur. Hastaların VKİ değerleri ile FBTS arasında ve bel çevresi/boy oranı ile FBZS ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, DHEAS ve FBZS, L2L4ZS, L2L4TS değerleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.

Ganie ve ark.'nın yaptığı 60 PKOS'lu hastanın değerlendirildiği bir çalışmada bizim de sonuçlarımıza paralel olarak obez PKOS olgularının femur boynu ve lumbal vertebra KMY değerleri fazla kilolu ve normal kilolu PKOS olgularınıninkinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.¹² Ayrıca femur boynu KMY değerleri ile VKİ değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Yine bizim sonuçlarımızla paralel şekilde açlık insülin, HOMA-IR ve testosteron değerleri ile KMY değerleri arasında korelasyon bulunmazken, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak DHEAS seviyeleri ile de korelasyon bulunmamıştır. Kalutski ve ark.'nın yaptığı 69 PKOS hastasının dahil edildiği çalışmada ise bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak obez PKOS olgularının KMY değerleri normal kilolu PKOS olgularınıninkinden farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır.¹³

Good ve ark.'nın 12 zayıf PKOS olgusuyla yaptığı bir çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak KMY değerleri ile total testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, DHEAS seviyeleri ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.¹⁵ Bu çalışmada örneklem büyüklüğünün oldukça az olduğu dikkati çekmektedir. Sonuçlarını yorumlarken de bunu göz önüne almak gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmadan farklı olarak Karadağ ve ark.'nın 103 PKOS olgusuyla yaptığı araştırmada obez olguların femur boynu KMY değerlerinin bizim sonuçlarımıza benzer şekilde normal kilolu olgulara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Ayrıca hiperandrojenemi olan grupta hem lumbal vertebra hem femur boynu KMY

değerleri normoandrojenemik gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak ise hem lumbal vertebra hem femur boynu KMY değerleri ile total testosteron ve DHEAS değerleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinin nedeni her ne kadar katılımcılar VKİ'ye göre kategorize edilmiş olsa da vücut kompozisyonundaki değişiklikler ve menstrüel düzensizliklerin KMY'yi etkileyebilecek faktörler olmasıdır. Ayrıca androjenlerin kemik üzerindeki etkilerinin androjen reseptörleri üzerinden mi yoksa periferik yağ dokudaki aromatisasyona mı bağlı olduğu hala net değildir.¹⁷ Zborowski ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada adet görme sıklığı eşitlendiğinde PKOS olan grupta KMY değerlerinin PKOS olmayanlarınkine göre ve düzenli adet gören hiperandrojenik kadınların KMY değerlerinin amenoreik hiperandrojenik kadınlarınkine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁸ Burada hiperandrojeneminin PKOS hastalarında kemik kitlesini koruduğu iddia edilmiştir. Fakat androjenler sadece östrojen varlığında kemik kitlesini korumaktadır. Normal menstrüel siklustaki gibi östrojen piki ve progesteron salınımı olmadan androjenler kadında kemik üzerinde olumlu etki gösteremez.⁶ Çalışmalar kemikteki androjen reseptörlerinin glukokortikoid, östrojen ve D vitamini ile artış gösterdiği, PKOS olgularında ise bu değerler azalmış olduğundan KMY'nin androjenlerle regülasyonunun ters yönde olduğu ortaya konulmuştur.¹⁹

Behboudi ve ark.'nın üreme çağındaki 754 kadın üzerinde yürüttüğü bir çalışmada bel çevresi/boy oranının PKOS olgularında insülin direncini belirlemede sensitif bir araç olduğunu göstermişlerdir. İnsülin hem osteoblast hem osteoklastlarda reseptöre sahiptir.²⁰ Net etki olarak kemik formasyonunu artırır, ancak insülin direncinin olduğu insülin fazlalığı durumlarında ise kemik rezorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir.⁶ Kalyan ve ark.'nın 22 PKOS olgusu üzerinde yaptığı bir çalışmada ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde bel çevresi/boy oranı ile femur bölgesi KMY değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.²¹ Retrospektif yapıda olması ve tek merkezli yürütülmesi

çalışmamız açısından kısıtlılık oluşturmaktadır. Hastane kayıtlarında olguların adet görme sıklığı verilerine ulaşılmadığı için bu kritere göre gruplandırma yapılamamıştır. Ancak örneklem boyutu açısından literatürle kıyasladığımızda oldukça iyi olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak VKİ ve bel çevresi/boy oranı yüksekliğinin PKOS olgularında KMY’i olumlu yönde etkilerken, DHE-AS seviyelerindeki yüksekliğin olumsuz yönde etkilediği kanaatine vardık. Ancak bu faktörlerin PKOS olguları gibi östrojen, progesteron ve androjenlerin dengesiz seviyede olduğu ve insülin direnci gibi metabolik problemlerin eşlik ettiği durumlarda kemik üzerinde tam olarak hangi mekanizma ile etki ettiğini konusunun hala aydınlatılmaya ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz. Bu amaçla yapılacak prospektif klinik ve moleküler düzeyde yapılacak çalışmaların faydalı olduğu inancındayız.

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Çalışma herhangi bir kurum veya şahıstan maddi destek almamıştır.

HG: Makalenin yazılması, SÇ: Verilerin toplanması CSCÇ: Sonuçların yorumlanması MY: İstatistiksel analiz

Etik kurul onayı

Araştırma yapılırken Helsinki bildirgesine uyulmuş olup, yapılması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 12.03.2021 tarihli ve 2021/5/2 sayılı onayı gözetilmiştir.

Kaynaklar

1. Centers for disease control and prevention. Polycystic ovary syndrome and diabetes. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/pcos.html#text> Erişim 12.04.2021.
2. Azziz R, Legro R, Dewailly D, Franks S, Tarlatzis R, Fauser B, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19–25.
3. Livadas S, Pappas C, Karachalios A, Marinakis E, Tolia N, Drakou M, et al. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2014;47(2):631–8.
4. Echiburú B, Crisosto N, Maliqueo M, Perez-Bravo-F, Ladrón de Guevara A, Hernandez P, et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. *Metabolism [Internet]* 2016;65(5):776–82.
5. Kudesia R, Illions EH, Lieman HJ. Elevated Prevalence of polycystic ovary syndrome and cardiometabolic disease in South Asian infertility patients. *J Immigr Minor Heal* 2017;19(6):1338–42.
6. Krishnan A, Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *J Endocrinol* 2017;232:99–113.
7. Kassanos D, Trakakis E, Baltas CS, Papakonstantinou O, Simenoidis G, Salamelakis G, et al. Augmentation of cortical bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome : a peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study. *Hum Reprod* 2010;25(8):2107–14.
8. Rubin KH, Glinborg D, Nybo M, Andersen M, Abrahamsen B. Fracture risk is decreased in women with population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2016;31(4):709–17.
9. Baillargeon J-P. Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Invest Drugs* 2005;6(10):1011–22.
10. Clemens TL, Karsenty G. The Osteoblast : an insulin target cell controlling glucose homeostasis. *J Bone Miner Res* 2011;26(4):677–80.
11. Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE. The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3493–7.
12. Ganie MA, Chakraborty S, Sehgal A, Sreejith M, Kandasami D, Jana M, et al. Bone mineral density is unaltered in women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res* 2018;50(10):754–60.
13. Katulski K, Slawek S, Czyzyk A, Podfigurna-Stop A, Paczkowska K, Ignaszak N, et al. Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014;37:1219–24.
14. To WWK, Wong MWN. A comparison of bone mineral density in normal weight and obese adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]* 2012;25(4):248–53.
15. Good C, Tulchinsky M, Mauger D, Demers LM, Legro RS. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72(1):21–5.
16. Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Determinants of low bone mineral density in premenopausal polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol [Internet]* 2016;33(3):234–7.
17. Chen J-F, Lin P-W, Tsai Y-R, Yang Y-C, Kang H-Y. Androgens and androgen receptor actions on bone health and disease : from androgen deficiency to androgen therapy. *Cells* 2019;8(11):1318.
18. Zborowski J V, Talbott E, Cauley JA. Polycystic ovary syndrome , androgen excess , and the impact on bone. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):135–51.
19. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril* 2002;77(4):34–41.
20. Behboudi-gandevani S, Ramezani F, Cheraghi L. Could “ a body shape index ” and “ waist to height ratio ” predict insulin resistance and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome ? *Eur J Obstet Gynecol [Internet]* 2016;205:110–4.
21. Kalyan S, Patel MS, Kingwell E, Côté HCF, Liu D. Competing factors link to bone health in polycystic ovary syndrome : chronic low-grade inflammation takes a toll *Sci Rep* 2017;7:3432.

Evaluation of Total Intravenous Port Catheter Procedures with Ultrasonography

Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Total İntravenöz Port Katater İşlemlerinin Değerlendirilmesi

Mustafa Kuzucuoğlu¹, İlkay Albayrak², Cenk Balta³

¹ İzmir Katip Çelebi University, Thoracic Surgery Department, İzmir / Turkey

² Edirne Sultan 1. Murat State Hospital, Thoracic Surgery Department, Edirne / Turkey

³ Hatay Mustafa Kemal University, Thoracic Surgery Department, Hatay / Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mustafa Kuzucuoğlu

İzmir Katip Çelebi University Atatürk Education and Research Hospital Thoracic Surgery Department, Karabağlar / İzmir – Turkey

T: +90 533 493 58 64

E-mail: mustafakuzucuoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.07.2021

Kabul Tarihi / Accepte: 22.02.2022

Orcid :

Mustafa Kuzucuoğlu <https://orcid.org/0000-0001-9889-0061>

İlkay Albayrak <https://orcid.org/0000-0001-5429-5842>

Cenk Balta <https://orcid.org/0000-0002-4073-8101>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):78-84) DOI: 10.31832/smj.763143

Abstract

Objective	In our study, we aimed to evaluate our total intravenous port catheter procedures accompanied by ultrasonography.
Materials and Methods	107 patients over 18 years of age who underwent total intravenous port catheter with ultrasonography in order to perform oncological treatment between January 2014 and January 2019 were included in the study. The files of the patients included in the study were analyzed retrospectively and patient demographic information, malignancy type, accessed vein, duration of operation, and complication rates were evaluated. Patients under 18 years old and whose records could not be reached were excluded from the study.
Results	72 of the patients included in the study were male and 35 were female, and their mean age was 61.38 ± 11.26. While catheter was placed in the internal jugular vein in 105 of the patients who applied total intravenous port catheter, 2 of patients were placed in the subclavian vein. During the procedure, complications developed in 16 (14.95%) patients. These were arterial puncture and hematoma in 11 patients, pneumothorax in 3 patients, hemothorax in 1 patient, and hemopneumothorax in 1 patient.
Conclusion	The use of ultrasonography in total intravenous port catheter lengthens the processing time and decreases the complication rate as the experience of use increases.
Keywords	intravenous injections; central venous catheterization; ultrasonography

Öz

Amaç	Çalışmamızda ultrasonografi eşliğinde uygulanan total intravenöz port katater işlemlerimizi değerlendirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Ocak 2014 ve Ocak 2019 tarihleri arasında onkolojik tedavi uygulanması amacıyla ultrasonografi eşliğinde total intravenöz port katater uygulanan 18 yaş üstü 107 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek hasta demografik bilgileri, malignite tipi, erişilen ven, işlem süresi, oluşan komplikasyon oranları değerlendirildi. 18 yaş altı ve kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen hastaların 72'si erkek, 35'i kadın olup ortalama yaşları 61.38 ± 11.26 idi. Total intravenöz port katater uygulanan hastaların 105'inde katater internal juguler vene yerleştirilirken 2'sinde subklavian vene yerleştirildi. Hastaların 16 (14.95%)'sında işlem esnasında komplikasyon gelişirken 11 hastada arter ponksiyonu ve hematoma, 3 hastada pnömotoraks, 1 hastada hemotoraks ve 1 hastada hemopnömotoraks gelişti.
Sonuç	Total intravenöz port katater yerleşiminde ultrasonografi kullanımı işlem süresini uzatmakla birlikte kullanım deneyimi arttıkça komplikasyon oranını düşürmektedir.
Anahtar Kelimeler	intravenöz enjeksiyonlar; santral venöz kateterizasyon; ultrasonografi

INTRODUCTION

Totally implantable venous access ports (TIVAPs) are especially used in infusion therapy of various chemotherapy drugs.¹ They can also be used for blood sampling, parenteral nutrition, blood transfusion, and administration of all intravenous drugs. With the long-term use of cytotoxic chemotherapies in the treatment of malignancy, the use of TIVAPs has also increased.² Comparing to peripheral catheters, TIVAPs have advantages such as less pain, decreased incidence of phlebitis development and needle penetration, reduced hospitalization requirements and improved quality of life in patients with cancer diagnosis.^{2,3}

Currently many techniques are available for TIVAPs insertion. Access to cephalic, subclavian (SCV) or internal jugular veins (IJV) with cut-down or percutaneous procedures is preferred by interventional radiologists and surgeons.⁴ Despite its advantages, some complications may occur, such as arterial puncture, pneumothorax, hemothorax, air embolism, brachial plexus injuries and thrombosis.^{2,4} The usage of ultrasound is reported to decrease the complication rate for TIVAPs insertion.⁵

In our clinic, TIVAPs is performed by percutaneous ultrasound-guided procedure under local anesthesia with a daily hospitalization. In our study, we aimed to evaluate the cases of ultrasound-guided TIVAPs insertion.

MATERIALS and METHODS

Patients over 18 years of age who underwent ultrasound-guided TIVAPs insertion for the malignancy treatment between January 2014 and January 2019 were included in this cross-sectional descriptive research study. Patient data were analyzed retrospectively. Patients' demographic data, type of malignancy, accessed vein, duration of operation, and complication rates were recorded. Patients under 18 years old and whose records could not be reached were excluded from the study.

Surgical Procedure

Before the procedure, complete blood count, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) and international normalized ratio (INR) test were performed to all patients. All patients were operated in the supine position by providing routine surgical asepsis in the operating room. The head of the patient was rotated to the opposite side of the procedure until the end of the procedure. Right IJV was preferred for application in all patients. Left IJV or SCV was preferred for the patients who underwent mastectomy, radical cervical dissection, received cervical irradiation, or had venous thrombus on ultrasonography. Peripheral oxygen saturation (SpO₂), electrocardiography (ECG), and blood pressure monitoring were performed in the patients. Port catheter, wire, dilator and chamber were flushed with a heparin solution (1 mL/100U) before the surgery.

Local anesthesia was applied to the area where the venous puncture would be performed and the anterior thoracic region where the port chamber would be placed. The surgeon was positioned at the head side of the patient, holding high frequency ultrasound probe in left hand and a puncture needle in right hand. Venous puncture was performed after determining the IJV or SCV with the ultrasound probe. After the successful puncture, an introducer wire was sent in to the vein and a 0.5 cm incision was made right next to it. The intravenous catheter port was placed after the dilator introducer was sent over the wire. Approximately 2 cm incision was made in the anterior thoracic region, where the radio opaque port chamber would be placed. Port pocket was prepared with blunt dissection. Silicon catheter was delivered to the port pocket from the neck region by blunt dissection with the help of metallic tunneler. Connection between catheter and port chamber was provided. The port was tested by taking blood with Huber needle and then heparinized solution was injected. The incisions were closed up with absorbable sutures. Chest x-ray was applied to the patients after the procedure (Figure 1). Patients without complications were referred to

the oncology department, with the suggestion of using the TIVAPs following day.

Ethical Approval

Balikesir University Clinical Research Ethics Committee approval (Decision No:2019/44) has been taken for this study and patient consent was obtained to use the details of their medical records. The study was performed in adherence to the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects".

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences version 24.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Number and percentage, including mean \pm standard deviation, median and range, frequencies and proportions were used for descriptive values.

RESULTS

72 (67.28%) male and 35 (32.72%), a total of 107 patients, with the mean age of 61.38 ± 11.26 , included in the study. The patients were received oncological treatment with the diagnosis of colon (n=35, 32.71%), rectum (n=29, 27.10%), gastric (n=27, 25.23%) and other malignancies (n=20, 18.69%). Mean operating time was determined as 34.53 (range: 15-75) minutes. Catheter was placed into IJV in 105 (98.13%) patients and SCV in 2 (1.87%) patients. TIVAPs were applied to 91 (85.04%) of the patients on the right side (90 IJV, 1 SCV), and 16 patients (14.95%) (15 IJV and 1 SVC) on the left side (Table 1).

Complications developed during the procedure in 16 (14.95%) of the patients. The most common complication was artery puncture and hematoma (n=11, 10.28%). In addition, pneumothorax developed in 3 patients, hemothorax in 1 patient, and hemopneumothorax in 1 patient (Table 2). Patients who developed arterial puncture and subsequently hematoma were treated with compression during the procedure. Chest tube was applied to 4 of the

patients with hemothorax and / or pneumothorax. In one patient with pneumothorax, conservative treatment with oxygen was sufficient. Patients without complications were discharged after the procedure. The mean length of hospital stay of patients with complications was 1.93 (range: 0-9) days. In 106 patients, the port was used without any problems. One patient underwent revision 120 days later due to skin defect on the port chamber. Thrombosis, catheter breakage (pinch-off syndrome), port pocket hematoma was not observed. None of the ports were removed due to complications.

Table 1: Descriptive data of patients and Totally implantable venous access ports procedures

		n=107
Age (mean \pm STD)		61.38 \pm 11.26
Gender	Male	72 (67.28%)
	Female	35 (32.72%)
Type of Malignancy	Colon	35(32.71%)
	Rectum	29(27.10%)
	Gastric	27 (25.23%)
	Breast	5 (4.67%)
	Liver	3 (2.80%)
	Lung	2 (1.86%)
	Larynx	2 (1.86%)
	Over	2 (1.86%)
	Esophagus	2 (1.86%)
	Pancreas	2 (1.86%)
	Colangiosarcoma	1 (0.93%)
	Skin	1 (0.93%)
Accessed vein	Internal Jugular Vein	105 (98.14%)
	Subclavian Vein	2 (1.86%)
TIVAPs side	Right	91 (85.04%)
	Left	16 (14.95%)

* n: number, STD: standard derivation, TIVAPS: Totally implantable venous access ports

Complications (n=16)	n	%
Arter puncture and hematoma	11	10.28%
Pneumothorax	3	2.80%
Hemothorax	1	0.93%
Hemopneumothorax	1	0.93%

*n: number.

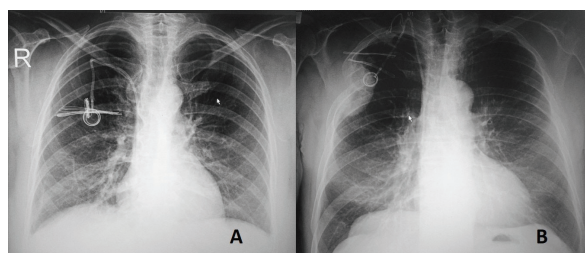


Figure 1: A) TIVAPs applied to the subclavian vein on the postoperative chest x-ray, B) TIVAPs applied to the internal jugular vein on the postoperative chest x-ray

DISCUSSION

TIVAPs are devices that provide safe, easy access and improves quality of life in cancer patients receiving intravenous therapy.⁴ Peripheral intravenous chemotherapy applications cause vein wall damage, obliteration of the vein, and vascular extravasation and that leads to inappropriate doses of chemotherapy treatment, pain, phlebitis and cellulitis. TIVAPs have advantages compared to peripheral vascular access because of the low risk of extravasation and drug administration through the main venous structures. In addition, it is easy to apply, it can be applied under local anesthesia and the patients can be discharged on the same day. The availability of home treatment opportunities with the use of chemotherapy pumps also increased the usage of TIVAPs.

The most common TIVAPs applied malignancies are colorectal, gastric and breast cancers.⁷ Yanık et al.⁸ determined 25% of the cases consisted of patients with colorectal cancer, 20% of them with breast cancer and 14% of them with gastric cancer in their study with 3000 patients. Ve-

lioğlu et al.⁴ detected these rates as 22.35% colon cancer, 20.07% breast cancer, 13.04% gastric cancer. In our study, 32.71% of patients were colon cancer, 27.10% were rectum cancer, and 25.23% were gastric cancer. In our study, the number of patients treated for colorectal cancer was higher than in the literature.

Central venous catheter implantation was first performed by Niederhuber in 1982.⁹ Although the application rates increase due to its advantages, this process is not complication free. TIVAPs complications are divided into two groups; early period developing in the first 30 days and delayed complications developing after 30 days. Another classification of the complications are according to their severity; as minor and major complications. Minor complications can be defined as those who do not need additional surgical intervention and do not require medical treatment for more than 24 hours. Major complications are the conditions that require additional surgical intervention and medical treatment more than 24 hours. Arterial puncture, catheter malposition, pneumothorax, air embolism, arrhythmia and hemorrhage are examples of early complications. Delayed complications are infection, venous thrombosis, pulmonary embolism, venous stenosis and pinch-off syndrome.¹⁰ 15 of the 16 complications in our study (arterial puncture, pneumothorax, hemothorax) were early term complications whereas one was (port pocket incision erosion) late term complication. 11 of these 16 complications were evaluated as minor complications and 5 as major complications.

In previous studies, image-guided port insertion was shown to significantly reduce procedure-related complication rates such as hemothorax, pneumothorax, arterial injury and catheter malposition.^{5,6,11} In studies that ultrasonography were not used, complication rates ranged between 6-21.2%.^{4,8,11,12} In our study, the complication rate was 14.95%. The most common TIVAPs complication in our study was arterial puncture (10.28%). This rate was 3% in study of Velioglu et al.⁴, and varied between 6-8% in the

literature.^{2,10} Despite the usage of ultrasound device, arterial puncture rates were higher in our study when compared to the literature. The reason might be that, ultrasound guided TIVAPs is user-dependent; and in the learning period, as it was the case in our study, the clinician might lack the technical expertise that is required to carry out the procedure properly.

During the placement of TIVAPs, pneumothorax and hemothorax may occur as a result of puncture at an incorrect angle. This rate increases especially in SCV access.⁴ This rate was found 1% in the study of Yanık et al.⁸ and 0.8% in the study of Velioglu et al.⁴ The rate varies between 0.5-4% in the literature.¹⁰⁻¹² The second most common complication in our study was pneumothorax (2.80%) and our complication rate of pneumothorax was compatible with the literature.

Port incision infection and skin dehiscence is another common complication of TIVAPs placement. Placing the port chamber in the superficial fascia, placing the port needle improperly, preparing the port pocket to the fragile region where radiotherapy or mastectomy was performed may be the causes of port infection. In our study, skin erosion was detected in only 1 (0.93%) case. This low complication rate was the result of preparing the port pocket to the deep fascia and having experienced nurses to perform chemotherapy.^{4,5,8,11,13} Port related infection is detected in 0.5-9% of cases in studies.^{4,8,14,15} It is presented with an unknown cause of fever and irregular blood glucose. In these patients, catheter removal and oral antibiotics are recommended.¹⁵ This rate was found as 3.2% in a study of Aziret et al.¹⁴ and Yanık et al.⁸, has found this rate 3.1% in their study. Afterwards TIVAPs has been removed and the patients has received oral antibiotics. In our study, port related infection never developed due to the good nurse care in our hospital.

Another most frequently observed complication in studies was catheter malpositioning.^{4,8} This is the arterial placement of the catheter or its placement elsewhere except the

superior vena cava and right atrium. If it cannot be detected early, causes thrombosis, vascular wall erosion and cranial retrograde injection. In the study of Aziret et al.¹⁴ evaluating the effectiveness of fluoroscopy use, this rate was 2.4% in the non-fluoroscopy group and it was not seen in fluoroscopy group. They reported that radiology guided methods were decreased the frequency of this type of complication.¹⁴ In our study, it was found that this complication was not occurred. We can say that correct detection of the vein with the help of ultrasound devices, decreases this complication.

Pinch-off syndrome, also known as catheter breakage, is observed as another complication in delayed TIVAPs placement. 82% of cases with this condition were observed between the first rib and clavicle after SCV access. To reduce this, it is recommended to place the catheter through one-third distal clavicle.¹⁵ Pinch-off syndrome has been observed in 2 patients in the study of Yanık et al.⁸ and the patients were followed up conservatively due to short life time expectancy. Velioglu et al.⁴ has stated that pinch-off syndrome was detected in 3 (0.14%) of cases in their study. Catheters of 2 cases were removed, 1 patient was followed up conservatively. In our study, SCV access was applied to only 2 cases and no pinch-off syndrome was observed.

Catheter dysfunction is defined as the low amount of aspirated blood and infusion capacity due to the long-term use of TIVAPs. Kinking of the catheter, fibrin deposition, the accumulation of hyperosmolar drugs and fluids that were given, the lean of catheter tip towards the vein wall may cause this dysfunction.^{11,14} Aziret et al.¹⁴ found this rate 6% in their study. They stated that it is related to poor care of TIVAPs during untreated periods. In the study of Velioglu et al.⁴, this rate was found as 15.6%. They stated that the risk of occlusion increases when TIVAPs are being used for blood transfusion and sampling. No catheter dysfunction has been developed in our patients. We believe that injection of heparinized solution after TIVAPs access and good care of TIVAPs at untreated period (cleansing the

catheter tunnel by the injection of heparinized solutions per every month) is affective in decreasing catheter dysfunction.

If port chamber punction cannot be achieved during the use of TIVAPs, fluoroscopy should be performed. Chamber rotation can be detected in fluoroscopy. Yanık et al.⁸ has stated chamber rotation in 4 (0.12%) cases in their study. Machat et al.¹⁰ mentioned that suturing port chamber to the fascia and to prepare a narrow port pocket may prevent rotation. Since we have sutured port chamber to pectoral fascia in our study, no port chamber rotation was observed.

The duration of procedure was 16.1 ± 5.7 (range: 10-55) minutes in the study of Yanık et al.⁸ and 36 ± 6 (range: 28-45) minutes in the study of Xu et al.¹⁷ which ultrasound guided innominate vein catheterization were performed. In our study, our procedure time was 34.53 ± 14.08 (range: 15-75) minutes, which is longer than the reported procedure duration of previous studies. Ultrasound device setup and lengthened vein screening time might have increased the procedure time in the presented study.

In our study, TIVAPs placement was performed under local anesthesia in the operating room conditions. It has been stated that the procedure in outpatient clinic significantly costs less for TIVAPs placement.¹⁸ Calvert et al.⁶ stated that the use of ultrasound increases the average cost £ 10 per case, but the decrease in the complication rate is more profitable eventually.

The limitations of the study are it is retrospective with the low sample size and lack of control group; therefore, do not allow to compare with blind percutaneous TIVAPs placement. Also, we are still in the learning period for the ultrasound usage that might result in higher complication rates than the previous studies. The strengths of our study are that the ultrasound is performed in all patients; also, all TIVAPs are functioning properly and effectively, and have

not been removed due to any major complications.

CONCLUSION

The use of ultrasound in TIVAPs placement prolongs the operation time but an experienced ultrasonography decreases the complication rates. We believe that complications and operating times can be evaluated more effective in the studies which will be performed with surgeons who have more patients and more ultrasound experience.

Balıkesir University Clinical Research Ethics Committee –
Decision Number: 2019/44 – Date: 13/03/2019

Conflict of Interest

There are no conflicts of interest regarding employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding.

Acknowledgements

There were no financial and personal relationships with other people or organizations that may bias our work.

Contrubution

The authors contributed equally at all stages of the study.

References

1. Marcy PY, Schiappa R, Ferrero JM, Dahlet C, Brenet O, Yazbec G, et al. Patient satisfaction and acceptance of their totally implanted central venous catheter: a French prospective multicenter study. *J Vasc Access*. 2017;11;18(5):390-395.
2. Zaghal A, Khalife M, Mukherji D, El Majzoub N, Shamseddine A, Hoballah J, et al. Update on totally implantable venous access devices. *Surg Oncol*. 2012;21(3):207-215.
3. Singh KR, Agarwal G, Nanda G, Chand G, Mishra A, Agarwal A, et al. Morbidity of chemotherapy administration and satisfaction in breast cancer patients: a comparative study of totally implantable venous access device (TIVAD) versus peripheral venous access usage. *World J Surg*. 2014;38(5):1084-1092.
4. Velioglu Y, Yuksel A, Simmaz E. Complications and management strategies of totally implantable venous access port insertion through percutaneous subclavian vein. *Turk Gogus Kalp Dama* 2019;27(4):499-507.
5. Breschan C, Graf G, Jost R, Stettner H, Feigl G, Goessler A, et al. Ultrasound-guided supraclavicular cannulation of the right brachiocephalic vein in small infants: a consecutive, prospective case series. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(9):943-949.
6. Calvert N, Hind D, McWilliams R, Davidson A, Beverley CA, Thomas SM. Ultrasound for central venous cannulation: economic evaluation of cost-effectiveness. *Anaesthesia*. 2004;59(11):1116-1120.
7. Wang YC, Lin PL, Chou WH, Lin CP, Huang CH. Long-term outcomes of totally implantable venous access devices. *Support Care Cancer*. 2017 Jul;25(7):2049-2054.
8. Yanik F, Karamustafaoğlu YA, Karataş A, Yörükcü Y. Experience in totally implantable venous port catheter: analysis of 3000 patients in 12 years. *Turk Gogus Kalp Dama* 2018;26(3):422-428.
9. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery*. 1982;92(4):706-712.
10. Machat, S, Eisenhuber, E, Pfarl, G, Stübler, J, Koelblinger, C., Zacherl, J, et al. Complications of central venous port systems: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019;10(1):86.
11. Biffi R, Corrado F, de Braud F, de Lucia F, Scarpa D, Testori A, et al. Long-term, totally implantable central venous access ports connected to a Groshong catheter for chemotherapy of solid tumours: experience from 178 cases using a single type of device. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1190-1194.
12. Seok JP, Kim YJ, Cho HM, Ryu HY, Hwang WJ, Sung TY. A retrospective clinical study: complications of totally implanted central venous access ports. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;47:26-31.
13. Kim JT, Oh TY, Chang WH, Jeong YK. Clinical review and analysis of complications of totally implantable venous access devices for chemotherapy. *Med Oncol*. 2012;29(2):1361-1364.
14. Aziret M, İrkörücü O, Gökler C, Reyhan, E, Çetinkınar, S, Çil, T, et al. Performance of venous port catheter insertion by a general surgeon: a prospective study. *Int Surg*. 2015;100(5):827-835.
15. Krupski G, Froschle GW, Weh FJ, Schlosser GA. Centralvenous access devices in treatment of patients with malignant tumors: venous port, central venous catheter and Hickman catheter. Cost-benefit analysis based on a critical review of the literature, personal experiences with 135 port implantations and patient attitude. *Chirurg*. 1995;66(3):202-207.
16. Nace CS, Ingle RJ. Central venous catheter "pinch-off" and fracture: a review of two under-recognized complications. *Oncol Nurs Forum*. 1993;20(8):1227-1236.
17. Xu L, Qin W, Zheng W, Sun X. Ultrasound-guided totally implantable venous access ports via the right innominate vein: a new approach for patients with breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2019;25;17(1):196.
18. Feo CF, Ginesu GC, Bellini A, Cherchi G, Scanu AM, Cossu ML, et al. Cost and morbidity analysis of chest port insertion in adults: Outpatient clinic versus operating room placement. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;25;21:81-84.

Relation of High Sensitive Troponin-I and C-reactive Protein to Mortality in Patients with COVID-19

Yüksek Sensitif Troponin-I ve C-Reaktif Protein ile COVID-19 Hastalarındaki Mortalite Arasındaki İlişki

Mahmut Akpek

Department of Cardiology, Parkhayat Kutahya Hospital, Kutahya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mahmut Akpek

Parkhayat Kutahya Hospital, Department of Cardiology, Kutahya, TURKEY

T: +90 274 202 02 02 E-mail : mahmutakpek@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 10.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 16.02.2022

Orcid :

Mahmut Akpek <https://orcid.org/0000-0002-2867-4993>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):85-91) DOI: 10.31832/smj.950632

Abstract

Objective	The aim of the present study is to investigate whether the high sensitive troponin-I (HsTrop-I) and C-reactive protein (CRP) level that measured on admission is an independent predictor of mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).
Materials and Methods	In this retrospective, cross-sectional and descriptive study, a total of 175 consecutive patients with confirmed COVID-19 cases were screened from November 01, 2020 to January 31, 2021. Finally, 137 eligible patients were enrolled in the study. Data of patients were recorded from the electronic medical records and National health data registry.
Results	Mean age of study population was 49.7 ± 14.8 year and 88 (64.2%) patients were female. A HsTrop-I level ≥ 21.6 pg/ml measured on admission had a 86% sensitivity and 88% specificity in predicting mortality. The CRP level ≥ 80.8 mg/l on admission predicted mortality with 86% sensitivity and 95% specificity in patients with COVID-19. In the multivariate analyzes, HsTrop-I (odds ratio (OR) 1.124, 95% confidence interval (CI) 1.025–1.232; $p=0.013$) and CRP (OR 1.060, 95% CI 1.021–1.100; $p=0.002$) on admission were independent predictors of mortality in patients with COVID-19.
Conclusion	HsTrop-I and CRP levels on admission which are easily measurable laboratory data were independent predictors of mortality in patients with COVID-19. Therefore, HsTrop-I and CRP levels could help to physicians for earlier triage of the patients that potentially worsening and may lead to provide the effective use of health resources.
Keywords	Coronavirus; High sensitive troponin-I; Mortality

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, başvuru sırasında ölçülen yüksek sensitif troponin-I (YsTrop-I) ve C-reaktif proteinin (CRP) düzeylerinin Koronavirüs 2019 hastalığına (COVID-19) bağlı ölüm ile bağımsız ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.
Gereç ve Yöntem	Retrospektif ve kesitsel tipte tanımlayıcı olarak tasarlanan bu çalışma için, 01 Kasım 2020 ile 31 Ocak 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı konulmuş toplam 175 hasta tarandı. Sonuç olarak, 137 uygun hasta çalışmaya dâhil edildi. Hasta verileri hastanenin elektronik kayıtlarından ve ulusal sağlık bilgi bankasından kaydedildi.
Bulgular	Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 49.7 ± 14.8 yıl ve 88 (%64.2) hasta kadındı. COVID-19 hastalarında başvuru anında ölçülen YsTrop-I değerinin ≥ 21.6 pg/ml olması mortaliteyi %86 duyarlılık ile %88 özgüllük ile öngörme gücüne sahipti. Başvuru anında ölçülen CRP değerinin ≥ 80.8 mg/l olması mortaliteyi %86 duyarlılık ve %95 özgüllük ile öngörme gücüne sahipti. Çoklu analizde; başvuru anında ölçülen YsTrop-I (Risk oranı (RO) 1.124, %95 Güven aralığı (GA) 1.025–1.232; $p=0.013$) ve CRP (RO 1.060, %95 GA 1.021–1.100; $p=0.002$) COVID-19 hastalarında mortalitenin bağımsız öngördürücüleriydi.
Sonuç	Başvuru anında kolaylıkla ölçülebilen YsTrop-I ve CRP değerleri COVID-19 hastalığına bağlı mortalitenin bağımsız öngördürücüsüdür. Dolayısıyla, YsTrop-I ve CRP, kötüleşebilme potansiyeline sahip hastaların erken tespit edilmesinde ve sağlık kaynaklarının daha verimli kullanılmasında doktorlara yardımcı olabilir.
Anahtar Kelimeler	Koronavirüs; Yüksek sensitif troponin-I; Mortalite

INTRODUCTION

From December 2019, the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak has become a major challenge for public health. COVID-19 is caused by a novel coronavirus known as severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The number of new cases continues to increase and more than two million people died due to COVID 19 pandemic to date.¹⁻³ Data from studies and clinical experiences around the world have focused on efforts to determine the better treatment protocol and reduce the mortality due to COVID-19. Several studies showed that numerous biomarkers, such as C-reactive protein, D-dimer, leukocyte, procalcitonin, interleukin 10 and interleukin 6 increase with the initiation and the progression of the COVID-19.⁴⁻⁶ In a recent study, Zhang et al. showed that D-dimer level on admission greater than 2.0µg/mL is a predictor of the in-hospital mortality of COVID-19.⁴ Imam et al. suggested that advanced age and increasing number of co-morbidities including hypertension and chronic kidney disease are independent predictors of in-hospital mortality for COVID-19 patients.⁷ On the other hand, during the outbreak, high volume of new COVID-19 cases presenting to hospitals above their capacities requires effective risk stratification. New independent predictors of disease severity and the mortality of COVID-19 should be investigated in order to make earlier triage and to help clinicians for effective treatment management. For this purpose, the present study aimed to investigate the prognostic role of high sensitive Troponin-I (HsTrop-I) and CRP levels measured on admission in COVID-19 related mortality.

MATERIALS and METHODS

The present study is a single-center, cross-sectional, descriptive and has a retrospective design. A total of 175 consecutive patients with confirmed COVID-19 from November 01, 2020 to January 31, 2021 were screened. The patients under the age of 18, with systemic inflammatory disease history, previous kidney and liver failure history, with coronary artery disease history and with missing data were excluded. Finally, 137 eligible patients were enrolled

in to the study (Figure 1).

The confirmed diagnosis of COVID-19 was defined as the detection the presence of ribonucleic acid on the nasopharyngeal and oropharyngeal swab of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 by reverse transcriptase polymerase chain reaction in the Public Health Microbiology Laboratory of the Ministry of Health according to World Health Organization guidance.⁸ Nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples were collected at the time of admission to the COVID-19 outpatient unit.

The demographics, comorbidities, initial routine laboratory results, treatment protocol and outcome data of patients were recorded from the electronic medical records of Parkhayat Kutahya hospital and National health data registry (e-Nabız®). In all patients, antecubital venous blood samples for routine laboratory analysis were drawn upon admission. Complete blood count, CRP, HsTrop-I, creatinine, D-dimer, ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were measured in central laboratories of Parkhayat Kutahya hospital.

Complete blood count was measured with ELite 580 advanced hematology analyzer (Erba, Czech Republic). C-reactive protein, lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), creatinine, were measured by Beckman Coulter AU 640 (Japan) analyzer. Ferritin and HsTrop-I were measured by Beckman Coulter DXI 800 (Japan) analyzer. D-dimer was determined with the Getein 1600 immunofluorescence quantitative analyzes (China).

Decision and the management of the treatment protocol was left to the discretion of pandemic team consisting of infection disease, radiology, chest disease, anesthesiology, cardiology and internal medicine specialized medical doctors and pharmacist in the light of updated guideline by the Turkish Ministry of Health. Steroid therapy was defi-

ned as up to 100 mg methylprednisolone or 8 mg dexamethasone administration. High dose of steroid therapy was defined as more than 250 mg methylprednisolone administration for up to 5 days. The present study was approved by the Kutahya Health Science University ethics committee (Date: 06.04.2021, Number: E-41997688-050.99-8877). Continuous variables were tested for normal distribution by the Kolmogorov-Smirnov test. The variables are expressed as means \pm standard deviation or median (interquartile range). The Receiver Operating Characteristics (ROC) curve was used to demonstrate the sensitivity and specificity of CRP and HsTrop-I their respective, optimal cut-off value for predicting mortality in patients with COVID-19. The effects of different variables on mortality due to COVID-19 were calculated in univariate logistic regression analysis for each. The variables for which the unadjusted P value was <0.10 were identified as potential risk markers. Therefore, age, CRP, HsTrop-I, ferritin, LDH and white blood cell count (WBC) were included in the full model. We reduced the model by using backward elimination multivariate logistic regression analyses with backward selection. All statistical analyses were performed using the SPSS statistical package for Windows version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). P value <0.05 was considered as significant and confidence interval (CI) was 95%.

RESULTS

There were 137 confirmed COVID-19 patients (mean age 49.7 ± 14.8) in the present study. The 88 patients (64.2%) were female. Baseline characteristics are shown in Table 1. In the laboratory status on admission, the hemoglobin level was 13.5 ± 1.8 gr/dL, white blood cell count was $5.45 \cdot 10^3$ /uL (4.05 - 6.08) and lymphocyte count was $1.51 \pm 0.56 \cdot 10^3$ /uL. Serum level of CRP was 5.30 (2.06 – 18.35) mg/L, HsTrop-I was 17.90 (17.10 – 19.25) pg/ml and D-dimer was 170 ng/ml (104.7 – 463.0) on admission. Serum levels of other biochemical parameters were shown in Table 1. Greater proportion of patients was on favipiravir (83.2%) chloroquine/hydroxychloroquine treatment (70.8%), while only 44 patients were on azithromycin treatment (32.1%).

Steroid therapy required in only 17 patients (12.4%) and 62 patients (45.3%) were on low molecular weight heparin treatment. High dose of steroid and tocilizumab were administered for only 3 (2.2%) and 6 (4.4%) patients in intensive care unit, respectively. With respect to previous comorbidities, 27 of patients had hypertension (19.7%), 18 of patients had diabetes mellitus (13.1%) and 9 of patients had chronic obstructive pulmonary disease (6.6%).

Table 1. Baseline characteristics

	n = 137
Age, year	49.7 \pm 14.8
Female, n (%)	88 (64.2%)
Outpatient follow-up/Hospitalization, n (%)	109 (79.6%) / 28 (20.4%)
Hospital stay, day	8.5 \pm 3.7
Mortality, n (%)	7 (5.1%)
Laboratory findings	
Hemoglobin, gr/dL	13.5 \pm 1.8
White blood cell, 10^3 /uL	5.45 (4.05 – 6.08)
Lymphocyte, 10^3 /uL	1.51 \pm 0.56
C-reactive protein, mg/l	5.30 (2.06 – 18.35)
High sensitive troponin-I, pg/ml	17.90 (17.10 – 19.25)
D-Dimer, ng/ml	170.0 (104.7 – 463.0)
Ferritin, ng/ml	50.0 (25.4 – 120.9)
Lactate dehydrogenase, U/L	159.0 (120.0 – 204.0)
Creatinine, mg/dL	0.93 (0.80 – 1.10)
Alanine aminotransferase, U/L	21.0 (15.0 – 39.0)
Aspartate aminotransferase, U/L	26.0 (21.0 – 36.0)
Medications	
Favipiravir, n (%)	114 (83.2%)
Chloroquine/hydroxychloroquine, n (%)	97 (70.8%)
Azithromycin, n (%)	44 (32.1%)
Anti-coagulant use, n (%)	62 (45.3%)
Steroid, n (%)	17 (12.4%)
High dose of steroid, n (%)	3 (2.2%)
Tocilizumab, n (%)	6 (4.4%)
Previous medical history	
Hypertension, n (%)	27 (19.7%)
Diabetes Mellitus, n (%)	18 (13.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	9 (6.6%)

The ROC curves of HsTrop-I and CRP for predicting mortality are shown in Figure 2. A HsTrop-I level ≥ 21.6 pg/ml measured on admission had a 86% sensitivity and 88%

specificity in predicting mortality ($p < 0.001$). The CRP level ≥ 80.8 mg/l on admission predicted mortality with 86% sensitivity and 95% specificity in patients with COVID-19 ($p < 0.001$).

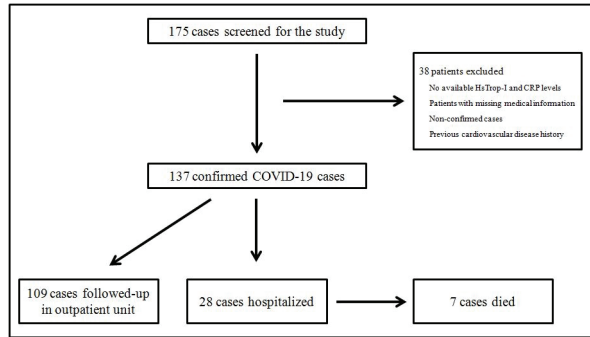


Figure 1. Study diagram

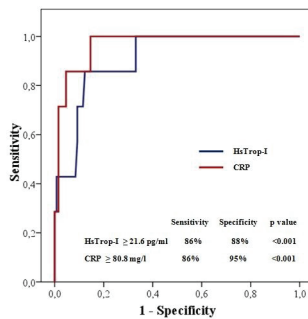


Figure 2. The receiver-operating characteristic curve of high sensitive troponin for predicting mortality in patients with COVID-19.

In the baseline characteristics and laboratory findings on admission of the patients; some of variables that can be effective on mortality were seen in some of patients. So, the effects of multiple variables on the mortality analyzed with univariate and multivariate logistic regression analyses (Table 2 and Table 3, respectively). The variables for which the unadjusted p value was < 0.10 in univariate analysis were identified as potential risk markers for mortality and included in the full model for the evaluation of independency. Age, CRP, HsTrop-I, ferritin, LDH, WBC count and previous chronic obstructive pulmonary disease history were analyzed with multivariate logistic regression model. After multivariable adjustment, HsTrop-I (odds ratio (OR)

1.124, 95% confidence interval (CI) 1.025–1.232; $p = 0.013$) and CRP (OR 1.060, 95% CI 1.021–1.100; $p = 0.002$) on admission were still independent predictors of mortality in patients with COVID-19 (Table 3).

Table 2. Univariate logistic regression analysis on the risk factors associated with mortality in COVID-19 patients

	Odds ratio	95% Confidence interval	p value
Age	1.140	1.055 - 1.233	0.001
Female	2.519	0.240 - 11.747	0.240
C-reactive protein	1.050	1.025 - 1.075	< 0.001
D-Dimer	1.000	1.000 - 1.001	0.183
High sensitive troponin-I	1.102	1.047 - 1.159	< 0.001
Ferritin	1.002	1.000 - 1.004	0.030
Lactate dehydrogenase	1.010	1.002 - 1.012	0.010
Hemoglobin	0.770	0.496 - 1.194	0.242
White blood cell	1.521	1.168 - 1.980	0.002
Lymphocyte	0.705	0.167 - 2.975	0.634
Hypertension	1.680	0.308 - 9.167	0.549
Diabetes Mellitus	0.001	0.001 - 1.000	0.998
Chronic obstructive pulmonary disease	7.029	1.153 - 42.864	0.035

Table 3. Multivariate logistic regression analysis on the risk factors associated with mortality in COVID-19 patients

	Odds ratio	95% Confidence interval	p value
Age	1.062	0.939 - 1.202	0.336
C-reactive protein	1.060	1.021 - 1.100	0.002
High sensitive troponin-I	1.124	1.025 - 1.232	0.013
Ferritin	1.000	0.991 - 1.008	0.925
Lactate dehydrogenase	0.991	0.980 - 1.002	0.097
White blood cell	1.054	0.722 - 1.539	0.785
Chronic obstructive pulmonary disease	1.560	0.022 - 108.918	0.837

DISCUSSION

As of March 2021, there have been more than 110,000,000 confirmed cases of COVID-19 globally, including 2,527,891 deaths, reported by World Health Organization (WHO).¹ Up to present, it has not been defined disease-specific treatment, yet. However, some vaccines have been approved for use authorization. Confirmed mutant

viruses showed that the storm has not started to subside yet. With the COVID-19 outbreak, very high volume of patients had to admit to hospital in a short time. It is overwhelms for the health professionals and hospital capabilities. In addition, critical care support effectiveness for severe disease may decrease. Since the pandemic started, published data focused on to determine the optimal treatment protocol to reduce the mortality rate in COVID-19. Recent studies also focused on the determination of independent predictors of mortality in patients with COVID-19 for the risk stratification. For this purpose, the present study was designed to evaluate the independent relation of HsTrop-I and CRP levels on admission with mortality in COVID-19 patients.

Inflammatory process is a well established issue in COVID-19. Various studies that published during the outbreak showed the independent relation of CRP with the mortality in patients with COVID-19.^{5,6,9,10} The present study confirmed the previous studies and showed that CRP level on admission is independently associated with mortality in COVID-19. With the growing understanding the relation of SARS-CoV-2 and cardiovascular system, studies focused on the myocardial involvement in patients with COVID-19.¹¹⁻¹³ Recently, Shah et al. conducted a study to test the prognostic value of troponin-I to predict the worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19.¹¹ However, they did not test the relation of numerical value of troponin-I level with the outcomes. They tested the relation of presence of cardiac injury as a categorical variable according to the highest values of cTnI for the analysis during hospitalization. The patients with the previous cardiovascular disease history were also enrolled in to the study. Therefore, it seems that the study population consisted from high risk COVID-19 patients. In the present study, patients with previous cardiovascular disease history were excluded. Study population was consisted from unselected consecutive patients. Therefore the results of our study reflect the real world scenario. In another study that conducted by Shi et al., cardiac injury was seen in the 19.7% of pa-

tients with COVID-19.¹² They enrolled 416 patients in to the study and they divided the study population into two groups whether the presence of cardiac injury (defined as the higher levels of HsTrop-I than the 99th percentile upper reference limit) or not. They demonstrated that the presence of cardiac injury is independently associated with the mortality in patients with COVID-19. In the present study, patients were not categorized according to reference limit of HsTrop-I levels. HsTrop-I levels itself on admission, as a continuous variable, independently associated with mortality in patients with COVID-19.

Cardiac involvement is a certain issue in COVID-19, but the exact mechanism of action is still controversial.^{12,14,15} Studies suggest that several mechanisms are responsible for the cardiac involvement in COVID-19. One possible mechanism is the direct effect of the SARS-CoV-2. The angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors that are also the entry receptor of SARS-CoV-2 are highly expressed in the heart.^{14,15} Therefore, it is rationale to suggest that the cardiac injury and the increase of troponin-I levels in COVID-19 may result from the direct effects of the virus itself via causing infectious myocarditis.^{15,18} In a case report, doctor Alhogbani demonstrated that Middle east respiratory syndrome coronavirus causes acute myocarditis.¹⁹ Second, the hypercoagulation state due to pro-inflammatory response and hypoxia may lead the occlusive micro-thrombus formations in coronary arteries in patients with COVID-19. Third, as seen in type 2 myocardial infarction, increased oxygen demand or decreased oxygen supply may lead to myocardial injury in COVID-19 patients.²⁰ As stated before, the exact mechanism of myocardial injury is not fully elucidated yet. It can be speculate that the direct effect of SARS-CoV-2 infection in myocardium can be responsible for cardiac involvement in the early phase of COVID-19, while microthrombus formation that the results of prothrombotic system activation and type 2 myocardial infarction can be responsible for cardiac involvement in the late phase of COVID-19. Therefore, it is clearly known that further evidence need to clarify the

exact mechanism of the myocardial injury in patients with COVID-19. Number: E-41997688-050.99-8877).

The main limitation of the present study is the retrospective fashion. Because of high infectivity of SARS-CoV-2 and logistical limitations, procedures like echocardiography and electrocardiography were avoided when they did not contribute to treatment protocol. The detailed immunologic evaluation with the cytokine levels could provide a better understand of the mechanism of cardiac involvement in COVID-19. The other limitation of the present study was being a single-center experience and represents a small number of patients. However, our study population contains homogeneous unselected COVID-19 patients, therefore mirroring the real world scenario.

In conclusion; it was demonstrated that HsTrop-I and CRP levels on admission are independent predictors of mortality in patients with COVID-19. Accordingly, HsTrop-I and CRP levels which are easily measurable laboratory data can be used as a prognostic factor. The clinical implication of the present study is that HsTrop-I and CRP levels on admission could help to physicians for the risk stratification to determine and manage the treatment protocol. The risk stratification could also lead to earlier triage of the potentially worsen patients and the effective use of health resources. Further prospective studies should be planned in order to clarify the exact mechanism of cardiac injury and to confirm the relation of HsTrop-I and mortality in patients with COVID-19.

Financial Support: This research received no specific grant from any funding agency, commercial, or not for profit sectors.

Conflicts of Interest

None.

The present study was approved by the Kutahya Health Science University ethics committee (Date: 06.04.2021,

References

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Dashboard [Internet]. Available at: <https://covid19.who.int/> (Last accessed March 03, 2021).
2. Dervisoglu P, Elmas B, Ozdemir O, Orhan MF. Evaluation of Electrocardiographic Changes and Laboratory Parameters in Pediatric COVID-19. *Sakarya Med J* 2020;4:541-8
3. Cekic D, Senocak D, Issever K, Cekic S, Yaylaci S, Karabay O, et al. Is Hba1c and Lipid Profile A Predictor Of Determining Intensive Care Need and Mortality In Diabetic Covid-19 Patients? *Sakarya Med J* 2021;2:293-8.
4. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1324-9.
5. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol* 2020;189:428-37.
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762-8.
7. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med* 2020;288:469-76.
8. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. 2020.
9. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Franci A, Fulceri G., et al. Cardiac Involvement in COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Cardiol* 2020;132:147-9.
10. Katar M, Beyhan M, Demir O. Could Eosinophil Cationic Protein Be A Useful Biomarker In The Diagnosis Of Covid-19? *Sakarya Med J* 2021;2:328-336.
11. Shah P, Doshi R, Chenna A, Owens R, Cobb A, Ivey H, et al. Prognostic Value of Elevated Cardiac Troponin I in Hospitalized Covid-19 Patients. *Am J Cardiol* 2020;135:150-3.
12. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10.
13. Pareek M, Singh A, Vadlamani L, Eder M, Pacor J, Park J, et al. Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry). *Am J Cardiol* 2021 Feb 1:S0002-9149(21)00100-4.
14. Malik P, Patel U, Patel NH, Somi S, Singh J. Elevated cardiac troponin I as a predictor of outcomes in COVID-19 hospitalizations: a meta-analysis. *Infez Med* 2020;28:500-6.
15. Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg* 2020;35:1302-5.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.
17. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14:185-92.
18. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res* 2016;118:496-514.
19. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
20. Barman HA, Atici A, Sahin I, Alici G, Aktas Tekin E, Baycan ÖF, et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2020 Jun 19:10.1097/MCA.0000000000000914.

Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Gebelerde Serum YKL-40 Düzeyi

Serum YKL-40 Level in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus

Nevin Tüten¹, Koray Gök², Mine Kucur³, Abdullah Serdar Açıkgoz⁴,
Mahmut Öncül⁴, Abdullah Tüten⁴

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı

⁴ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nevin Tüten

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

T: +90 535 897 29 52

E-mail : drnevinyilmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 16.08.2021

Orcid :

Nevin Tüten <https://orcid.org/0000-0001-8609-4770>

Koray Gök <https://orcid.org/0000-0002-7420-1484>

Mine Kucur <https://orcid.org/0000-0002-6579-1996>

Abdullah Serdar Açıkgoz <https://orcid.org/0000-0001-9355-7753>

Mahmut Öncül <https://orcid.org/0000-0002-9634-3651>

Abdullah Tüten <https://orcid.org/0000-0002-8495-6426>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):92-97) DOI: 10.31832/smj.948949

Öz

Amaç	GDM'li (Gestasyonel Diyabetes Mellitus) ve sağlıklı gebelerde anne serumunda YKL-40 düzeyini ölçerek bu gebelerdeki insülin direnci üzerindeki rolünü açıklığa kavuşturmak.
Yöntem ve Gereçler	Haziran 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında 40 GDM ve 40 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Gebelere ait demografik ve klinik parametreler hasta dosyalarından alındı. Bu gebelerde açlık glukoz, HbA1c, açlık insülin ve YKL-40 düzeyi ölçüldü. HOMA-IR değeri hesaplandı. GDM'li ve sağlıklı gebelerdeki parametreler karşılaştırıldı. Serum YKL-40 düzeyinin insülin direnci parametreleriyle ilişkisi araştırıldı.
Bulgular	GDM'li ve sağlıklı gebeler arasında yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, lökosit sayısı ve açlık glukoz düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (tümü için $p > 0,05$). GDM'li gebelerin sağlıklı term gebelere göre VKİ, HbA1c, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ve YKL-40 düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı (sırasıyla, $31,8 \pm 4,3$, $28,1 \pm 2,4$, $p:0,001$; $5,86 \pm 1,85$, $5,11 \pm 0,25$, $p:0,001$; $12,74 \pm 6,52$, $7,44 \pm 2,12$, $p:0,001$; $3,12 \pm 1,94$, $1,81 \pm 0,48$, $p:0,001$; $82,9 \pm 11,4$, $56,5 \pm 9,2$, $p:0,001$). Serum YKL-40 düzeyi VKİ, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR değeri ile pozitif korele saptandı (sırasıyla, $r:0,507$, $p:0,001$; $r:0,556$, $p:0,001$; $r:0,379$, $p:0,009$).
Sonuç	GDM'li gebelerde serum YKL-40 düzeyinin arttığı ve bu düzeyin insülin direnci parametreleriyle pozitif korele olduğu tespit edilmiştir.
Anahtar Kelimeler	GDM; insülin direnci; HOMA-IR; YKL-40

Abstract

Introduction	To clarify its role on insulin resistance in pregnant women with GDM and by measuring the level of YKL-40 in maternal serum.
Materials and Methods	Between June 2012 and June 2013, 40 GDM and 40 healthy pregnant women were included in the study. Demographic and clinical parameters of pregnant women were obtained from patient files. Fasting glucose, HbA1c, fasting insulin and YKL-40 levels were measured in these pregnant women. The HOMA-IR value was calculated. The parameters of GDM and healthy pregnant women were compared. The relationship between serum YKL-40 level and insulin resistance parameters was investigated.
Results	There was no statistical difference between GDM and healthy pregnant women in terms of age, systolic and diastolic blood pressure, gestational week, birth weight, leukocyte count and fasting glucose level ($p > 0.05$ for all). BMI, HbA1c, fasting insulin level, HOMA-IR value and YKL-40 level were found to be statistically significantly higher in pregnant women with GDM compared to healthy pregnant women ($31,8 \pm 4,3$, $28,1 \pm 2,4$, $p:0,001$; $5,86 \pm 1,85$, $5,11 \pm 0,25$, $p:0,001$; $12,74 \pm 6,52$, $7,44 \pm 2,12$, $p:0,001$; $3,12 \pm 1,94$, $1,81 \pm 0,48$, $p:0,001$; $82,9 \pm 11,4$, $56,5 \pm 9,2$, $p:0,001$, respectively). Serum YKL-40 level was positively correlated with BMI, HbA1c, fasting insulin and HOMA-IR value ($r:0,507$, $p:0,001$; $r:0,556$, $p:0,001$; $r:0,379$, $p:0,009$, respectively).
Conclusion	It was determined that serum YKL-40 level increased in pregnant women with GDM and this level was positively correlated with insulin resistance parameters.
Keywords	GDM; insulin resistance; HOMA-IR; YKL-40

GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan veya ilk kez fark edilen glukoz intoleransdır ve çoğunlukla doğumdan sonra geriler.¹ Anne ve bebekte doğum komplikasyonları ve uzun dönemde tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) gelişimi açısından risk oluşturur.² İnsülin direnci, obezite ve tip 2 DM gelişimiyle ilişkili düşük dereceli inflamasyonun GDM'li gebelerde de olduğu saptanmıştır.³⁻⁵

YKL-40, nötrofiller, makrofajlar ve damar düz kas hücreleri dahil birçok hücre tarafından salgılanan, 40 kDa ağırlığında bir glikoproteindir.^{6,7} Akut ve kronik inflamasyonla karakterize birçok hastalıkta dolaşımında YKL-40 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir.⁸⁻¹⁰ On iki çalışmayla yapılan bir derlemeye göre serum YKL-40 düzeyi Tip 2 DM'li hastalarda yüksek saptanmıştır.¹¹ Ayrıca, YKL-40 tip 2 DM'deki metabolik ve inflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak tanımlanmıştır.¹² Tip 2 DM'nin aksine GDM'li gebelerde serum YKL-40 düzeyini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir.¹³⁻¹⁷

Bu çalışmada, GDM'li ve sağlıklı gebelerde anne serumunda YKL-40 düzeyini ölçerek bu gebelerdeki durumunu açıklığa kavuşturmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu vaka-kontrol çalışması Haziran 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:14.05.2012, Sayı:13419). 40 sağlıklı ve 40 GDM'li gebe çalışmaya dahil edildi. Bütün kadınlardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: herhangi bir gebelik komplikasyonu olmayan sağlıklı gebeler (kontrol grubu) ve GDM'li gebeler (çalışma grubu) olarak, çalışma hariçi tutulma kriterleri: sigara içme, kronik hastalık öyküsü (örn. epilepsi, böbrek yetmezliği ve kalp hastalığı gibi),

karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı (insülin, kortizon gibi), fetal anomalili bebek öyküsü, doğum eylemindeki gebeler ve preeklampsi olarak belirlendi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri şu formülle hesaplandı: ağırlık (kg)/boy (m²).

Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplandı ve on ikinci gebelik haftasına kadar yapılmış olan ultrasonografideki baş popo mesafesiyle (BPM) doğrulandı.

Bütün gebelere 24. ve 28. gebelik haftaları arası 50 gram glukoz yükleme testi ile GDM taraması yapıldı. 1 saatlik test sonucu 140 mg/dl'ye (7,8 mmol/l) eşit veya bu değeri geçen hastalara 100 gram oral glukoz tolerans testi önerildi. 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları Carpenter-Coustan kriterlerine göre değerlendirildi.¹⁸ En az iki anormal değerle karşılaşıldığında GDM tanısı koyuldu: açlık, ≥ 95 mg/dl (5,3 mmol/l); 1 saat, ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l); 2 saat, ≥ 155 mg/dl (8,6 mmol/l); 3 saat, ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l). GDM'li gebelerin 28'inin glisemik kontrolü sadece diyetle, 12'sinin diyetle ek olarak kullanılan insülinle sağlandı.

Asgari 8 saat açlığı bulunan term gebelerden 10 ml brakial venöz kan alındı. Yarım saat içinde 5.000 devir/dk ile 10 dakika numune santrifüj edildi. Ayrılan serum işlem yapılına kadar -80 °C'de saklandı.

Açlık serum glukoz düzeyi heksokinaz yöntemiyle ölçüldü. Glukoz tahlili için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %0,9 ve %1,8 idi. Serum glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi katyon değişim kromatografisi ile ölçüldü. HbA1c testi için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %0,78 ve %0,65 idi. Serum insülin düzeyi ticari bir kit (DSL-1600, ABD) kullanılarak radioimmunoassay yöntemiyle ölçüldü. İnsülin testi için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %1,9 ve %2,8 idi. İnsülin direnci, aşağıdaki formüle göre hesaplandı. HOMA-IR = [açlık glukozu (mmol/l) × açlık

insülini ($\mu\text{U/ml}$) /22,5.19 Serum YKL-40 düzeyi, ticari bir ELİSA kitiyle (Quidel, Santa Clara, CA) ölçüldü. Tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik sırasıyla %3,6 ve %5,3 idi. Testin duyarlılığı 20 ng/ml idi.

İstatistiksel analizde SPSS version 20.0 (Chicago, IL) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında İndependent Student t testi, göstermeyenlerde Mann-Whitney -U testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. Değişkenler, ortalama \pm standart sapma (SD) ya da n/N, % ile ifade edildi. YKL-40 ile diğer parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmede Pearson correlation testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan gebelerin demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterildi. GDM'li ve sağlıklı gebeler arasında yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, lökosit sayısı ve açlık glukoz düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (tümü için $p > 0,05$). GDM'li gebelerin VKİ, HbA1c, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ve YKL-40 düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı (sırasıyla, $31,8 \pm 4,3$, $28,1 \pm 2,4$, $p:0,001$; $5,86 \pm 1,85$, $5,11 \pm 0,25$, $p:0,001$; $12,74 \pm 6,52$, $7,44 \pm 2,12$, $p:0,001$, $3,12 \pm 1,94$, $1,81 \pm 0,48$, $p:0,001$) (Şekil 1). Serum YKL-40 düzeyi VKİ, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR değeri ile pozitif korele saptandı (sırasıyla, $r:0,507$, $p:0,001$; $r:0,668$, $p:0,001$; $r:0,556$, $p:0,001$; $r:0,379$, $p:0,009$) (Tablo 2)

Tablo 1: GDM'li ve Sağlıklı Gebelerin Demografik, Klinik ve Laboratuvar Sonuçları

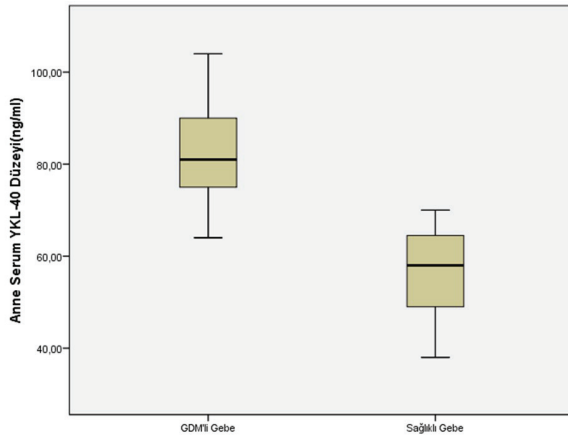
Değişkenler	GDM'li Gebe (n:40)	Sağlıklı Gebe (n:40)	p
Yaş (yıl, ort \pm ss)	34,2 \pm 3,15	33,7 \pm 4,35	AD
VKİ (kg/m ² ort \pm ss)	31,8 \pm 4,3	28,1 \pm 2,4	0,001*
SKB (mmHg)	118 \pm 14,0	115 \pm 12,1	AD
DKB (mmHg)	71,5 \pm 8,9	70,2 \pm 7,4	AD
Doğum haftası (ort \pm ss)	38,4 \pm 2,7	38,8 \pm 1,1	AD
Doğum ağırlığı (gr, ort \pm ss)	3354 \pm 655	3248 \pm 536	AD
Lökosit (n/ μl ,ort \pm ss)	13760 \pm 2789	13210 \pm 2620	AD
Açlık glukoz (mg/dl, ort \pm ss)	92,4 \pm 21,8	88,8 \pm 12,1	AD
HbA1c (% , ort \pm ss,)	5,86 \pm 1,85	5,11 \pm 0,25	0,001*
Açlık insülin (mU/l, ort \pm ss)	12,74 \pm 6,52	7,44 \pm 2,12	0,001*
HOMA-IR (ort \pm ss)	3,12 \pm 1,94	1,81 \pm 0,48	0,001*
YKL-40 (ng/ml, ort \pm ss)	82,9 \pm 11,4	56,5 \pm 9,2	0,001*

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, HbA1C: Glikolize hemogloblin düzeyi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, * $p < 0,05$: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı Değil

Tablo 2: Anne Serum YKL-40 Düzeyinin Çeşitli Parametrelerle Korelasyonu

Değişkenler	YKL-40	
	r	p
Yaş	-0,173	AD
VKİ	0,507	0,001 *
Doğum haftası	0,072	AD
Doğum ağırlığı	0,087	AD
Lökosit	0,106	AD
Açlık glukoz	-0,034	AD
HbA1c	0,668	0,001 *
Insulin	0,556	0,001 *
HOMA-IR	0,379	0,009 *

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HbA1C: Glikolize hemoglobin düzeyi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, *p<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı Değil



Şekil 1: GDM'li (Gestasyonel Diyabetes Mellitus) ve Sağlıklı Gebelerde Serum YKL-40 Düzeyi

TARTIŞMA

Bu çalışmada, düşük dereceli inflamasyonun olduğu GDM'li gebelerde lökosit düzeyi sağlıklı gebelerle benzer olmasına rağmen serum YKL-40 düzeyi belirgin olarak yüksek saptandı. GDM patofizyolojisinde yer alan insülin direnciyle uyumlu şekilde açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri yüksek saptandı. GDM'li gebelerde sağlıklı gebelere göre açlık glukoz düzeyi benzer olsa da uzun süreli glisemik kontrolü gösteren HbA1c düzeyi belirgin ola-

rak yüksek saptandı. Ayrıca, anne serumu YKL-40 düzeyi, azalan sırayla HbA1c, açlık insülin, VKİ ve HOMA-IR değeriyle pozitif olarak korele saptandı.

Deng Y ve ark.nın yaptıkları bir derlemede astım, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, psöriazis, ateroskleroz, kolorektal kanser, küçük hücreli akciğer kanseri ve mide kanseri gibi inflamasyonla karakterize durumlarda serum YKL-40 düzeyinin arttığı belirtilmiştir.20 Bizim çalışmamızda GDM'li gebelerdeki inflamasyonu göstermede lökosit sayısı yetersiz kalsa da serum YKL-40 düzeyi yüksekliği bunu doğrulamıştır. Bu durum YKL-40 düzeyini, yukarıdaki hastalara göre GDM'li gebelerdeki düşük dereceli inflamasyonu göstermedeki başarısından dolayı önemli kılmaktadır. Serum YKL-40 düzeyinin inflamasyonu tesbitteki etkinliğini, Gybel-Brask D ve ark.nın yaptığı çalışmada GDM'li gebelerde sağlıklı gebelere göre 12. gebelik haftası gibi erken dönemde bile serum YKL-40 düzeyi artışının gösterilmesi 16 ve Aktulay A ve ark.nın yaptığı çalışmada GDM'li gebelerde sadece serum YKL-40 düzeyi değil aynı zamanda inflamasyonla ilişkili nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) artışının gösterilmesi teyit etmektedir. Ne yazık ki bizim çalışmamızda Aktulay A ve ark.nın çalışmasındaki nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) değerlendirilmesi yapılmamıştır.

YKL-40'ın yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonu sonucu gelişen insülin direnciyle ilişkili olduğu bilinmektedir. 8 Bu durum özellikle şişmanlardaki inflamasyon ile insülin direnci arasındaki ilişkiye işaret etmesi açısından önemlidir.²¹ Gebelik insülin direnciyle karakterize bir durum olup gebenin pankreası bu direncin üstesinden gelmek için insülin salgısını artırır ve gebelikte hiperinsülinemik bir ortam oluşur. Gebelikteki insülin direnci başta insan plasental laktojen (HPL) olmak üzere; insan plasental büyüme hormonu, östrojen, progesteron, kortizol, prolaktin gibi birçok plasental hormonun insülin karşıtı etkisi sonucu ortaya çıkar.²² Yukarıdaki bilgilerin ışığında, GDM'li gebelerde hem inflamasyon hem de insülin direnciyle

ilişkili bulunan YKL-40'ın serum düzeyinin artması, VKİ ve insülin direnci parametreleriyle korele olması beklenir, ancak şimdiki kadar yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır.

Schaller G ve ark.nın yaptığı çalışmada GDM'li gebelerle sağlıklı gebeler arasında serum YKL-40 düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Ancak, bu çalışmada serum YKL-40 düzeyi VKİ ve insülin direnci parametreleri olan açlık insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ile pozitif korele bulunmuştur.¹³ Benzer korelasyonların tespit edildiği bizim çalışmamızda ise serum YKL-40 düzeyinin GDM'li gebelerde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu tesbitin mümkün olmasının muhtemel nedeni çalışmamızdaki grupların gebe sayısının daha fazla olmasıdır.

Rinnov AR ve ark. ise, serum YKL-40 düzeyinin doğumdan sonraki dönemde gebeliğin 3. trimesterine göre yüksek olduğunu ve GDM'li gebelerde hem gebeliğin 3. trimesterinde hem de doğum sonrası dönemde sağlıklı gebelere göre düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak, inflamasyonla YKL-40 arasındaki yakın ilişkiyi doğrulayan şekilde serum YKL-40 düzeyini, inflamatuvar bir sitokin olan IL-6 ile pozitif korele bulmuşlardır. Ancak, bu bulguların net bir açıklamasını yapamamışlardır.¹⁴ Bu çalışmanın bulguları, insülin direnciyle ilişkili tip 2 DM'li hasta çalışmalarından yapılan derlemedeki bu hastalardaki artmış serum YKL-40 düzeyi sonucuyla uyumsuzdur.¹¹

Li J ve ark.nın yaptığı çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde GDM'li gebelerde serum YKL-40 düzeyini sağlıklı gebelere göre yüksek tespit etmişler ve bu düzeyi HbA1c değeri, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değeriyle pozitif olarak korele saptamışlardır.¹⁶

Bu çalışmanın güçlü tarafı olarak, gruplardaki gebe sayısının yüksek olması, insülin direnci parametrelerine ek olarak inflamasyon belirteçlerinin de değerlendirilmesi sayılabilir. Zayıf tarafı olarak ise sadece term gebelere yapılması ve inflamasyonla ilgili daha nitelikli parametrele-

rin ölçülmemesi sayılabilir.

Bu çalışmada GDM'li gebelerde serum YKL-40 düzeyinin arttığı ve bu düzeyin insülin direnci parametreleriyle pozitif korele olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu gebelerdeki düşük dereceli inflamasyonu tesbitte de değerli olabileceği düşünülmüştür. Ancak, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkisini daha iyi ve doğru bir şekilde değerlendirmek için gebeliğin erken döneminden sonuna kadar daha büyük ölçekli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Jun;44(2):207-217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002. PMID: 28499531.
2. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2018 Nov;29(11):743-754. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.004. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30297319.
3. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2015 Jul;36(7):709-15. doi: 10.1016/j.placenta.2015.04.006. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25972077; PMCID: PMC4466145.
4. McElwain CJ, McCarthy FP, McCarthy CM. Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Immune Dysregulation: What We Know So Far. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 20;22(8):4261. doi: 10.3390/ijms22084261. PMID: 33923959; PMCID: PMC8073796.
5. Pan X, Jin X, Wang J, Hu Q, Dai B. Placenta inflammation is closely associated with gestational diabetes mellitus. *Am J Transl Res.* 2021 May 15;13(5):4068-4079. PMID: 34149999; PMCID: PMC8205654.
6. Volck B, Price PA, Johansen JS, Sorensen O, Benfield TL, Nielsen HJ, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110:351-360.
7. Rehli M, Niller HH, Ammon C, Langmann S, Schwarzfischer L, Andreesen R, et al. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *J Biol Chem.* 2003;278:44058-44067. doi: 10.1074/jbc.M306792200.
8. Tong X, Wang D, Liu S, Ma Y, Li Z, Tian P, et al. The YKL-40 protein is a potential biomarker for COPD: a meta-analysis and systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Jan 30;13:409-418. doi: 10.2147/COPD.S152655. PMID: 29430175; PMCID: PMC5796800.
9. Baldacci F, Lista S, Palermo G, Giorgi FS, Vergallo A, Hampel H. The neuroinflammatory biomarker YKL-40 for neurodegenerative diseases: advances in development. *Expert Rev Proteomics.* 2019 Jul;16(7):593-600. doi: 10.1080/14789450.2019.1628643. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31195846.
10. Deng Y, Li G, Chang D, Su X. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clin Chim Acta.* 2020 Dec;511:40-46. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.035. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002471.
11. Luo W, Zhang L, Sheng L, Zhang Z, Yang Z. Increased levels of YKL-40 in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):6. Published 2021 Jan 15. doi:10.1186/s13098-021-00624-9
12. Naka KK, Papanthassiou K, Bechlioulis A, Pappas K, Tigas S, Makriyiannis D, et al. Association of vascular indices with novel circulating biomarkers as prognostic factors for cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2018 Mar;53:31-37. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.12.010. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288632.
13. Schaller G, Brix JM, Placher-Sorko G, Höllerl F, Scherthaner GH, Scherthaner G. YKL-40 concentrations are not elevated in gestational diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2010 Apr;40(4):339-43. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02274.x. PMID: 20486995.
14. Rimmov AR, Rathcke CN, Bonde L, Vilsbøll T, Knop FK. Plasma YKL-40 during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *J Reprod Immunol.* 2015 Nov; 112:68-72. doi: 10.1016/j.jri.2015.06.092. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26301577.
15. Li J, Niu G, Wang H, Wang K, Huang B, Li M. Serum YKL-40 levels in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(5):412-5. doi: 10.3109/095133590.2015.1126707. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26698539.
16. Gybel-Brask D, Johansen JS, Christiansen IJ, Skibsted L, Høgdaal EV. Serum YKL-40 and gestational diabetes- an observational cohort study. *APMIS.* 2016 Sep;124(9):770-5. doi: 10.1111/apm.12573. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27457220.
17. Aktulay A, Engin-Ustun Y, Ozkan MS, et al. GESTATIONAL DIABETES MELLITUS SEEMS TO BE ASSOCIATED WITH INFLAMMATION. *Acta Clin Croat.* 2015;54(4):475-478.
18. Sert UY, Ozgu-Erdinc AS. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:231-255. doi: 10.1007/5584_2020_512. PMID: 32314318.
19. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther.* 2015 Dec;9(6):380-5. doi: 10.5582/ddt.2015.01207. PMID: 26781921.
20. Deng Y, Li G, Chang D, Su X. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clin Chim Acta.* 2020 Dec; 511:40-46. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.035. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002471.
21. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest.* 2006; 116:33-35. doi: 10.1172/JCI27280.
22. Guerrero Cervera B, Morales-Suarez-Varela M, Perales Marin A, Peraita-Costa I, Marcos Puig B, Llopis-Morales A, et al. Alterations of carbohydrate metabolism during pregnancy. Effects on the mother and new born infant. *Med Clin (Barc).* 2020 Feb 28;154(4):119-124. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.04.021. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31239079.

The Effects of Oxybutynin on Learning and Memory Functions in Passive Avoidance and Morris Water Maze Tests in Mice

Oksibutininin Farelerde Pasif Sakınma ve Morris Su Tankı Testlerinde Öğrenme ve Bellek İşlevleri Üzerine Etkileri

Mehmet Hanifi Tanyeri¹, Mehmet Emin Buyukokuroglu², Pelin Tanyeri², Aykut Ozturk², Rumeysa Keles Kaya², Şeyma Nur Basarır Bozkurt², Oguz Mutlu³

¹ Yenikent Government Hospital, Department of Urology, Sakarya/Turkey

² Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Sakarya/Turkey

³ Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kocaeli/Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Pelin Tanyeri

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Sakarya University, 54100 Sakarya-Turkey

T: +90 264 255 21 10

E-mail: pelintanyeri@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 09.11.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 21.02.2022

Orcid :

Mehmet Hanifi Tanyeri <https://orcid.org/0000-0003-2654-2724>

Mehmet Emin Büyükokuroğlu <https://orcid.org/0000-0002-1452-3879>

Pelin Tanyeri <https://orcid.org/0000-0002-2987-5834>

Aykut Öztürk <https://orcid.org/0000-0003-4515-6968>

Rümeysa Keleş Kaya <https://orcid.org/0000-0002-5554-1918>

Şeyma Nur Başarır Bozkurt <https://orcid.org/0000-0002-2986-5089>

Oguz Mutlu <https://orcid.org/0000-0003-0952-0742>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):98-106) DOI: 10.31832/smj.1021067

This study was presented as an oral presentation at the Turkish National Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Virtual Congress, 26th-28th of November, 2020.)

Abstract

Objective	Overactive bladder (OAB) constitutes the majority of childhood incontinence causes. Oxybutynin is an antimuscarinic agent frequently used for children in the treatment of OAB. This study aimed to investigate the effects of an antimuscarinic drug oxybutynin on learning and memory.
Materials and Methods	We assessed the effects of oxybutynin on learning and memory functions using the Passive Avoidance (PA) and the Morris Water Maze (MWM) Test in mice. Forty nine male inbred BALB/c ByJ mice were randomly divided into experimental groups; saline; scopolamine 0,6 mg/kg, oxybutynine 1 mg/kg, oxybutynine 2 mg/kg, oxybutynine 4 mg/kg and scopolamine 0,6 mg/kg+ oxybutynine 4 mg/kg. Each experimental group consisted of 8-9 mice in tests.
Results	Oxybutynin treatment (1 mg/kg, 2 mg/kg, and 4 mg/kg) did not show a significant difference in the retention time on the second day compared to the control and oxybutynin (4 mg/kg) significantly prolonged the retention time in scopolamine-treated mice. In the MWM Test, oxybutynin (1 mg/kg, 2 mg/kg, and 4 mg/kg) has no effect on the time spent in the target quadrant. Scopolamine (0,6 mg/kg) alone significantly reduced time spent in the target quadrant, but oxybutynin (4 mg/kg) significantly prolonged time spent in the target quadrant in scopolamine-treated mice. Also, scopolamine significantly increased the mean distance to the escape platform, while oxybutynin (4 mg/kg) significantly decreased the mean distance to the escape platform in scopolamine-treated mice.
Conclusion	In our study, oxybutynin did not affect learning and memory, but it plays a role ameliorating the learning and memory deficits. The results of this study show that the use of oxybutynin in patients with OAB does not affect learning and memory.
Keywords	oxybutynin; scopolamine; learning; memory; mice

Öz

Amaç	Aşırı aktif mesane (AAM) çocukluk çağı inkontinans nedenlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Oksibutin, AAM tedavisinde çocuklarda sıklıkla kullanılan antimuskarinik bir maddedir. Çalışmamızın amacı antimuskarinik ilaçlardan biri olan oksibutininin öğrenme ve bellek üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.
Gereç ve Yöntem	Farelerde Pasif Sakınma (PA) Testi ve Morris Su Tankı (MWM) Testini kullanarak oksibutin'in öğrenme ve hafıza üzerindeki etkilerini değerlendirdik. 49 erkek BALB/c ByJ fareler rastgele deney gruplarına ayrıldı; salin; skopolamin 0,6 mg/kg, oksibutin 1 mg/kg, oksibutin 2 mg/kg, oksibutin 4 mg/kg ve skopolamin 0,6 mg/kg+ oksibutin 4 mg/kg. Deney grupları 8-9 fareden oluşuyordu.
Bulgular	Oksibutin tedavisinin (1 mg/kg, 2 mg/kg ve 4 mg/kg) kontrole göre ikinci gün tutma süresinde önemli bir farklılık göstermezken, skopolamin uygulanmış farelerde oksibutin (4 mg/kg) retansiyon süresini önemli ölçüde uzatmıştır. MWM Testinde, oksibutin (1 mg/kg, 2 mg/kg ve 4 mg/kg) hedef kadranda geçirilen süre üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Skopolamin (0,6 mg/kg) tek başına hedef kadranda harcanan süreyi önemli ölçüde azalttı, ancak oksibutin (4 mg/kg), skopolamin ile tedavi edilen farelerde hedef kadranda geçirilen süreyi önemli ölçüde uzattı. Ayrıca, skopolamin, kaçış platformuna olan ortalama mesafeyi önemli ölçüde artırırken, oksibutin (4 mg/kg), skopolamin ile tedavi edilen farelerde kaçış platformuna olan ortalama mesafeyi önemli ölçüde azalttı.
Sonuç	Çalışmamızda oksibutin öğrenme ve belleği etkilemezken, bozulmuş öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları AAM'li hastalarda oksibutin kullanımının öğrenme ve hafızayı etkilemediğini göstermektedir.
Anahtar Kelimeler	oksibutin; skopolamin; öğrenme; bellek; fare

INTRODUCTION

The International Continence Society defines overactive bladder as the presence of “urinary urgency, usually accompanied by frequency and nocturia, with or without urgency urinary incontinence, in the absence of urinary tract infections or other obvious pathology.” The overactive bladder symptoms are urgency, frequency, nocturia, and urgency incontinence.¹ The ICS defines urinary frequency as the patient complaint of urinating too often during the daytime. Nocturia is one or more voids per night, preceded and followed by sleep. Urgency is sudden, compelling desire to pass urine that is difficult to defer. Urgency incontinence is the involuntary leakage of urine accompanied or immediately preceded by urgency.²

OAB occurs due to abnormal contractions of the bladder detrusor muscle caused by the stimulation of specific muscarinic receptors. Therefore, antimuscarinic agents such as oxybutynin, tolterodine, trospium, solifenacin, and darifenacin have long been used in the pharmacological treatment of OAB that they cause a decrease in urinary frequency and an increase in bladder capacity.³

Since contraction of the detrusor muscle and bladder emptying are primarily mediated by stimulation of muscarinic receptors by acetylcholine that anticholinergic agents such as oxybutynin and tolterodine are recommended as first-line therapy for overactive bladder.⁴

Oxybutynin is a relatively nonselective antimuscarinic agent which has been used for the management of OAB for over 30 years.^{5,6} Oxybutynin is highly metabolized by CYP3A4, which is predominantly found in the intestinal wall and liver. N-desethyl oxybutynin (DEO), one of the metabolites of oxybutynin, is thought to be related to the anticholinergic side effects of oxybutynin. Anticholinergic side effects of orally administered OXY, primarily dry mouth, may limit its efficacy.⁷ Oxybutynin has been commonly associated with adverse effects such as dry mouth, constipation, headache, dyspepsia, and dry eyes.^{8,9}

Use of medicines in an unapproved indication, age group, dose or administration route is defined as off-label drug use. Although there are negative aspects of off-label drug use, there are various positive aspects. Off-label drug use provides new opportunities for existing approved drugs and reduces the time and cost involved in drug discovery with respect to traditional drug development methods. The passive avoidance and morris water maze tests are useful for the evaluation of cognitive performance (learning and memory).¹⁰

Therefore, the goal of this study was to evaluate the effect of nonselective antimuscarinic agent oxybutynine administration on learning and memory in the passive avoidance and morris water maze tests.

MATERIALS and METHODS

Animals

Forty nine male inbred BALB/c ByJ mice (Animal Research Center, Sakarya-Turkey) aged 7 weeks upon arrival to the laboratory were used in this study. Animals (4–5 per cage) were kept in the laboratory at 21 ± 1.5 °C with 60% relative humidity under a 12 h light/dark cycle (light on at 8.00 p.m.). Tap water and food pellets were available ad libitum. All procedures involving animals were in compliance with the European Community Council Directive of 24 November 1986, and ethical approval was granted by the Sakarya University Ethics Committee (04.04.2018, Number = 12, Sakarya/Turkey).

Drugs

Oxybutynine and scopolamine were purchased from Sigma Chemicals (St Louis, Mo, USA). Drugs were dissolved in saline. Saline was used as the vehicle controls. Drugs were given intraperitoneally (i.p.) in a volume of 0.1 ml per 10 g body weight of mice. The doses are; saline; scopolamine 0,6 mg/kg, oxybutynine 1 mg/kg, oxybutynine 2 mg/kg, oxybutynine 4 mg/kg and scopolamine 0,6 mg/kg+ oxybutynine 4 mg/kg. The doses were chosen based on previous behavioural studies.^{11,12} Drugs were prepared freshly

on the day of experiment. All drugs or saline were given 30 min before the experiment. Scopolamine has frequently been used in cognition models to induce impairment and identify the potential of test compounds to reverse these impairments. Because of this, we used scopolamine.

Experimental Design

In our randomised controlled experimental study; we investigated the effects of oxybutynine on learning and memory by using passive avoidance and morris water maze in mice. Additionally, the locomotor activity was evaluated by measuring the total distance moved in the open field test.

1. Passive Avoidance (PA) test

Animals were trained in a one-trial, step-through PA apparatus to evaluate memory based on contextual fear conditioning and instrumental learning. A decrease in retention latency indicates an impairment in memory in the PA task. The apparatus consisted of a box with an illuminated part (L 7 × 12.5 × h 14 cm) and a dark part (L 24 × 12.5 × h 14 cm), both equipped with a grid floor composed of steel bars (0.3 cm diameter) spaced 0.9 cm apart. The inhibitory avoidance task consisted of two trials. On the first day of training, the mice were individually placed into the light compartment and allowed to explore the boxes. The intercompartment door was opened after a 10 second acclimation period. In the acquisition trial, each mouse was placed in the illuminated compartment, which was lit by a bright bulb (2000 lux). If the mouse stepped into the dark compartment (2/3 of the tail in the dark compartment), the door was closed by the experimenter, and an inescapable foot shock (0.3 mA/1 second) was delivered through the grid floor of the dark compartment. A cut-off time of five minutes was selected. The time taken to enter the dark compartment (training latency) was recorded. Immediately after the shock, the mouse was returned to the home cage. The retention trial started 24 hours after the end of the acquisition trial. The animals received drugs prior to retention training. Each mouse was placed in the illumi-

nated compartment as in the training trial. The door was opened after a 10 second acclimation period. The step-through latency in the retention trial (with a maximum 300 seconds cut-off time) was used as the index of retention of the learned experience. A shock was not applied during the retention trial.

Forty nine male inbred BALB/c ByJ mice were used in the study. Mice were randomly divided into experimental groups in PA test: saline; scopolamine 0,6 mg/kg, oxybutynine 1 mg/kg, oxybutynine 2 mg/kg, oxybutynine 4 mg/kg and scopolamine 0,6 mg/kg+ oxybutynine 4 mg/kg. Each experimental group consisted of 8-9 mice. All experiments were performed between 10.00 and 12:00 a.m. All drugs or saline were given 30 min before the experiment.

2. Morris Water Maze (MWM) test

The MWM comprised a circular pool (90 cm diameter) filled with water (22°C) and rendered opaque by addition of small black balls. The pool was located in a dimly lit, soundproof test room with various visual cues, including a white/ black colored poster on the wall, a halogen lamp, a camera, and the experimenter. The maze was divided into four quadrants, and three equally spaced points served as starting positions around the edge of the pool. The order of the release positions was varied systematically throughout the experiment. A circular escape platform (6 cm diameter and 12 cm high) was located in one quadrant 1 cm above the water surface during the familiarization session and 1 cm below the water surface during the other sessions. Video tracking was conducted with a video camera focused on the full diameter of the pool. Navigation parameters were analyzed using the Ethovision 8.5 video analysis system (Noldus Ethovision XT). Mice were trained in MWM five times per day (familiarization session, S1, S2, S3, and S4). One familiarization and four acquisition sessions were carried out using the MWM. During the familiarization session and acquisition phase of experiment, each mouse underwent three trials. The delay between trials was 60 seconds, and a 1-day interval was used between each sessi-

on. For each trial, the mouse was removed from the home cage and placed in the water maze at one of three randomly determined locations with its head facing the center of the water maze. After the mouse had found and climbed onto the platform, the trial was terminated and the escape latency was recorded. If the mouse did not climb onto the platform in 60 seconds, the trial was terminated, and experimenter guided the mouse to the platform; an escape latency of 60 seconds was recorded. Twenty-four hours after the final acquisition session, a “probe trial” was used to assess the spatial memory retention of the location of the hidden platform. During this trial, the platform was removed from the maze and the mouse was allowed to search the pool for 60 seconds. The percent of time spent in each quadrant was recorded.

Forty nine male inbred BALB/c ByJ mice were used in the study. Mice were randomly divided into experimental groups in MWM test: saline; scopolamine 0,6 mg/kg, oxybutynine 1 mg/kg, oxybutynine 2 mg/kg, oxybutynine 4 mg/kg and scopolamine 0,6 mg/kg+ oxybutynine 4 mg/kg. Experimental group consisted of 8 mice except saline group (n=9). All experiments were performed between 10.00 and 12:00 a.m. All drugs or saline were given 30 min before the MWM test.

3. Open field test

Since compounds altering motor activity may give false positive/negative effects in passive avoidance test and morris water maze test, spontaneous locomotor activity of mice was evaluated by monitoring the activity of the animals in an open field. The animals were placed in the center of the apparatus and behaviors were recorded for a period of 5 min using the Ethovision-XT video tracking system. The locomotor activity was evaluated by measuring the total distance moved in the apparatus and the speed of the animals.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean± S.E.M. (Standart Hata

Ortalaması) The statistical analysis was performed using one-way or two-way analysis of The statistical analysis (InStat Statistical Software Program) was performed using one-way or two-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

1. Passive Avoidance Test

There was no significant difference in first day latency among the groups. The second day latency (retention latency) significantly differed between the groups [$F(4,7,5)=19,938$ $p < 0.0001$ (Figure. 1). Scopolamine significantly shortened the second day latency compared to the saline group ($p < 0.001$). While oxybutynin (1 mg/kg, 2 mg/kg, and 4 mg/kg) did not show a significant difference in the retention time on the second day compared to the control, oxybutynin (4 mg/kg) significantly prolonged the retention time in scopolamine-treated mice ($p < 0.001$).

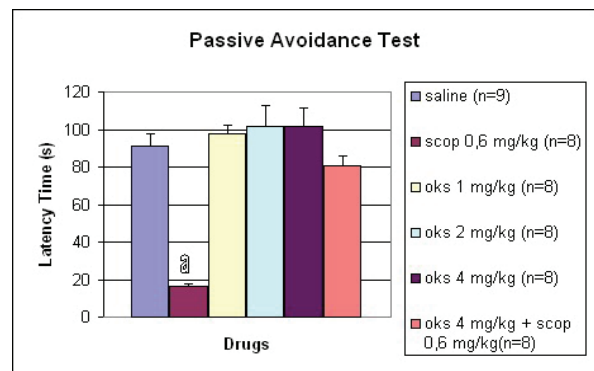


Figure 1: The latency of mice during the passive avoidance test (PAT). Data are presented as mean ± standard error of the mean (SEM). $a: p < 0.001$, compared to the saline group by ANOVA (Tukey test).

Oks; oxybutynin, scop; scopolamine. (n=8).

Table 1: The latency of mice during the passive avoidance test (PAT). Data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM). a: $p < 0.001$, compared to the saline group by ANOVA (Tukey test).

Drugs	Latency (s) Mean \pm S.E.M	No of mice	p
Saline	91.15 \pm 6.47	9	
Scop 0.6 mg/kg	16.45 \pm 1.39	8	$p < 0.001$ (saline & scop)
Oks 1 mg/kg	97.47 \pm 5.1	8	$p > 0.05$ (saline & oks 1)
Oks 2 mg/kg	101.83 \pm 11.10	8	$p > 0.05$ (saline & oks 2)
Oks 4 mg/kg	101.58 \pm 10.01	8	$p > 0.05$ (saline & oks 4)
Scop 0.6 + oks 4 mg/kg	80.53 \pm 5.59	8	$p > 0.05$ (saline & scop+oks 4)

(Oks; oxybutynin, Scop; scopolamine, Mean \pm S.E.M; Mean values \pm Standard Error of Means, No; number)

2. Morris Water Maze Test

There was a significant difference between drug groups or their combination [Two-way ANOVA post-hoc Tukey test; (F (48,5) =14,574; $p < 0.0001$; Figure 2] in the time spent in the target quadrant during the probe trial of the MWM test when oxybutynine groups were evaluated. Oxybutynin (1 mg/kg, 2 mg/kg, and 4 mg/kg) has no effect on the time spent in the target quadrant. Scopolamine (0.6 mg/kg) alone significantly reduced time spent in the target quadrant, but oxybutynin (4 mg/kg) significantly prolonged time spent in the target quadrant in scopolamine-treated mice, compared to scopolamine group ($p < 0.0001$).

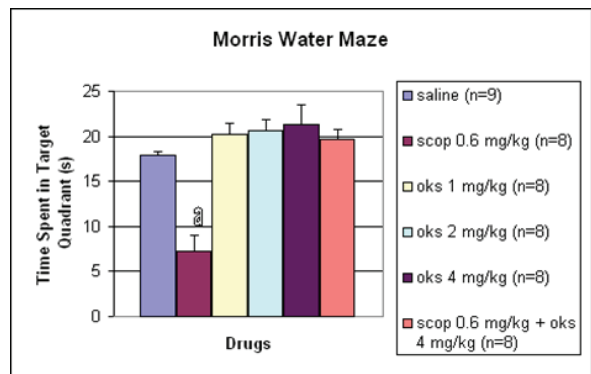


Figure 2: The time spent in target quadrant during the probe trial in Morris Water Maze test. Data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM). a: $p < 0.001$, compared to the saline group by ANOVA (Tukey test).

Oks; oxybutynin, scop; scopolamine. (n=8).

Table 1: The time spent in target quadrant during the probe trial in Morris Water Maze test. Data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM). a: $p < 0.001$, compared to the saline group by ANOVA (Tukey test).

Drugs	Time spent in target quadrant (s) Mean \pm S.E.M	No of mice	p
Saline	17.88 \pm 0.45	9	
Scop 0.6 mg/kg	20.25 \pm 1.19	8	$p < 0.001$ (saline & scop)
Oks 1 mg/kg	7.25 \pm 1.72	8	$p > 0.05$ (saline & oks 1)
Oks 2 mg/kg	20.62 \pm 1.28	8	$p > 0.05$ (saline & oks 2)
Oks 4 mg/kg	21.37 \pm 2.10	8	$p > 0.05$ (saline & oks 4)
Scop 0.6 + oks 4 mg/kg	19.62 \pm 1.08	8	$p > 0.05$ (saline & scop+oks 4)

(Oks; oxybutynin, Scop; scopolamine, Mean \pm S.E.M; Mean values \pm Standard Error of Means, No; number)

There was a significant difference between drug groups or their combination [Two-way ANOVA post-hoc Tukey's test; $F(48,5)=3,994$; $p=0,0046$; Figure 3] in the mean distance to the escape platform in the probe trial of the MWM test when oxybutynine groups were evaluated. There was no significant effect of oxybutynin (1 mg/kg, 2 mg/kg, and 4 mg/kg) on the mean distance to the escape platform in naïve mice. Scopolamine significantly increased the mean distance to the escape platform, while oxybutynin (4 mg/kg) significantly decreased the mean distance to the escape platform in scopolamine-treated mice, compared to scopolamine group ($p<0.05$).

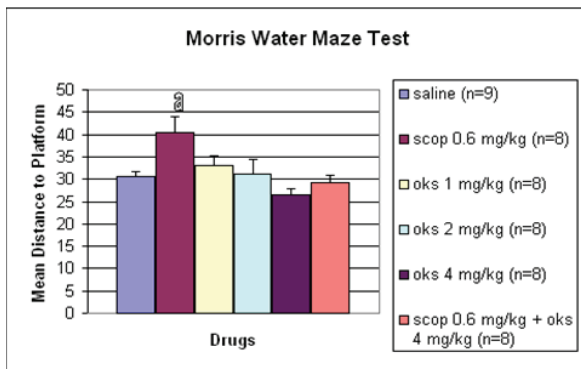


Figure 3: The mean distance of platform in Morris Water Maze test. Data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM). a: $p < 0.001$, compared to the saline group by ANOVA (Tukey test).

Oks; oxybutynin, scop; scopolamine. (n=8).

Table 3: The mean distance of platform in Morris Water Maze test. Data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM). a: $p < 0.001$, compared to the saline group by ANOVA (Tukey test).

Drugs	Mean distance to platform (cm) Mean \pm S.E.M	No of mice	p
Saline	30.58 \pm 1.16	9	
Scop 0.6 mg/kg	40.57 \pm 3.42	8	$p<0.001$ (saline & scop)
Oks 1 mg/kg	32.96 \pm 2.32	8	$p>0.05$ (saline & oks 1)
Oks 2 mg/kg	31.1 \pm 3.37	8	$p>0.05$ (saline & oks 2)
Oks 4 mg/kg	26.53 \pm 1.44	8	$p>0.05$ (saline & oks 4)
Scop 0.6 +oks 4 mg/kg	29.1 \pm 1.77	8	$p>0.05$ (saline & scop+oks 4)

(Oks; oxybutynin, Scop; scopolamine, Mean \pm S.E.M; Mean values \pm Standard Error of Means, No; number)

3. Effects of drugs on locomotor activity in the open field test

It is well known that the effects of drugs on learning and memory can be also evoked by drugs which induce hyperactivity or hypoactivity.¹³ Thus, the influence of all the above treatments on the locomotor activity was concurrently evaluated. Neither oxybutynine (1, 2 and 4 mg/kg) nor scopolamine modified the total distance moved [$F(4,7,5)=2,117$; Figure 4] in the open field test.

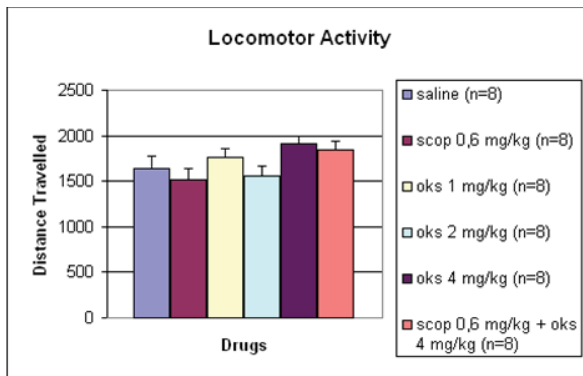


Figure 4: Effect of drugs on total distance traveled in locomotor activity test. Data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM).

Oks; oxybutynin, scop; scopolamine. (n=8).

DISCUSSION

The motor nerve supply to the bladder is via the parasympathetic nervous system, which affects detrusor muscle contraction. This is mediated by acetylcholine acting on muscarinic receptors (M1, M2 and M3) subtypes at the level of the bladder activity. OAB occurs due to abnormal contractions of the bladder detrusor muscle caused by the stimulation of specific muscarinic receptors by acetylcholine. The rationale for using anticholinergic drugs in the treatment of overactive bladder syndrome is to block the parasympathetic acetylcholine pathway and thus abolish or reduce the intensity of detrusor muscle contraction.^{14,15,16,17}

The passive avoidance test is useful for the evaluation of cognitive performance (learning and memory) and is based on the natural tendency of rodents. Rodents inherently tend to be in the dark environment. The animals avoid moving from the illuminated to the dark compartment of apparatus as they learn that they will be exposed to electric shocks in the dark section. There is a positive correlation between cognitive performance and the latency to moving from the illuminated compartment, the better the memory

Table 3: Effect of drugs on total distance traveled in locomotor activity test. Data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM).

Drugs	Distance travelled (cm) Mean \pm S.E.M	No of mice	p
Saline	1634.37 \pm 141.12	8	
Scop 0.6 mg/kg	1521.52 \pm 111.42	8	p>0.05 (saline & scop)
Oks 1 mg/kg	1760.62 \pm 95.49	8	p>0.05 (saline & oks 1)
Oks 2 mg/kg	1550.87 \pm 115.43	8	p>0.05 (saline & oks 2)
Oks 4 mg/kg	1908.53 \pm 92.44	8	p>0.05 (saline & oks 4)
Scop 0.6 +oks 4 mg/kg	1846.25 \pm 92.91	8	p>0.05 (saline & scop+oks 4)

(Oks; oxybutynin, Scop; scopolamine, Mean \pm S.E.M; Mean values \pm Standard Error of Means, No; number)

performance the longer the the latency. The Morris water maze is one of the most widely used behavioral test to examine the effects of drugs on spatial memory and learning which is related to hippocampus and long-term potentiation.¹⁸ In this test, animals are expected to solve the maze needed to escape from water.

Some experimental models related to impairing cognitive functions have been developed. These models are widely used to reveal the effects of drugs that have therapeutic potential to treat cognitive disorders. Scopolamine or dizocilpine has frequently been used in cognition models to induce impairment and identify the potential of test compounds to reverse these impairments. In the present study, Scopolamine impaired cognitive functions. As in previous studies, scopolamine has caused a decrease in latency time in passive avoidance test; in other words, it has impaired cognitive functions. However, oxybutynin (1 mg/kg, 2 mg/kg, and 4 mg/kg) did not show a significant difference in the retention time on the second day compared to the control, but Oxybutynin (4 mg/kg) significantly prolonged the retention time in scopolamine-treated mice. As a result, oxybutynin ameliorated cognitive functions impaired by scopolamine, but did not cause improvement in rats with cognitive functions.

It has been shown in previous studies that NMDA receptor antagonists MK-801 and phencyclidine impair acquisition learning and reference memory in the MWM test.^{19,20} Also, scopolamine also impaires learning and reference memory in the MWM test.²¹ Oxybutynin (1 mg/kg, 2 mg/kg, and 4 mg/kg) has no effect on the time spent in the target quadrant. Scopolamine (0.6 mg/kg) alone significantly reduced time spent in the target quadrant, but oxybutynin (4 mg/kg) significantly prolonged time spent in the target quadrant in scopolamine-treated mice. And also there was no significant effect of oxybutynin (1 mg/kg, 2 mg/kg, and 4 mg/kg) on the mean distance to the escape platform in naïve mice. Scopolamine significantly increased the mean distance to the escape platform, while oxybutynin (4 mg/

kg) significantly decreased the mean distance to the escape platform in scopolamine-treated mice.

Overall, the data presented in this article suggest that oxybutynin had no effect on learning and memory, also reversed the learning and memory impaired with scopolamine. Further preclinical and clinical studies with oxybutynin should be done to support all these hypothesis and these findings will open new horizons to develop drugs for OAB in the future.

Financial Support

No financial support was received for this research.

Conflicts of Interest

None declared.

Declaration of Contribution:

Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; MHT, MEB

Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; MHT, MEB, PT

Final approval of the version to be published; MHT, MEB, PT, AÖ, RKK, ŞNBB

Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved; OM

Ethical approval:

Ethical approval was granted by the Sakarya University Ethics Committee (04.04.2018, Number = 12, Sakarya/Turkey).

References

1. Tomaszewski J. Postmenopausal overactive bladder. *Prz Menopauzalny* 2014;13(6):313-329.
2. Corsos J, Przydacz M, Campeau L, Witten J, Hickling D, Honeine C, et al. CUA Guideline on adult overactive bladder 2017;11:E142-E173.
3. Lam S, Hilaris O. Pharmacologic management of overactive bladder. *Clinical Interventions in Aging* 2007;2:337-345.
4. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002;168:1897-1913.
5. Product Information, 2004a. Ditropan XL®, oxybutynin chloride extended-release tablets. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., New Jersey, USA.
6. Staskin DR, MacDiarmid SA. Pharmacologic management of overactive bladder: practical options for the primary care physician. *Am J Med* 2006;119:24S-8S.
7. Zobrist RH, Schmid B, Feick A. Pharmacokinetics of the *Rand S*-enantiomers of oxybutynin and *N*-desethyloxybutynin following oral and transdermal administration of the racemate in healthy volunteers. *Pharm Res* 2001;18:1029-1034.
8. Abramowicz M, et al. Detrol LA and Ditropan XL for overactive bladder. *Med Letter* 2001;43:28-29.
9. Abramowicz M, et al. Oxybutynin transdermal (Oxytrol) for overactive bladder. *Med Letter* 2003;45:38-39.
10. Mutlu O, Akar F, Celikyurt I, Tanyeri P, Ulak G, Erden F. 7-NI and ODQ disturbs memory in the elevated plus maze, morris water maze, and radial arm maze tests in mice. *Drug Target Insights* 2015;9:1-8.
11. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Umemura A, Tomita S, Hayashi R et al. Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: a retrospective cohort study. *BMC Neurology* 2013;13:145.
12. Ulak G, Mutlu O, Tanyeri P, Komsuoglu FI, Akar F, Erden F. Involvement of serotonin receptor subtypes in the antidepressant-like effect of trim in the rat forced swimming test. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 2010;95:308-314.
13. Maj J, Rogó Z, Skuza G, Sowińska H. The effect of antidepressant drugs on the locomotor hyperactivity induced by MK-801, a non-competitive NMDA receptor antagonist. *Neuropharmacology*. 1992;31:685-691.
14. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005429.
15. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, Pons ME, Kirby M, Koelbl H, et al. Oestrogens and overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2014;33:1086-1091.
16. Robinson D, Toozs-Hobson P and Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155-162.
17. Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of the anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. *Drug Saf* 2011;34:733-754.
18. Vorhees CV & Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc* 2006;1:848-858.
19. Tanyeri P, Buyukokuroglu ME, Mutlu O, Ulak G, Akar FY, Celikyurt IK, et al. Effects of ziprasidone, SCH23390 and SB277011 on spatial memory in the Morris water maze test in naive and MK-801 treated mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2015;138:142-147.
20. Zain MA, Rouhollahi E, Pandey V, Mani V, Majeed AA, Wong WF, et al. Phencyclidine dose optimisation for induction of spatial learning and memory deficits related to schizophrenia in C57BL/6 mice. *Exp Anim* 2018;67:421-429.
21. Nigam A, Kulshreshtha M, Panjwani D. Pharmacological evaluation of *Hibiscus abelmoschus* against scopolamine-induced amnesia and cognitive impairment in mice. *Adv Hum Biol* 2019;9:116-123.

Ev İçi Aktif Tüberküloz ile Temas Sonrası Çocuklarda Tüberküloz Hastalığı Gelişme Riskinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Risk of Developing Tuberculosis Disease in Children After Contact with Household Active Tuberculosis

Berker Okay, Gülşen Akkoç, Murat Eevli, Kamil Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Sultangazi/İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kamil Şahin

Merkez Mah. Lise Sokak No 5 C Blok Daire 13 Kağıthane -İstanbul

T: +90 532 405 97 06 E-mail : drkamil_sahin@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 30.01.2022

Orcid :

Berker Okay <https://orcid.org/0000-0002-1506-9110>

Gülşen Akkoç <https://orcid.org/0000-0002-1444-1187>

Murat Eevli <https://orcid.org/0000-0002-0510-9650>

Kamil Şahin <https://orcid.org/0000-0002-0443-2148>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):107-115) DOI: 10.31832/smj.953481

Öz

Amaç	Çocuklarda tüberkülozun erken ve doğru tanısı tüberküloz kontrolünde ve tedavisinde oldukça önemlidir. Bu çalışmada ev içi aktif tüberküloz tanılı birey ile temas sonrası tüberküloz gelişme riskinin ve tanıya yönelik tetkiklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Bu çalışmada 1 Mayıs 2019-2 Ocak 2020 tarihleri arasında hastanemiz çocuk enfeksiyon polikliniğine başvuran ev içi aktif tüberkülozlu birey ile teması olan 0-18 yaş arası ve tüberküloz profilaksisi almayan hastalar, retrospektif olarak incelendi. Olgulardan istenmiş olan kan tahlilleri, akciğer görüntülemesi ve 3 gün sabahları alınan mide açlık suyunda aside dirençli bakteri boyanma, mikobakteri kültürü, tüberküloz PCR tetkiklerine sistemden bakılarak formlara not edildi.
Bulgular	Çalışmaya katılan çocuklar yaş, cinsiyet, şikâyet, indeks vakanın kimliği, BCG aşı skarının varlığı, ev içi temas süresi, PPD boyutu, laboratuvar sonuçları ve akciğer görüntülemeleri açısından incelendi. Tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi alan çocuklar arasında yaş, indeks vakanın kimliği, akciğer görüntülemesi, C reaktif protein, lökosit, nötrofil değerleri ve PPD boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan çocukların indeks vakalarının tamamı (%100) anne idi ($p<0,001$). Tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan çocukların lökosit sayısı, nötrofil sayısı, CRP, PPD boyutu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,032$; $p=0,002$; $p=0,043$; $p=0,031$). Hastalık tedavisi başlanan çocukların akciğer görüntülemelerindeki patoloji oranı, profilaksi tedavisi alan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).
Sonuç	Aktif tüberkülozlu hastalar ile ev içi teması olan, indeks vakanın anne olduğu, 15 yaştan büyük ve lökosit sayımı, nötrofil ve CRP değerlerinde yüksekliği bulunan çocukların, tüberküloz hastalığı yönünden daha dikkatli araştırılması ve klinik izleme alınması gerekmektedir.
Anahtar Kelimeler	Çocuk; Ev içi temas; Tüberküloz; Koruyucu tedavi

Abstract

Introduction	Early and accurate diagnosis of tuberculosis in children is essential for monitoring and treating tuberculosis cases. The aim of the study is to determine the risk of developing tuberculosis and potential subjects of the diagnostic tests following contact with an active tuberculosis patient in a household.
Materials and Methods	The study consists of the retrospective analysis of children aged 0-18, contacted a household member with active tuberculosis and admitted our hospital Pediatric Infection Outpatient Clinic between 01.05.2019 and 02.01.2020, and who did not receive tuberculosis prophylaxis. Blood tests, lung imaging, acid-resistant bacteria staining in the gastric fasting aspirate taken in the mornings for 3 days, mycobacterial culture and tuberculosis PCR examinations requested from the patients were noted on the forms by looking at the system.
Results	Subjects, who participated in the study, were compared based on age, gender, symptoms, index case, presence of BCG vaccine scar, household contact duration, TCT diameter, laboratory, and radiologic studies results for TB disease and LTBI. Statistically significant differences between the treatment of TB disease and LTBI were observed in terms of age, index case being mother, radiologic studies, c-reactive protein, leukocyte count, neutrophil count, and PPD diameter. All index cases (100%) of children who received TB disease treatment were their mothers ($p>0.001$). Leukocyte count, neutrophil count, c-reactive protein, and PPD diameter were significantly higher in statistical terms among children who received TB disease treatment (respectively $p:0.032$; $p:0.002$, $p:0.043$, $p:0.031$). The rate of positive pathologic finding in imaging studies was higher statistically significant children who received TB disease treatment than received prophylactic treatment ($p<0.05$).
Conclusion	In case the index cases are mothers, have high inflammatory markers levels, older than fifteen years old, the children, who contacted with active TB patients in the household, should be evaluated more carefully in terms of tuberculosis disease and close clinical monitoring should be obtained.
Keywords	Tuberculosis; Household contact; Children; Prophylaxis

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), uzun süre belirti vermeden ve çocuklarda özgül olmayan bulgular ile seyreden bir hastalıktır. Bu nedenlerle tanı geciktiğinde, ortaya çıkan komplikasyonlar açısından sakatlık ve ölüme yol açabilir.¹ Tüberküloz hastalığı, erken tespit edilerek tedavi edildiğinde veya temaslı olgulara profilaksi verildiğinde, önlenilebilir ve başka kişilere bulaşması engellenebilir bir durumdur.¹

Çocuklar tüberküloz basilini genellikle erişkin tüberkülozlu olgulardan almaktadır. Temas genellikle ev içinde olmaktadır. Temas aşamasında, genelde tüberkülin cilt testi (TCT) negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur.² Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda ilk 5 yaşta temas sonrası enfeksiyon varsa, hastalanma riski yüksektir. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir.³ Kültür pozitif akciğer tüberkülozu ile temaslılarda TCT pozitiflik oranları %75-85, klinik tanı konulmuş olgular ile temaslılarda TCT pozitiflik oranları ise %50-70 arasında bulunmuştur. TCT kişilerde aktif hastalığı göstermemektedir ve sadece temas durumunu belirtmektedir.⁴ Akciğer görüntülemelerinin, aktif tüberküloz tanısında duyarlılığı %70-80 ve özgüllük ise %60-70'tir.⁵ Tek bir test ile çocukluk çağı tüberküloz hastalığının tanısını koymak genellikle mümkün değildir. Hangi testlerle tanı konulacağını bilmesi ve tedavi açısından enfeksiyon ve hastalık ayırımının yapılması son derece önemlidir.

Diğer bir önemli durum, tüberküloz hastalığında ve latent enfeksiyonda verilen tedaviler değiştiği için hangi temaslı çocukların daha detaylı taranması gerekliliğidir. Risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan bu çalışmada, hangi testlerin risk belirlemede kullanılabilir olduğunu araştırdık. Bu sayede ev içi aktif tüberküloz ile temas sonrası tüberküloz gelişme riskinin saptayarak, hangi çocukta, ne zaman, hangi tetkiklerin istenmesi gerektiğinin belirlenmesi ile birlikte, tüberküloz hastası olmasına rağmen çocukların sadece profilaksi tedavisi almalarının önüne geçmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Polikliniği'ne 1 Mayıs 2019 - 2 Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran, ev içi aktif tüberküloz hastası ile temaslı olan ve Çocuk enfeksiyon servisinde yatmış ve tetkikleri eksiksiz olarak yapılmış çocuklar çalışmaya alındı. Retrospektif kesitsel, tanımlayıcı olarak planladığımız çalışmamızda, çocukların şikayetleri, muayene bulguları, epikrizleri ve izlem süresince alınmış notları incelendi. Çocuklardan istenmiş olan tam kan sayımı, c-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı, pürifiye protein derivesi (PPD), radyolog yorumlu ön-arka akciğer grafisi ve kontrastlı toraks bilgisayar tomografisi (BT) ile 3 gün sabahları alınan mide açlık suyunda çalışılan aside dirençli basil boyanma (ARB), mikobakteri kültürü ve tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tetkikleri sistem üzerinden daha önceden hazırlanmış bilgi formuna kaydedildi. Ayrıca bilgi formuna; başvuru anında çocukların demografik bilgileri, mevcut şikayet ve fizik muayene bulgu ve belirtileri, Bacille Calmette Guerin (BCG) aşısının varlığı, indeks vakanın kimliği, ev içi temas süresi not edildi. Çalışmaya katılan hastalar TB hastası ve Latent tüberküloz hastası olarak 2 grup olarak ele alındı.

Ev içi temas, bulaştırıcı hasta ile aynı evde 8 saat ve üzeri zaman geçirme olarak belirlendi. İndeks vaka, ev içindeki ilk kaynak olgu olarak tanımlandı. PPD pozitifliği BCG aşılarında 15 mm ve üzeri, aşısızlarda 10 mm ve üzeri olarak kabul edildi. Çalışmaya ilk başvuru anından önce antitüberküloz profilaksisi başlanan çocuklar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmamıza, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 23.01.2020 tarih ve onay no:38 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya alınması planlanan tüm çocukların ailelerinden çalışma başlangıcı öncesinde bilgilerinin tarafımızca kullanılması açısından yazılı onamları alındı.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows programı

kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve median (alt ve üst sınır) olarak verildi. Değerlendirilen sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi, sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Gruplarda normal dağılım olup olmadığına Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Belirlenen grupta sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlandığında Student t test, sağlanmadığında Mann Whitney U test ile yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılması ise Ki-Kare testleri ile değerlendirildi. Grubu belirleyen faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 39 çocuğun 24'ü (%61,5) erkek ve 15'i (%38,5) kız idi. Çalışmaya dâhil olan çocukların yaş ortalaması 91,9 ay \pm 69,6 ay (minimum: 2 ay maksimum: 208 ay), ortanca değeri ise 81 ay idi. Yaş dağılımına bakıldığında ise çocukların 16'sı (%41,0) beş yaş altı, 15'i (%38,5) beş ile on beş yaş arası, 8'i de (%20,5) on beş yaş üstü idi. Cinsiyete göre yaş dağılımı ve yaş grupları arasında istatistiksel anlamda fark bulunamadı (sırasıyla $p:0,50$, $p:0,29$). Çalışmaya alınan 39 çocuğun ortalama ağırlığı $22,0 \pm 7,1$ kilogramdı (minimum 4 kilogram, maksimum 96 kilogram), ortanca değeri ise 18 kilogramdı. Boy ortalamaları ise $125,1 \text{ cm} \pm 55,2 \text{ cm}$ (minimum: 60 cm, maksimum: 190 cm), ortanca değeri 110 cm bulundu. Gomez ve Waterlow malnutrisyon sınıflamasına göre 5 çocukta hafif, 3 çocukta orta ve 1 çocukta ağır malnutrisyon saptandı. SDS değerlerine göre -2 SDS altında kalarak boy kısalığı saptanan çocuk sayısı 11 (%28,2), +2 SDS üzerinde bulunarak obezite saptanan çocuk sayısı 7 (%17,9) saptandı. Demografik özellikler Tablo 1'de ve başvuru anında şikâyetleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan temaslı çocukların 8'ine (%20,5) tüberküloz hastalığı tanısı konularak anti-tüberküloz tedavisi

başlandı. %79,5'ine (n:31) latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) tedavisi başlandı. Çocukların 25'i (%64,2) izoni-azid (İNH) profilaksisi alırken, indeks vakada saptanan ilaç direnci sebebiyle 6 çocuğa (%15,3) İNH dışı ilaçlarla profilaksi verildi. Çalışmaya başlangıç tarihinde, ortalama izlem süresi tüm çocuklarda 6 aya tamamlanmış olarak saptandı. Hiçbir çocukta komplikasyon görülmedi.

Tablo 1: Çalışmaya alınan çocukların demografik özelliklerinin cinsiyetlere göre dağılımı

DEĞİŞKENLER	ERKEK	KIZ
Sayı	n:24 (%61,5)	n:15 (%38,5)
Yaş (Ay)Ort \pm SS	84,5 \pm 61,5	103,9 \pm 81,7
Ağırlık (kg)Ort \pm SS	19,0 \pm 6,9	21,2 \pm 7,2
Boy (cm) \pm Ort \pm SS	120,6 \pm 51	127,0 \pm 56
Vücut kitle indeksi- Ort \pm SS	16,1 t \pm 4,7kg/m ²	14,7 \pm 5,2 kg/m ²
Tıbbi özgeçmiş	2 (%8,3) (astım, Chron)	1 (%4,1) (epilepsi)
1kg: kilogram *cm: santimetre		

Tablo 2. Çalışmaya alınan çocukların şikâyetlerinin dağılımı

Şikâyet n(%)	Yok	14 (%35,9)
	Var	25 (64,1)
	Öksürük	21 (%53,8)
	Balgam	8 (%20,5)
	Gece Terlemesi	7 (%17,9)
	Ateş	4 (%10,3)
	Hırıltı	2 (%5,1)
	Kilo kaybı	2 (%5,1)

TB hastalık ve LTBE tanısı alan çocukların yaş dağılımı, indeks vaka ve PPD değerlerinin arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tüberküloz tedavisi alan ve LTBE tedavisi alan çocuklar arasında boy ve ağırlık ile vücut kitle indeksi ve SDS değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p:0,12$, $p:0,21$, $p:0,11$, $p:0,17$). TB ve LTBE tedavisi alan çocukların hepsinin (%100) mide açlık suyu, mikobakteri kültürü ve PZR sonuçları negatif saptandı. Tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi alan çocukların karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

		Tüberküloz Hastalık (n %)	Latent tüberküloz (n %)	p
Yaş(Yıl)	<5 hastalar	3/8 (%37,5)	13/31 (%41,9)	p=0,045
	5-15 yaş arası hastalar	1/8 (%12,5)	14/31 (%45,2)	
	>15 hastalar	4/8 (%50,0)	4/31 (%12,9)	
Hastalığı bulaştırın indeks vaka		Anne: 8 (%100)	Anne: 8 (%25,8)	p<0,001
PPD endürasyonçapları, Ort±SS		13,0 ±2,1 mm	6,0 ±3,1 mm	p=0,031

		Hastalık Tedavisi Başlanan1 n %	LTBE Tedavisi Başlanan2 n %	p		
Şikayetin varlığı	Var	5	%62,5	20	%64,5	p:0,41
	Yok	3	%37,5			
Cinsiyet	Erkek	4	%50,0	16	%51,6	p:0,35
	Kadın	4	%50,0	15	%48,4	
İndeks vaka şikayetleri	Var	3	%37,5	13	%41,9	p:0,52
	Yok	5	%62,5	18	%58,1	
İndeks vaka çoklu ilaç direnci	Var	2	%25,0	7	%22,5	p:0,50
	Yok	6	%75,0	24	%77,5	
Ailenin medikal öyküsü	Var	4	%50,0	15	%48,4	p:0,44
	Yok	4	%50,0	16	%51,6	
Ailede akraba evliliği	Var	4	%50,0	16	%51,6	p:0,36
	Yok	4	%50,0	15	%48,4	
Aşılama durumu	Tam	7	%87,5	26	%83,8	p:0,27
	Eksik	1	%12,5	5	%16,2	
BCG skar varlığı	Var	7	%87,5	25	%80,6	p:0,11
	Yok	1	%12,5	6	%19,4	
Sigara maruziyeti	Var	4	%50,0	14	%45,1	p:0,33
	Yok	4	%50,0	17	%54,9	
İndeks vaka ile aynı odada kalma	Var	2	%25,0	9	%29,0	p:0,26
	Yok	6	%75,0	22	%71,0	
Malnutrisyon	Var	2	%25,0	7	%22,5	p:0,17
	Yok	6	%75,0	24	%77,5	

1 Üçlü veya 4'lü antitüberküloz tedavisi alan hasta çocuk grubu 2 Tek ilaç ile Tüberküloz profilaksisi alan latent Tüberküloz tanısı almış hastalar

TB ve LTBE tedavisi alan çocukların laboratuvar bulguları karşılaştırıldı (Tablo 5). Tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan çocukların lökosit, nötrofil, CRP ortalamaları LTBE tedavisi başlanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,03, p<0,00, p=0,04).

Lökosit için hastalık tedavisi başlanan çocukları belirle-

mek için kesim değeri incelenmesinde ROC Curve analizinde %75 duyarlılık, %90,3 özgüllük ile 10,4 ve üzeri kesim değeri olarak saptandı. Pozitif prediktif değer (PPV) %66,7; Negatif prediktif değer (NPV) %93,3 bulundu.

Nötrofil için hastalık tedavisi başlanan çocukları belirlemek için kesim değeri incelenmesinde ROC Curve ana-

lizinde %87,5 duyarlılık, %71,1 özgüllük ile 3,75 ve üzeri kesim değeri olarak saptandı (PPV %43,8; NPV:%95,7).

CRP için hastalık tedavisi başlanan çocukları belirlemek için kesim değeri incelenmesinde ROC Curve analizinde %62,5 duyarlılık, %83,9 özgüllük ile 6,85 ve üzeri kesim değeri olarak saptandı (PPV %50,0; NPV:%89,7).

Üç kesim değerinin birlikte değerlendirildiği CRP 6,85 ve üstü ve/veya lökosit 10,4 ve üstü ve/veya nötrofil 3,75 ve üstü olan çocuklar incelendiğinde hastalık tedavisine başlanan hastalar için duyarlılık %87,5, özgüllük %90,3, PPV %70,0, NPV %96,6 olarak saptandı (Tablo 6).

Çalışmaya katılan çocukların hepsine akciğer görüntülemesi yapıldı. Çocukların 8'inin (%20,5) ön arka akciğer grafisinde patolojik bulgu mevcut idi. Bunların 5'inde infiltrasyon ve 3'ünde miliyer görünüm tespit edildi. Çalışmaya katılan 39 çocuğun 9'unda (%23,0) patolojik toraks

BT görüntüsü görüldü. Bu dokuz hastanın 2'sinde (%22,2) kistik-nekrotik lenfadenit, 4'ünde (%44,4) tomurcuklanan ağaç manzarası ve buzlu cam görüntüsü, birinde (%11,1) erken dönem kaviteleşme, birinde (%11,1) lineer parankimal atelettazik alan, bir (%11,1) hastada asiner infiltrasyon mevcuttu. Hastalık tedavisi başlanan çocukların ön-arka akciğer grafisinde patoloji oranı LTBE tedavisi başlanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,004). Hastalık tedavisi başlanan çocukların %100'ünde toraks BT patolojikti, hastalık tedavisi başlanan çocukların BT pozitiflik oranı LTBE tedavisi alan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,003).

Tablo 5. Tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi alan çocukların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

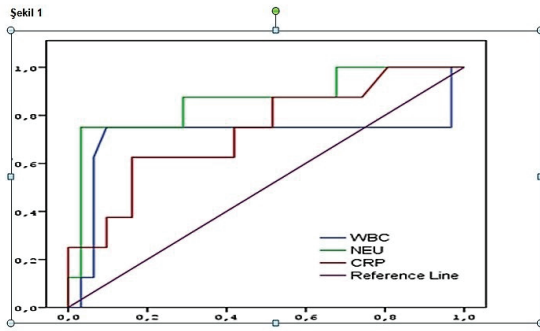
Laboratuvar Değerlendirmeleri			
	Hastalık tedavisi başlanan hastaların tanı sırasındaki değerleri1Ort.±SD (Median)	LTBE tedavisi başlanan hastaların tanı sırasındaki değerleri2Ort.±SD (Median)	p
Lökosit /mm ³	10700±4900 (12000)	7800±2800 (7200)	0,03
CRP mg/dL	44,6±80,9 (10,4)	5,3±9,8 (1,3)	0,04
Nötrofil/mm ³	6800±2800 (7300)	3400±1600 (3360)	0,002
Sedimentasyon mm/h	9,4±6,5 (8)	15,6±15,1 (8)	0,68
AST U/L	33,4±11,3 (33)	30,0±14,0 (27)	0,21
ALT U/L	26,3±18,2 (17,5)	17,4±9,4 (14)	0,25
Trombosit/mm ³	336100±108000 (331500)	344100±125600 (309000)	0,94
Hb g/dL	11,9±2,2 (11,7)	12,4±1,3 (12,4)	0,44
Kan üre azotu mg/dL	22,8±6,6 (23,8)	23,6±6,3 (22,5)	0,86
Kreatinin mg/dL	0,43±0,21 (0,4)	0,36±0,1 (0,3)	0,26
Albumin g/dL	4,3±0,4 (4,5)	4,2±0,3 (4,2)	0,34
Ca mg/dL	9,7±0,7 (10,1)	9,8±0,5 (9,8)	0,79
NA mEq/L	138,6±2,4 (139)	138,0±2,0 (138)	0,02
K mEq/L	4,8±0,4 (4,8)	4,4±0,4 (4,4)	0,02

* ALT: alaninaminotransferaz; AST: aspartataminotransferaz; Ca: kalsiyum; CRP: c-reaktif protein; Hb: hemoglobin; K: potasyum; Na: sodyum, 1 Üçlü veya 4'lü antitüberküloz tedavisi alan hasta çocuk grubu, 2 Tek ilaç ile Tüberküloz profilaksisi alan latent Tüberküloz tanısı almış hastalar

Tablo 6. Tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi alan çocukların Lökosit, Nötrofil ve C-reaktif protein değerlerinin ortak karşılaştırılması

			LTBE tedavisi başlanan ²	Hastalık tedavisi başlanan ¹	Toplam
CRP 6,85 mg/dl üstü ve Lökosit 10400 /mm ³ birim üstü ve Nötrofil 3750 /mm ³ üstü	Hayır	n	28	1	29
		% Satır	96,6	3,4	100
		% Sütun	90,3	12,5	74,4
	Evet	n	3	7	10
		% Satır	30,0	70,0	100
		% Sütun	9,7	87,5	25,6
	Toplam	n	31	8	39
		% Satır	79,5	20,5	100
		% Sütun	100	100	100

1 Üçlü veya 4'lü antitüberküloz tedavisi alan hasta çocuk grubu, 2 Tek ilaç ile Tüberküloz profilaksisi alan latent Tüberküloz tanısı almış hastalar



* CRP: C-reaktif protein, NEU: Nötrofil, WBC: White Blood Cell (Beyaz kan hücreleri-Lökosit)

Şekil 1 Hastalık ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi başlamada gruplar arasında fark saptanan lökosit, Nötrofil ve C-reaktif protein için kesim değeri incelemesi

TARTIŞMA

Tüberküloz günümüzde tedavi edilebilir ve korunulabilir bir hastalık olmasına rağmen çocuklarda en sık 10 ölüm sebebinden biridir.⁶ Sağlıklı bireylerin korunması için hasta bireylerin erken tespiti ve tedaviye başlanması çok önemlidir.⁶ Çocukluk çağı tüberkülozunda kaynak olgunun saptanması, takibi ve etkin bir biçimde tedavisi yüzlerce tüberküloz enfeksiyonunun önlenmesine yardımcı olmaktadır.⁷

Bizim yaptığımız çalışmada, TB tanısı konulan 8 hastanın

3'ü (%37,5) 5 yaş altındaydı; 4'ü (%50,0) 15 yaş üstü idi. Sağlık Bakanlığı tarafından 2019 yılında yayınlanan Türkiye'de Verem Savaş Raporu'na göre çocukluk çağı tüberküloz hastalarının çocuk yaş grubu içinde dağılımı 5 yaş altı %18,0, 5-15 yaş arası %51,0 ve 15 yaş üstü %30,0 saptanmıştır.⁸ Bizim çalışmamızda hastalığın beş yaş altı ve on beş yaş üstü sıklığının yüksek olmasının sebebi temaslı taramaları ile yapılmasıdır. Türkiye genelinde yapılmış çocukluk çağında temaslı taramasına ait veri veya yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamıza dâhil edilen çocukların şikâyetlerine bakıldığında; 14 çocukta (%35,9) hiçbir belirti yok iken, en sık gördüğümüz belirti 21 çocukta mevcut olan (%53,8) öksürüktü. Tüberküloz hastası çocuklar çoğunlukla belirti ve bulgu göstermezler (sessiz klinik). En sık belirtiler öksürük, hışıltı, servikal lenfadenopatidir.⁹ Ama bu şikâyetler tüberküloz hastalığı tanısı alan çocuklar için olup temaslı çocuklar için yapılmış genel bir şikâyet dağılım oranı verisi yoktur.

Çalışmamızda hastalık tanısı konan çocuklar incelendiğinde indeks vakanın anne olma oranı %100 olarak görüldü. Çocuklarda ev içinde en çok maruziyet anne ile olduğu için anneyle temas sonrası hastalık görülme olasılığı tarafımızca daha yüksek saptandı. Türk aile yapısında annenin

çocuklarla daha çok ilgilenmesi, okula gitme yaşı henüz gelmemiş özellikle beş yaş altı çocukların evde anne ile temasının daha uzun süreli olması gibi etkenler sebebiyle indeks vakanın anne olduğu beş yaş altı çocuklarda tarama sırasında özellikle dikkatli davranılmalıdır.

Ev içi temaslıların %30-%50'sinin tüberkülin cilt testi pozitifdir. Kaynak olgunun bulaştırıcılığında, temas derecesi ve süresi önemlidir.¹⁰ Hong Kong'da yapılan bir çalışmada en az 1 aylık bir süre boyunca indeks vaka ile aynı evde veya iş yerinde 8 saatten uzun süre yakın teması bulunan olgularda TCT pozitifliği %60,6 iken bu şartlara uymayan sınırlı teması olanlarda bu oran %3,1 olarak saptanmıştır.¹¹ Ülkemizde verem savaş dispanserlerinde yapılan çalışmalarda temaslı taramasında saptanan tüberküloz olgularının %73,2'sinden fazlasının PPD'si 15 mm ve üzerinde olduğu saptanmıştır.¹² Bizim çalışmamızda tüberküloz hastalığı tanısı konan 8 çocuğun 7'sinde (%87,5) PPD 10 mm üstünde ve bu hastaların 5'inde (%62,5) ise 15 mm üstündeydi. Türkiye verileri çalışmamıza paralellik göstermektedir. Çalışmamızda alınan çocukların 32'sinde (%82,1) BCG skarı mevcut idi. Tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan 8 çocuğun tamamında ise (%100) BCG skarı vardı. Bu konu ile ilgili yapılmış meta-analize göre, BCG aşısının TB'ye yakalanma riskini %50,0, TB nedeni ile oluşan mortalite riskini ise %71 azalttığı gösterilmiştir.¹³ Buna rağmen çalışmamızda BCG skarı olmayan 7 çocukta hastalık gözlenmezken kalan 32 çocuğun 8'inde (%25,0) hastalık saptanmıştır. BCG skarı olmayan 7 hastanın 6'sına BCG yapılmış iken, bir yabancı uyruklu hastaya yapılmamıştı. Çalışmamızda skar varlığına rağmen tüberküloz hastalığı tanısı konan çocukların olması, aşının %100 koruyucu olmadığını göstermektedir. Yine de skar varlığına rağmen TB hastalığı tanısı alan çocuklar olmasına karşın ağır TB formlarının görülmemesi, aşının TB menenjit ve milyer TB gibi ağır TB formlarına karşı koruyuculuğunu düşündürmektedir.

Çalışmaya katılan çocukların prenatal ve natal öyküleri ile kronik hastalıklarının temas sonrası hastalık oluşturma ih-

timalini arttırmadığı tespit edildi. Ayrıca indeks vakanın şikâyeti, çoklu ilaç direnci, ailenin kronik hastalık öyküsü, akraba evliliği, çocuğun şikâyeti olup olmamasının, aynı ev veya aynı odada kalma durumunun, indeks vaka temas süresinin, evde yaşayan kişi sayısının, ev içi sigara maruziyetinin, aşı takvimine uyumun ve BCG skarının da hastalık gelişimiyle ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanamamıştır.

Çocukların balgamında ve açlık mide suyunda basil sayısının az olması sebebiyle bakteriyolojik tanı zordur.¹⁴ 12 yaş altı TB tanılı çocukların %95'inde bakteriyolojik yöntemler negatif saptanmaktadır.¹⁴ Ayrıca bu uygulamalar da hastane yatışı ve tecrübeli personel gereksinimi ile birlikte enfeksiyon riski de taşımaktadır.¹⁴ Bizim çalışmamızda 3 gün üst üste sabahları alınan mide açlık sularında ARB boyanma, kültür ve PZR pozitifliği saptanmadı. Polimeraz zincir reaksiyonu, nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden en sık kullanılanıdır. Testin spesifite ve sensitivitesi tanıda tek başına kullanılacak kadar güvenli değildir, diğer tanı yöntemleri ile birlikte destekleyici olarak kullanılabilir. Çocuklarda testin sensitivitesi %25-83 ve spesifitesi %80-100 arasında değişmektedir. Tüberkülozun hiçbir klinik ve radyolojik bulgusunun olmadığı çocuklarda %39 oranında pozitiflik saptandığı da bildirilmiştir.¹⁵ Bizim çalışmamızda hiç pozitif bulmamamızın sebepleri laboratuvar eksikliklerinin yanı sıra, hasta uyumsuzluğu, tecrübeli personel eksikliği, numunenin doğru zamanda ve düzgün alınmaması gibi birden çok sebebe bağlı olabilir.

Çalışmamızda hastalık tanısı konulan 8 hastanın tamamında ön arka akciğer grafisinde patoloji olduğu, en sık olarak da 5 hastada görülen (%62,5) infiltrasyonun saptandığı görülmüştür. Çocuklarda primer akciğer tüberkülozunda en sık akciğer grafi bulgusu, fokal parankimal odak ve hiler lenfadenopatidir. Bunun dışında havalanma artışı, ateletazi, milyer görünüm, alveoler konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem ve nadiren fokal kitle izlenebilir.¹⁶ Bu sebeple temaslı taraması yapılan çocuklarda belirti ve

bulgu olmasa bile akciğer görüntülemesi yapılmalıdır.

Çalışmamızda, tüberküloz hastalığı tedavisi başlanan çocukların lökosit, nötrofil ve CRP değerlerinin ortalamaları LTBE tedavisi başlanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Yapılan çalışmalarda TB tanılı hastaların serum CRP ve sedimantasyon düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur.^{17,18} Akut faz reaktanlarının yüksekliği temaslı çocuklarda TB hastalığı açısından uyarıcı parametrelerdir.

Çocukluk çağı tüberkülozunda tanı için bulgular, tüberküloz hastası ile temas öyküsü, risk faktörlerinin var olup olmaması, tüberkülin cilt testi, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular bir arada değerlendirilmelidir.¹⁸ Bu durumlarda temas öyküsü tanının belki de en önemli ayağıdır.¹⁹ Aktif tüberkülozlu yetişkin ile teması olan her çocuğa TCT, fizik muayene ve ön arka akciğer filmi ve gereklilik halinde toraks BT ile değerlendirme yapılmalı, alınabiliyorsa balgam veya açlık mide suları incelenmeli çocuğun o anda tüberküloz hastalığı bulunup bulunmadığı tespit edilmelidir. Hastalık tespit edilmeyen tüm çocuklara profilaksi başlanmalı, profilaksi 6 aya tamamlanmalıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 15 yaş üzerine, aktif TB hastalığı ile temas sonrası profilaksi verilmediğinde %4,9 oranında hastalık oluştuğu, %13 oranında ise TCT testinde pozitiflik oluştuğu tespit edilmiş, profilaksi alanlarda ise hastalık oluşmadığı görülmüştür.²⁰ Çalışmamızda LTBE tanısı alan ve profilaksi başlanan çocukların izlemlerinde hiçbirinde TB hastalığına gidiş gözlenmemiştir.

Evde indeks vakası anne olan, PPD boyutları büyük, akut faz reaktanları yüksek, akciğer görüntülemesinde patoloji saptanan, özellikle beş yaş altı ve on beş yaş üstü çocukların gözden kaçırılmaması ve uygun TB hastalığı tedavisi başlanması gereklidir. Bu yüzden temaslı tüm çocukların detaylı şekilde taranması, anamnezlerinin derinleştirilmesi, gerekli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin yapılması, PPD boyutlarının belirlenmesi ve en önemlisi de bu çocukların hepsinin izleme alınarak yakın takip edilmesi

gerekmektedir. Bunun yanında yaş grubu farketmeksizin TB tanılı birey ile temaslı olup TB hastalık tanısı almayan tüm yaş gruplarındaki çocuklara profilaksi başlanmalıdır. Çalışmamızın, kısa süreyi kapsayan retrospektif bir çalışma olması ve vakaların düşük sayıda olması gibi kısıtlılıkları vardır.

Sonuç olarak; çocukluk çağı tüberkülozu dünyada ve ülkemizde önemini hala koruyan bir hastalıktır. Bulaştırıcı TB'li olguların saptanması ve etkili bir tedavi verilmesi mücadelenin önemli bir parçasıdır. Özellikle, çocukluk yaş grubu hastaların korunması için kaynak olgunun saptanması, temasın öğrenilmesi ve uygun tedavinin başlanması elzemdir. Ayrıca indeks vakanın temasta bulunduğu riskli grupların da belirlenerek uygun önlemlerin alınması TB'nin yayılmasının önlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Kaynaklar

1. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonnroth K, Getahun H, Migliori GB et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: Progress and new developments. *Lancet* 2012; 379(9829):1902-13.
2. Çocukluk Çağı Akciğer Tüberkülozunda Tanı. Uğur Özçelik, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Nobel Tıp Kitabevi; 2017, sayfa 1-5.
3. Global Tuberculosis Report 2020, Sayfa 1-25. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>
4. Soysal A, Bakır M. Tüberküloz enfeksiyonunda tanı-Tüberkülin cilt testi. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1:27-32.
5. Kiper N. Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun 2003;106-14.
6. WHO (2006) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO reference number: WHO/HTM/TB/2006.371.
7. Kolsuz M. Risk Gruplarında Aktif Olgu Bulma ve Temaslı Taraması. *Türk Toraks Derneği*. 2010;11:253-74.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu. Ankara.2020;16-47.
9. Gedik AH, Cakir E, Donmez T, Ari E, Koksalan OK. Tuberculin skin test positivity without tuberculosis contact: A major challenge in childhood; *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2015; 51(6):632-8.
10. Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JMI. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: A large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1014-20.
11. Lee MSN, Leung CC, Kam KM, Wong MY, Leung MCM, Tam CM et al. Early and late tuberculosis risks among close contacts in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:281-7.
12. Bozabalı S, Olukman Ö, Cangar Ş. Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*.2017;1:27-33.
13. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994 Mar 2;271(9):698-702.
14. Şen V, Uluca Ü, Yılmaz S, Şen HS, Tuncel T, Güneş A et al. Akciğer tüberkülozlu çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014; 41(3), 552-57.
15. Delacourt C, Poveda JD, Churean Q, Beydon N, Mahut B, Jde Blic et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995; 126: 703-709.
16. Marais BJ, Obihara CC, Gie RP. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Archives Diseases Childhood* 2005; 90: 1166-1170.
17. Ding RD, Zhang HJ. Effect of linezolid on serum PCT, ESR, and CRP in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia, *Medicine Clinical Trial/Experimental Study*. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep; 97(37): 121-77.
18. Wang Y, Hu C, Wang Z, Kong H, Xie W, Wang H. Serum IL-1 β and IL-18 correlate with ESR and CRP in multidrug-resistant tuberculosis patients. *J Biomed Res*. 2015;29(5):426-428.
19. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, Geneva, World Health Organization; 2014.
20. Kolsuz M, Küçükkepçici C, Demircan N, Uçgun İ, Metintaş M, Erginel S. Akciğer tüberküloz olgularının yakın temaslarının 6 aylık izlem sonuçları. *Toraks Dergisi*. 2003; 4:127-32.

Gebelik Terminasyonu Olgularının Retrospektif Analizi: 177 Olgunun Değerlendirilmesi

Retrospective Analysis of Pregnancy Termination Cases: Evaluation of 177 Cases

Koray Gök, Asude Özgül, Erdal Yılmaz, Osman Köse, Mehmet Sühha Bostancı, Selçuk Özden

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Koray Gök

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

T: +90 532 714 97 38 E-mail : drkorayctf@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.01.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 02.03.2022

Orcid :

Koray Gök <https://orcid.org/0000-0002-7420-1484>

Asude Özgül <https://orcid.org/0000-0003-1710-5282>

Erdal Yılmaz <https://orcid.org/0000-0002-6717-9047>

Osman Köse <https://orcid.org/0000-0001-5656-6853>

Mehmet Sühha Bostancı <https://orcid.org/0000-0002-4776-6244>

Selçuk Özden <https://orcid.org/0000-0002-3346-7227>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):116-121) DOI: 10.31832/smj.1061707

Öz

Amaç	Kliniğimizde yapılmış olan 10 hafta ve üzeri gebelik terminasyonlarının endikasyonlarını ve obstetrik özelliklerini araştırmak.
Yöntem ve Gereçler	01/01/2016- 15/06/2021 tarihleri arasında kliniğimizde herhangi bir nedenle 10 hafta ve üzeri gebelik terminasyonu yapılan 177 olgu değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen olguların 153'ünü (%86,4) erken gebelik terminasyonu, 24'ünü (%13,6) geç gebelik terminasyonu oluşturdu. Gebelik terminasyonlarının en sık nedenini % 32,2 sıklıkla Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri oluşturdu. Anhidramnios sıklığı % 24,3'tü ve ikinci sen sık gebelik terminasyonu nedeniydi. Gebelik terminasyonu nedeni olarak, kromozomal anomalilerden en sık Trizomi 21 saptanırken (%12) ,yapısal malformasyonlar içerisinde en az kardiyak anomaliler (%0,6) saptandı. Terminasyon süresi açısından erken ve geç terminasyon grubu ve terminasyon yöntemleri kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
Sonuç	Kliniğimizde gebelik terminasyonu uygulanan olgularda yapısal malformasyonlardan en sık olarak MSS anomalileri, kromozomal anomalilerden ise en sık olarak Trizomi 21 görüldü.
Anahtar Kelimeler	Gebelik terminasyonu; yapısal malformasyon; kromozomal anomali; prenatal tanı; ultrason

Abstract

Introduction	To investigate the indications and obstetrical characteristics of pregnancy terminations of 10 weeks or more in our clinic.
Materials and Methods	Between 01/01/2016 and 15/06/2021, 177 cases of pregnancy termination of 10 weeks or more due to any reason were evaluated in our clinic.
Results	Of the cases included in the study, 153 (86.4%) were early pregnancy termination and 24 (13.6%) were late pregnancy termination. The most common cause of pregnancy terminations was Central nervous system (CNS) anomalies with a frequency of 32.2%. The frequency of anhydramnios was 24.3% and it was the second most frequent reason for pregnancy termination. While Trisomy 21 (12%) was the most common chromosomal abnormality as the cause of pregnancy termination, cardiac anomalies were found the least (0.6%) among structural malformations. No statistically significant difference was found when the early and late termination groups and termination methods were compared among themselves in terms of termination duration.
Conclusion	CNS anomalies were the most common structural malformations and Trisomy 21 was the most common chromosomal anomalies in cases where pregnancy termination was performed in our clinic.
Keywords	Pregnancy termination; structural malformation; chromosomal abnormality; prenatal diagnosis; ultrasound

GİRİŞ

Gebeliğin terminasyonu,maternal ya da fetal nedenlere bağlı olarak çeşitli yöntemlerle gebeliğin sonlandırılması olarak tanımlanır. Üreme çağındaki kadınlara en çok uygulanan müdahalelerden birisi olan gebelik terminasyonu aynı zamanda önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹⁻³

Biyokimyasal belirteçlerin tarama programlarına eklenmesi, ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler ile genetik testler, kromozomal anomaliler ve fetal yapısal malformasyonlara daha erken prenatal tanı konmasına neden olmaktadır. Böyle durumlarda hastalara daha fazla gebelik terminasyonu seçeneği sunulmaktadır. Bu yaklaşım, fetal sağlık sorunlarıyla başetmekte bir yönetim seçeneği sunmakla birlikte ayrıca maternal sağlığın korunmasına katkıda bulunur ve birtakım tıbbi, etik ve hukuki sorunları da beraberinde getirir.⁴⁻⁷ Gebelik terminasyonu için yasal gebelik haftası sınırı ülkeler arasında farklılık göstermektedir.^{4,5} Türkiye’de yasal olarak 10. gebelik haftasına kadar istemli bir şekilde gebelik sonlandırılabilirken, daha sonraki haftalarda gebeliğin devamı halinde annenin hayatı tehlikeye girecekse ve fetüs için ciddi sonuçlara yol açabilecek tedavisi mümkün olmayan ölümcül hastalık mevcudiyeti ve ağır sakatlık durumu söz konusu olduğunda gebelik haftası sınırlaması olmaksızın gebeliğin sonlandırılmasına izin verilir.⁸

Bu çalışmada, kliniğimizde yapılmış olan 10 hafta ve üzeri gebelik terminasyonlarının endikasyonlarının ve obstetrik özelliklerinin retrospektif analizi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmada, 01/01/2016- 15/06/2021 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde herhangi bir nedenle 10 hafta ve üzeri gebelik terminasyonu yapılan 177 olgu değerlendirildi. Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı olup, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak tasarlanmış ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır

(protokol numarası: E-71522473-050.01.04-98189-379-20.01.2022).

Hastalara ait veriler hastane arşivinde yer alan hasta dosyalarından ve elektronik kayıtlardan sağlandı. Çalışmamızdaki olguların resmi terminasyon kararları terminasyonların kayıt altına alındığı hastanemiz kayıt defterinden doğrulandı. Terminasyon yapılan olguların yaş, gravida, parite, gebelik haftaları, terminasyon endikasyonları, uygulanan yöntemler ve yöntemle bağlı elde edilen sonuçlar kayıtlardan elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular, terminasyonun gerçekleştirildiği gebelik haftasına göre erken (<23. gebelik haftası) ve geç (≥23. gebelik haftası) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Geç terminasyon olgularına terminasyon öncesinde transabdominal ultrasonografi eşliğinde intrakardiyak potasyum klörür ile fetüsün işlemi uygulandı.

Kliniğimizde terminasyon işlemi, tek başına misoprostol, tek başına foley kateter ve misoprostol ile beraber foley kateterin kombine uygulanması şeklinde yapılmaktadır. Kliniğimizde rutin protokol olarak misoprostol uygulaması uluslararası dernek ve klavuzlara uygun olarak yapılmaktadır.⁹⁻¹¹ Foley kateter uygulamasında kateter, internal servikal os geçilerek yerleştirilir, balonu 30 cc salin ile şişirilir ve uygun şekilde traksiyona alınır. Kombine yöntemde ise foley kateter yerleştirilmesiyle eş zamanlı olarak hastalara misoprostol başlanır. Ayrıca histerotomi yapılan ve herhangi bir komplikasyona karşı histerektomi yapılan olgular kayıtlardan elde edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) kullanılarak yapıldı. Numerik verilerde Kolmogorov-Smirnov testiyle hasta dağılımına bakıldı. Normal dağılım olmadığında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Erken ve geç terminasyon gruplarına ait özellikler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Yöntemlerin terminasyon süresi açısından karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 177 olgunun analizi yapılmıştır. Olgulara ait demografik ve obstetrik özellikler tablo 1'de gösterildi.

	Min	Maks	Ortalama	±SS
Yaş	14	44	29,36	6,33
Gravida	1	6	2,49	1,39
Parite	0	5	1,09	1,11
Terminasyon haftası	11	28	17,99	3,89
Terminasyon süresi (saat)	1	182	20,34	21,27
Min:Minimum değer SS:Standart sapma	Maks:Maksimum değer			

Çalışmaya dahil edilen olguların 153'üne (%86,4) erken gebelik terminasyonu uygulanırken 24'üne (%13,6) geç gebelik terminasyonu uygulandı ve gruplar arasında toplam terminasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Geç terminasyon grubunda 9 olgu (%37,5) missed abortus olup 15 olguya (%62,5) terminasyon öncesinde transabdominal ultrasonografi eşliğinde intrakardiyak potasyum klörür ile fetösit işlemi uygulandı. Erken ve geç terminasyon gruplarına ait özellikler tablo 2'de gösterildi.

	Erken	Geç	p değeri
Yaş	30 ± 6	28 ± 6	0,327
Gravida	2 (1-6)	2 (1-6)	0,607
Parite	1 (0-5)	1 (0-3)	0,748
Terminasyon haftası	17 ± 3	25 ± 2	0,000
Terminasyon süresi (saat)	21 ± 23	16 ± 10	0,491
Veriler ortalama ± SS ve medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.			

Terminasyon endikasyonlarının dağılımı tablo 3'te gösterildi. Terminasyonların % 32,2'si Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri nedeni ile uygulandı. Anhidramnios sıklığı % 24,3'tü ve ikinci sen sık terminasyon nedeniydi. Bunu % 15,3 ile missed abortus takip etti. Kromozomal anomalilerden en sık Trizomi 21 saptanırken (%12) , yapısal malformasyonlar içerisinde en az kardiyak anomaliler (%0,6) saptandı. Terminasyon endikasyonları ve sıklıkları tablo 3'te gösterildi.

	Sayı	Yüzde (%)	
Anhidramnios	43	24,3	
Missed abortus	27	15,3	
MSS anomalileri	57	32,2	
Anensefali	27	15,3	
NTD	16	9	
Ensefalosel	6	3,4	
Hidrocefali	3	1,7	
Holoprosensefali	3	1,7	
Dandy Walker malformasyonu	1	0,6	
İniensefali	1	0,6	
Kromozomal anomaliler	19	10,7	
Trizomi 21	12	6,8	
Trizomi 18	4	2,3	
Trizomi 13	3	1,7	
Multiple anomali	10	5,6	
Karın duvarı anomalileri	Omfalosel	2	1,1
İskelet sistemi anomalileri	İskelet displazisi	4	2,3
Genitoüriner anomaliler	Multistikistik displastik böbrek	4	2,3
Kardiyak anomaliler	Atrioventriküler septal defekt	1	0,6
Yüz ve boyun anomalileri	Kistik higroma	7	4

Terminasyon yöntemleri arasında toplam terminasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Terminasyon yöntemlerinin karşılaştırılması tablo 4'te gösterildi.

Trizomi 21 tanılı bir olguda, ileri gebelik haftasında (26. Gebelik haftası) olması ve daha önce sezaryen operasyonu geçirmesi nedeniyle önce fetösit yapıldıktan sonra histerektomi uygulandı. Daha önce sezaryen operasyonu geçirmiş ve Misoprostol ile gebelik terminasyonu uygulanan bir olguda komplikasyon olarak uterin rüptür gelişti ve histerektomi uygulandı.

Tablo 4. Yöntemlerin terminasyon süresi açısından karşılaştırılması

Yöntem	Misoprostol	Foley kateter	Misoprostol + Foley kateter	P değeri
Terminasyon süresi (saat)	17 ± 13	19 ± 15	26 ± 32	0,366

Veriler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre, en sık gebelik terminasyonu nedenini Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri oluştururken, kromozomal anomaliler içerisinde en sık Trizomi 21 yer almaktadır. Terminasyon süresi açısından erken ve geç terminasyon grubu ve terminasyon yöntemleri kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Prenatal dönemde gelişen teknoloji ile beraber yapısal malformasyonların tanı oranı artmakta ve gebelik terminasyonlarının önemli bir nedeni olmaktadır. Bunların arasında, MSS anomalilerinin önemli bir yer işgal ettiği literatürde bildirilmektedir. Çalışmamızda sadece yapısal malformasyonlar değil tüm gebelik terminasyonların %32,2'si Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri nedeni ile uygulandı. Bulgularımız daha önce yayınlanmış çalışmalarla tutarlıdır.^{4,12-15}

Çalışmamızda, sadece bir olguda (%0,6) kardiyak anomaliler nedeniyle gebelik terminasyonu uygulandığı görülmektedir. Bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık terminasyon nedenini MSS anomalileri oluştururken bizim çalışmamızdan farklı olarak kardiyak nedenler % 26

oran ile ikinci sırada bulunmuştur.¹⁴ Barel ve ark., yaptıkları çalışmada kardiyak nedenlerin %17,6 oran ile MSS anomalileri ve multipl anomalilerden sonra önemli bir gebelik terminasyonu endikasyonu olduğunu belirtmişlerdir.¹² Bir diğer çalışmada ise, yapısal malformasyonlar nedeniyle gebelik terminasyonu endikasyonları arasında kardiyak nedenlerin %9,8 ile MSS ve iskelet sistemi anomalilerinden sonra 3. sırada olduğu rapor edilmiştir.¹⁵ Fetal ekokardiyografik değerlendirmede deneyim arttıkça fetal kardiyak anomalilerin tanı oranı da artmaktadır. Hastanemize tersiyer bir merkez olması nedeni ile bir çok olgu refere edilmektedir. Bundan dolayı, prenatal dönemde bir çok fetal kardiyak malformasyon saptanmakta ve yönetilmektedir. Fakat, bu olguların bir çoğu ya sosyokültürel ve dini nedenlerden dolayı gebelik terminasyonu kabul etmemekte ya da kendi kurumlarında gebelik terminasyonunu tercih etmektedir. Bu nedenlerden dolayı kardiyak nedenler literatüre oranla daha az sıklıkta görülmüş olabilir.

Kromozomal anomaliler de aynı zamanda gebelik terminasyonunun önemli nedenlerinden biridir. 1005 olgunun incelendiği bir çalışmada, en fazla oranda Trizomi 21 olmak üzere 378 olguda nedenin kromozomal anomaliler olduğu belirtilmiştir.¹³ Benzer şekilde bir başka çalışmada, yine Trizomi 21 oranı en fazla olacak şekilde %43,6 olguda kromozomal anomaliler yüksek oranda bulunmuştur.¹⁶ Bizim çalışmamızda, benzer şekilde en sık Trizomi 21 izlenmekle beraber kromozomal anomaliler nedeniyle gebelik terminasyonu oranı % 10,7 olup bu çalışmalardan düşük bulunmuştur.

Gebelik terminasyonu prosedürünün düzgün bir şekilde gerçekleşmesi için önemli olan servikal olgunlaşmadır ve servikal olgunlaşma için farmakolojik ve mekanik olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.^{9,17,18} Daha önce yayınlanan çalışmalarda, kombine Misoprostol ve Foley kateter kullanımının terminasyon süresini kısalttığı bulunmuştur.^{19,20} Biz, terminasyon süresini hem erken ve geç terminasyonlarda hem de yöntemler arasında karşılaştırdığımızda herhangi bir fark bulmadık. Bu durum,

çalışmalar arasındaki örneklem sayısı ve hasta seçimindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda 177 hastadan daha önce sezaryen operasyonu geçirmiş olan ve tekrarlayan dozda Misoprostol uygulanan 1 hastada ciddi komplikasyon olarak uterin rüptür gelişti. Bir metaanalizde, ikinci trimester gebelik terminasyonunda daha önce sezaryen operasyonu geçirmiş hastalarda rüptür oranı % 0,28 olarak rapor edilmiş ve araştırmacılar bunun hastalar için kabul edilebilir olduğunu belirtmişlerdir.²¹

Bu çalışma, tek bir refere merkezin verilerini yansıtması açısından değerlidir. Bununla birlikte retrospektif dizaynı ve terminasyon sonrası otopsi oranı ve sonuçlarına dair herhangi bir verinin olmaması çalışmanın limitasyonları olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, bu retrospektif çalışmada gebelik terminasyonu uygulanan olgularda yapısal malformasyonlardan en sık olarak MSS anomalileri, kromozomal anomalilerden ise en sık olarak Trizomi 21 görüldü. Ayrıca terminasyonların yöntemlerinin birbirine üstünlüğü bulunmamakla birlikte ciddi komplikasyon oranı oldukça az olduğu görüldü.

Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak tasarlanmış ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol numarası: E-71522473-050.01.04-98189-379-20.01.2022).

Kaynaklar

1. Templeton A, Grimes DA. Clinical practice. A request for abortion. *N Engl J Med*. 2011;365:2198–2204.
2. Klemetti R, Gissler M, Niinimäki M, Hemminki E. Birth outcomes after induced abortion: a nationwide register-based study of first births in Finland. *Hum Reprod*. 2012 Nov;27(11):3315–20. doi: 10.1093/humrep/des294. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22933527.
3. Gold RB, Sonfield A. Publicly funded contraceptive care: a proven investment. *Contraception*. 2011;84:437–439.
4. Aslan H, Yildirim G, Ongut C, Ceylan Y. Termination of pregnancy for fetal anomaly. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99: 221–4.
5. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H; EUROCAT Working Group. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG*. 2008 May;115(6):689–96. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01700.x. PMID: 18410651; PMCID: PMC2344123.
6. Rydberg C, Tunón K. Detection of fetal abnormalities by second-trimester ultrasound screening in a non-selected population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:176–82.
7. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation – a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG* 2006;113:664–74.
8. 2827 sayılı nüfus planlaması hakkındaki kanun. *Resmi Gazete* 1983(24 Mayıs);(18059):3–6.
9. ACOG. 2013. ACOG Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion. *Obstetrics and Gynecology* 121:1394–1406.
10. RCOG. 2015. Best practice in comprehensive abortion care. *Best Practice Paper No 2*.
11. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, GemzellDanielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Sep;138(3): 363–366. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12181>.
12. Barel O, Vaknin Z, Smorgick N, Reish O, Mendlovic S, Herman A, et al. Fetal abnormalities leading to third trimester abortion: nine-year experience from a single medical center. *Prenat Diagn*. 2009 Mar;29(3):223–8. doi: 10.1002/pd.2188. PMID: 19177335.
13. Hern WM. Fetal diagnostic indications for second and third trimester outpatient pregnancy termination. *Prenat Diagn*. 2014 May;34(5):438–44. doi: 10.1002/pd.4324. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24424620; PMCID: PMC423881.
14. Vaknin Z, Lahat Y, Barel O, Ben-Ami I, Reish O, Herman A, et al. Termination of pregnancy due to fetal abnormalities performed after 23 weeks' gestation: analysis of indications in 144 cases from a single medical center. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(2):291–6. doi: 10.1159/000229501. Epub 2009 Jul 24. PMID: 19628945.
15. Ozyuncu O, Orgul G, Tanacan A, Aktöz F, Guleray N, Fadiloglu E, et al. Retrospective analysis of indications for termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Apr;39(3):355–358. doi: 10.1080/01443615.2018.1506427. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30428730.
16. Baumann S, Darquy S, Miry C, Duchange N, Moutel G. Termination of pregnancy for foetal indication in the French context analysis of decision-making in a Multidisciplinary Centre For Prenatal Diagnosis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Oct;50(8):102067. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102067. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33484935.
17. Borgatta L, Kapp N; Society of family planning. Clinical guidelines. Labor induction abortion in the second trimester. *Contraception* 84, 4–18 (2011).
18. Lee VC, Ng EH, Ho PC. Issues in second trimester induced abortion (medical/surgical methods). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Aug;24(4):517–27. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.02.008. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20347397.
19. Rezk MA, Sanad Z, Dawood R, Emarh M, Masood A. Comparison of intravaginal misoprostol and intracervical Foley catheter alone or in combination for termination of second trimester pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jan;28(1):93–6. doi:10.3109/14767058.2014.905909. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24635496.
20. Ercan Ö, Köstü B, Özer A, Serin S, Bakacak M. Misoprostol versus misoprostol and foley catheter combination in 2nd trimester pregnancy terminations. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Sep;29(17):2810–2. doi: 10.3109/14767058.2015.1105950. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26452400.
21. Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 May;113(5):1117–1123. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819dbfe2. PMID: 19384128.

Analysis of Publications Related to Triage in The Web of Science Database

Web of Science Veri Tabanında Triyaj ile İlgili Yayınların Analizi

Mehmet Karadağ¹, Mustafa Boğan²

¹ Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Hatay Mustafa Kemal University

² Emergency Department, Faculty of Medicine, Düzce University/Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mehmet Karadağ

Department of Biostatistics and Medical Information, Faculty of Medicine, University of Hatay Mustafa Kemal, Hatay, Turkey

T: +90 530 512 64 51

E-mail : mkarad@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.11.2021

Kabul Tarihi / Accepte: 28.02.2022

Orcid :

Mehmet Karadağ <https://orcid.org/0000-0001-9539-4193>

Mustafa Boğan <https://orcid.org/0000-0002-3238-1827>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):122-131) DOI: 10.31832/smj.1020710

Abstract

Objective	The aim of this study is to make a bibliometric analysis of the publications made about the increasing triage in recent years.
Materials and Methods	The review of the articles to be included in this study was conducted on June 8, 2021 using the database of Web of Science Core Collection. Triage was written in the subject section and a search was made in the form. "Web of Science Categories: (All); Document Types: (All); Languages: (English); Timespan: (All); Indexes: (All)". During the search, no restrictions were entered regarding the dates of the publications. The data were transferred to VOSviewer software and analyzed systematically.
Results	A total of 22653 publications were described between 1980 and 2021. It was found that the most publications were made in the field of emergency medicine (EM) (n=3798; 16,76%). It has been observed that the most publications have been made from the United States. (n=10049; 44,36%). When Turkey's place in all fields and EM is examined; it was seen that it was in the 26th rank (n=225; 0,99%) in the all fields, and 18th in the EM field (n=50; 1,32%).
Conclusion	Studies and publications on triage have been conducted most often in the field of emergency medicine. However, Turkey's place in the current literature is far behind compared to the risks it poses. It is recommended to increase the work on this area in our country.
Keywords	Triage; Web of Science Core Collection; Emergency medicine; Turkey

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı son yıllarda artan triyaj ile ilgili yapılan yayınların bibliyometrik analizini yapmaktır.
Gereç ve Yöntemle	Bu çalışmaya dahil edilecek makalelerin incelenmesi. Web of Science Core Collection veritabanı kullanılarak 8 Haziran 2021 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Basic search alanından Topic bölümün "trijaj" terimi yazılarak; "Web Of Science Categories: (All); Document Types: (All); Languages: (English); Timespan: (All); Indexes: (All)" şeklinde arama yapılmıştır. Arama sonuçlarından elde edilen data VOSviewer yazılımına aktarılmış ve sistematik olarak analiz edilmiştir.
Bulgular	1980-2021 yılları arasında toplam 22653 yayın tanımlanmıştır. Yayınların en çok Acil tıp alanında yapıldığı (n=3798; 16,76%); çoğunluğunun 2020 yılına ait olduğu (n=2880; 12,71%); En çok Amerika Birleşik Devletlerinden (USA) yayın yapıldığı görülmüştür (n=10049; 44,36%). Türkiye'nin tüm alanlar ve acil tıp alanındaki yeri incelendiğinde; genel toplamda 26. sırada (n=225; 0,99%) acil tıp alanında ise 18. sırada (n=50; 1,32%) olduğu görülmüştür.
Sonuç	Trijaj ile ilgili çalışma/yayınlar en çok acil tıp alanında yapılmıştır. Ancak Türkiye'nin mevcut literatürdeki yeri barındırdığı risklere nazaran oldukça geridedir. Ülkemizde bu alana yönelik daha fazla çalışma yapılması önerildi.
Anahtar Kelimeler	Trijaj; Web of Science veritabanı; acil Tıp; Türkiye

INTRODUCTION

Triage is a selection process performed by health workers aimed at determining the priority of care for the injured in mass incidents where there are a large number of injured people.¹ It is an observational practice that quickly determines the severity and need for medical attention of the injured person without a detailed examination.^{1,2} It also includes the planning of the transfer of cases of terrorist attacks, wars, industrial accidents and natural disasters to appropriate centers. Various definitions are used according to the severity of patients' injuries and the priorities of medical care.³ Triage both increases the operability of medical personnel and strengthens communication between medical personnel.^{2,3} The main purpose of the triage application is to save the largest number of lives with available personnel, equipment and facilities. Although triage, which is part of basic trauma and disaster trainings, is a practice made by health professionals, there are also publications emphasizing that it is a practice that rescuers from the public should also know.^{2,4}

Web of Science is a website maintained by Clarivate Analytics that provides access to multiple databases providing comprehensive citation data for many different academic disciplines.⁵ Scientific data up to 1900 can be searched retrospectively.⁶

Bibliometrics is a statistical method which could quantitative analysis the research papers concerned about one special topic via mathematical ways. It could also access the quality of the studies, analysis the key areas of researches and predict the direction of future studies.⁷

Increasing the population, crowding of cities, traffic problems, natural disasters due to lack of resources, mass attacks, epidemics, as well as situations where a large number of people are affected, increase the importance of triage.⁸ The aim of this study is to make a bibliometric analysis of the publications made about the increasing triage in recent years.

MATERIALS and METHODS

Database

The bibliometric of the articles to be included in this study was conducted on June 8, 2021 using the Science Citation Index Expanded (SCI-EXTENDED) database through the Web of Science Core Collection (WOSCC) provided by Thomson Reuters (Philadelphia, PA, USA). In relation to citation indexes, the Social Sciences Citation Index, it has been used Science Citation Index Expanded and Emerging Sources Citation Index. In the basic research area, Triage was written in the subject section and a search was made in the form. "Web of Science Categories: (All); Document Types: (All); Languages: (English); Timespan: (All); Indexes: (All)". During the search, no restrictions were entered regarding the dates of the publications. Year of publication of the publications reached, type of publication (original article, meta-analysis, review, book chapter, etc...) information about the field of science (emergency medicine, internal medicine, general medicine, etc...) and the country of publication was taken and transferred to an excel file. In addition to publications belonging to all fields of science of the Emergency Medicine (EM) sub-dimension was re-searched and the resulting publications were examined under a separate title. When searching, the publication type (for example: compilations, meeting abstracts, editorial materials, papers, letters, etc.) was not restricted and all publication types were included. The data was downloaded in the format (WoS) "Full record and cited references"

Data Analysis

As descriptive statistics, number and % values are given for categorical variables. Tables and graphs of the distribution of publications by fields of science, years, types and countries were made using the Microsoft Excel 2016 version. Visualization software, which has recently been frequently used in bibliometric studies, can produce node-link maps that allow us to intuitively observe the publication outputs, striking points and all other aspects of a research area. In this study, the data were transferred to VOSviewer software and analyzed systematically. VOS

viewer, which allows visualizing the creation of bibliometric networks.^{1,6,10} software has been used. VOS viewer, developed by Van Eck and Waltman (www.vosviewer.com) is a literature visualization software that has the advantages of displaying cluster analysis results.⁷ In information maps created using VOS viewer, elements are represented as nodes and links. Nodes and their tags, such as countries, organizations, authors, citations, and keywords, are proportional to the weight of the analysis components. Publications on triage were retrieved from WOS, the data was analyzed about keywords and Countries of publication. Decoupling between nodes reflects the relationship between components. Although there are many alternative programs to the VOSviewer program for Windows, Linux and Mac, there are three most commonly used alternative programs. The best alternative is NVivo. It's not free, so if you're looking for a free alternative, you could try SciMAT and R program (package bibliometrix). In Top 100 Triage and Emergency medicine articles VOSviewer was used to analyze the Network map, Keywords.

RESULTS

A total of 22653 publications were described between 1980 and 2021. It was found that the most publications were made in the field of emergency medicine (n=3798; 16,76%), the majority of which belonged to the year 2020 (n=2880; 12,71%); the most original articles were published (n=17106; 75,51%). General descriptive data are given in Table 1, Table 2, Table 3. The countries where the publications were made were examined. It has been observed that the most publications have been made from the United States. (n=10049; 44,36%) (Table 3).

Publications on triage are most often made in the field of EM. These publications were published most frequently in 2020 (n=360; 9,48%), most often in the United States (n=1797; 47,32%) and most often in the form of original articles (n=3128; 82,36%). Figure 1 shows the number distributions by year. When Turkey's place in all fields and EM is examined; it was seen that it was in the 26th rank

(n=225; 0,99%) in the all fields, and 18th in the EM field (n=50; 1,32%).

The size of the node on the WOS viewer maps represents the number of times the country has published or the frequency of the keyword. Larger nodes represent more influential countries; the thickness and distance of the nodes represent the strength of cooperative relations between countries. When Figure 2 is examined, it is seen that the United States did the most intensive work on Triage, and then Britain and Germany did it.

When it was determined that one country had at least 2 collaborations, it was seen that a total of 21 countries were in touch with each other. Accordingly, it was found that the country with the highest connection was the United States of America (36568 connections), the country following it was the United Kingdom (8914). It was determined that these two countries are the key nodes in the cooperation network. It is seen that the networks of the first countries are grouped into 3 groups. The relationship network formed in the center of the red United States is seen in the blue UK-based group and then the green group based in Germany (Figure 2).

The magnitude of the points in the WOS visual graphs also represents their frequency, and the keywords for T100 are grouped into 5 sets. The minimum number of repetitions of a keyword was determined to be 2. Of the 100 keywords included in the Triage study, 25 keywords met the threshold. The most searches were associated with the words diagnosis, treatment, emergency medical services and meta-analysis (Figure 3). When the WOS viewer graphs belonging to the Triage studies conducted in the field of emergency medicine were examined, it was found that the countries with the highest connections were again the United States and the United Kingdom (Figure 4). In these studies, the sections that are most associated with the Triage keyword are emergency department, trauma and emergency medical services (Figure 5).

Table 1. Distribution of Articles According to Main Subjects

Science Field	All fields	%	EM*	%
Emergency Medicine	3798	16.76		
Medicine General Internal	2195	9.68	189	4.98
Surgery	1684	7.43	181	4.77
Public Environmental Occupational Health	1378	6.08	165	4.34
Critical Care Medicine	1310	5.78		
Oncology	1259	5.55		
Cardiac Cardiovascular Systems	1220	5.38	5	0.13
Nursing	1093	4.82	227	5.98
Health Care Sciences Services	997	4.4		
Radiology Nuclear Medicine Medical Imaging	989	4.36		
Obstetrics Gynecology	956	4.22		
Pediatrics	920	4.06	194	5.11
Clinical Neurology	889	3.92		
Pathology	611	2.7		
Peripheral Vascular Disease	575	2.54		
Multidisciplinary Sciences	421	1.86		
Health Policy Services	399	1.76	3	0.09
Medical Informatics	375	1.65		
Infectious Diseases	374	1.65		
Medicine Research Experimental	374	1.65		
Computer Science Information Systems	357	1.58	1	0.03
Orthopedics	339	1.5	123	3.23
Medical Laboratory Technology	320	4.42	1	0.03
Respiratory System	298	1.32		
Psychiatry	294	1.3		

* Publications collaborating with Emergency medicine, EM: Emergency Medicine

Science Field	All fields	%	EM*	%
Article	17106	75.51	3128	82.36
Proceedings Paper	1786	7.88	238	6.27
Review	1637	7.23	189	4.98
Meeting Abstract	1570	6.93	135	3.55
Editorial Material	829	3.66	175	4.61
Letter	511	2.26	140	3.69
Early Access	283	1.25	40	1.05
Book Chapter	184	0.81	15	0.4
Book Review	54	0.24	1	0.03
Correction	54	0.24	12	0.32
News Item	34	0.15	3	0.08
Note	23	0.1	6	0.16
Poetry	7	0.03		
Reprint	4	0.02		
Biographical Item	3	0.01	1	0.03
Discussion	3	0.01		
Book	2	0.01		
Data Paper	2	0.01		
Retracted Publication	2	0.01	1	0.03
Correction Addition	1	0.01		
Excerpt	1	0.01		
Fiction Creative Prose	1	0.01		
Theater Review	1	0.01		

EM: Emergency Medicine

Table 3. Geographic of Origin of Articles

Countries/Regions	All fields	%	Countries/Regions	EM	%
Usa	10049	44.36	Usa	1797	47.32
England	2226	9.83	Canada	327	8.61
Canada	1798	7.94	Australia	302	7.95
Australia	1533	6.77	England	253	6.66
Germany	963	4.25	Germany	148	3.9
Italy	908	4.01	France	115	3.03
Netherlands	888	3.92	Spain	105	2.64
France	842	3.72	Netherlands	101	2.66
Peoples R China	781	3.45	Switzerland	86	2.26
Switzerland	541	2.39	Sweden	81	2.13
Spain	516	2.28	Iran	79	2.08
Sweden	482	2.13	Italy	77	2.03
Belgium	416	1.84	Peoples R China	67	1.76
India	402	1.77	South Africa	58	1.53
Japan	402	1.77	Norway	54	1.42
Brazil	323	1.43	Taiwan	53	1.4
Israel	322	1.42	Denmark	51	1.34
Scotland	321	1.42	Turkey	50	1.32
Denmark	311	1.37	Israel	43	1.13
South Africa	281	1.24	Japan	39	1.03
South Korea	266	1.17	South Korea	36	0.95
Taiwan	249	1.10	Belgium	32	0.84
Norway	242	1.07	Singapore	31	0.82
Ireland	239	1.06	Finland	24	0.63
Iran	228	1.01	Saudi Arabia	24	0.63
Turkey	225	0.99			
Singapore	194	0.86			
New Zealand	186	0.82			
Austria	167	0.74			
Greece	145	0.64			

EM: Emergency Medicine

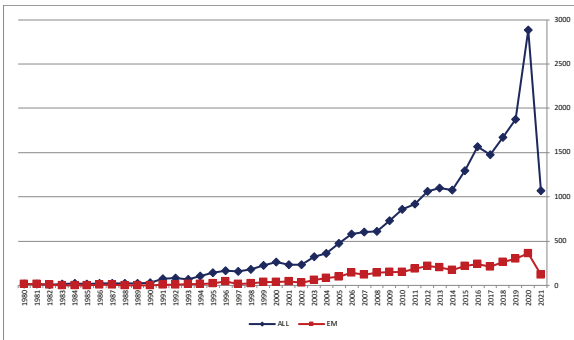


Figure 1. Number of Publications by Years

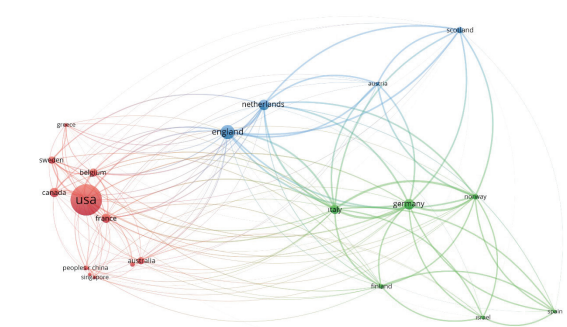


Figure 2. Network Visualization Map of Collaboration of Countries with Top 100 Triage Research

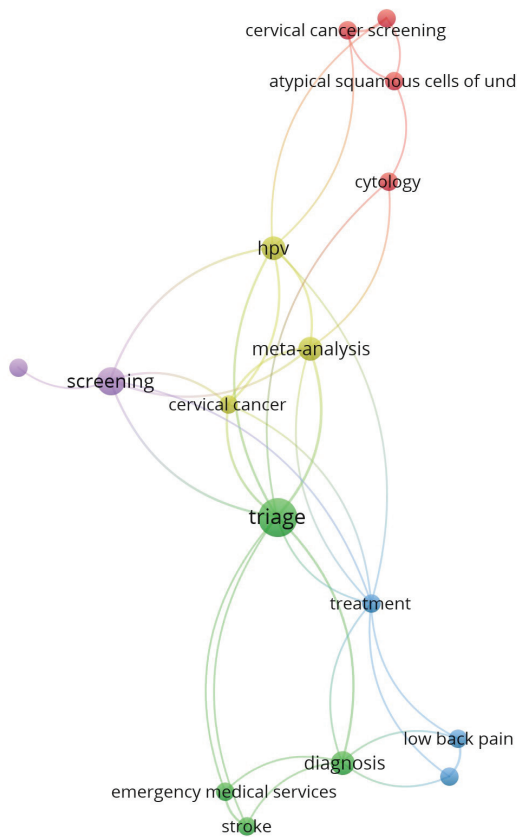


Figure 3. The Network Created by Keywords in The Triage Study in The Top 100 Triage Research

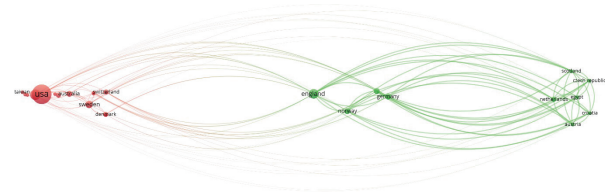


Figure 4. Network visualization map of the cooperation of countries with Triage research in Emergency Medicine

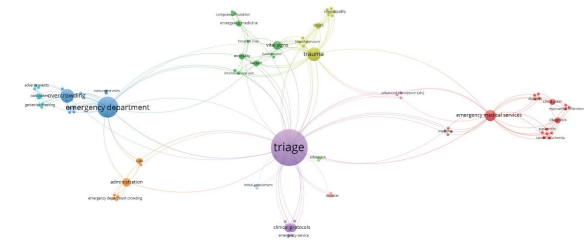


Figure 5. Network visualization map of keywords in Triage research in Emergency Medicine

DISCUSSION

Triage is a practice in which the severity of the injured and the need for medical intervention are quickly assessed in mass events where there are a large number of injured.⁸ Mass attacks can be human-caused events such as terrorist attacks, wars, industrial accidents, as well as natural disasters such as earthquakes, floods, storms, tsunamis. In all cases, triage is defined as the initial assessment of cases at the scene, classification according to their severity and planning of their transfer to appropriate centers. Color codes (green, yellow, orange, red, black), scores and definitions (such as minor, moderate, major) are used to classify patients and strengthen communication between medical personnel.⁹ Triage has started to be applied routinely in Emergency Departments (ED) in recent years not only in mass events, but also due to the fact that it has started to be used frequently for non-emergency reasons.¹⁰ Triage during disasters may require making decisions that some patients will not receive treatment at all, but it is used in routine practice to determine the severity and sequence of patients' need for medical care.¹¹ The main purpose of triage is to save more lives in the available facilities and to make the existing team operational in cases where the patient burden far exceeds the availability of medical personnel and material resources.^{12,13} Triage has started to appear as an expression that has started to be used frequently in other fields of medicine besides emergency and disaster medicine and in hospital functioning. In fact, it is an action that we often use in everyday life, but we don't name it. It is a natural behavior to always put the most urgent ones at the forefront of our job ranking when we do our daily work.¹⁴ In addition to emergency and disaster situations, triage is used in in-hospital patient care services to decide which patient to take, in which order, and for which period.¹⁵ Triage systems and applications applied within EM organizations are an important application in order to use the facilities at hand more effectively in such situations that exceed the possibilities of local health organizations.

The first studies on triage began in the 1980s. Due to the

increase in the population, ease of access to health and the increasing concentration of emergency services, in-hospital triage practices have been implemented in many countries, including our country. Our data "triage" with the keyword "trauma" and "emergency medical services" are words related; most of triage in the ED is related to the fact that is being done. This also indicates that EM has an important role in the development of triage. Dozens of mass incidents occur in our country every year. Some of them climatic and geographical reasons for floods, earthquakes, landslides, natural fire, natural disasters such as storm, while a portion terrorism, bombings, arson, and industrial accidents, such as human induced events. There were 47 suicide attacks in our country between 1996 and 2016, hundreds of people were killed and thousands were injured in these attacks.^{16,17} In 2016 alone, there were 16 suicide attacks. Hundreds of earthquakes occur every year in our country, which is located in the active earthquake belt. Earthquakes occur almost every year in which there are casualties.¹⁸ Floods causing loss of life are observed in the northern parts of the country every year.¹⁹ In the light of this information, it should be expected that in our country, where the capacity of local health services is often exceeded, ways to effectively use the available facilities should be investigated. However, when we look at the data we have, our country is 26th in the ranking of countries broadcasting in the field of triage next up is the 18th in the field of emergency medicine it is seen that it is next. Studies on triage were first made in 1993 in Turkey. More than half of the studies were carried out after 2016. Although increasing social events have increased the importance of triage, it has been observed that only Israel has had an important contribution, while the contribution of Middle Eastern countries where there have been intense disasters has been small. This may be related to the possibilities of access to health.

CONCLUSION

Studies and publications on triage have been conducted most often in the field of emergency medicine. However,

Turkey's place in the current literature is far behind compared to the risks it poses. It is recommended to increase the work on this area in our country.

References

1. American College of Surgeons Committee on Trauma. Prehospital trauma care. In: Resources for Optimal Care of the Injured Patient. American College of Surgeons California, 2006:8-116.
2. Demirel ME, Ali İH, Boğan M. Emergency service experience following the terrorist attack in Mogadishu, 14 October 2017, a scene of lay rescuer triage. *Am J Emerg Med* 2021;40:6-10.
3. Saser MS. Guidelines for Field Triage of Injured Patients: Recommendations of the National Expert Panel on Field. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention 2009:12-34
4. Nordberg M, Castrén M, Lindström V. Primary trauma triage performed by bystanders: An observation study. *Prehosp Disaster Med* 2016;31(4):353-57.
5. Mongeon P, Paul-Hus A. The journal coverage of Web of Science and Scopus: a comparative analysis. *Scientometrics* 2016;106:213-228.
6. Wikipedia.org [homepage on the internet]. Web of Science [cited 10 February 2021]. https://tr.wikipedia.org/wiki/Web_of_Science
7. Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics* 2010;84:523-38.
8. Boffard KD. *Manual of Definitive Surgical Trauma Care 3E*. Toyalar & Francis, 2011:176-235
9. Adaş, G, Turgut, N, Akçakaya A. Büyük Afetlerde Sağlık Hizmetlerinin Planlanması Organizasyonu ve Triage. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;28(2):124-34.
10. Salvi F, Morichi V, Vita D, Fallani M, Fulgheri P. Older adults use the emergency department appropriately. *Intern Emerg Med* 2009;4:93-94
11. Petrini, C. Triage in public health emergencies: ethical issues. *Intern Emerg Med* 2010;5(2): 137-144.
12. Gostin LO. Public health and civil liberties in conflict. In: Gostin LO (ed) *Public Health law. Power, duty, restraint*. University of California Press, 2008:287-488
13. Demir MC, İlhan B. Performance of the Pandemic Medical Early Warning Score (PMEWS), Simple Triage Scoring System (STSS) and Confusion, Uremia, Respiratory rate, Blood pressure and age \geq 65 (CURB-65) score among patients with COVID-19 pneumonia in an emergency department triage setting: a retrospective study. *Sao Paulo Med J*. 2021;139: 170-77.
14. Albrecht C, Neuhold S, Hülsmann M, Strunk G, Ehmsen U, Scholten C, et al. NT-proBNP as a means of triage for the risk of hospitalisation in primary care. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(1):55-61
15. Subbe, CP, Kellett J, Whitaker CJ, Jishi F, White A, Price, S, et. al. A pragmatic triage system to reduce length of stay in medical emergency admission: feasibility study and health economic analysis. *Eur J Intern Med* 2014;25(9):815-20.
16. Wikipedia.org [homepage on the internet]. Disaster [cited 16 May 2021]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Disaster>
17. Wikipedia.org [homepage on the internet]. İntihar saldırıları [cited 05 July 2021]. https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C3%BCrkiye%27deki_intihar_sald%C4%B1r%C4%B1lar%C4%B1_listesi
18. Raiter Y, Farfel A, Lehavi O, Goren OB, Shamiss A, Priel Z, et al. Mass casualty incident management, triage, injury distribution of casualties and rate of arrival of casualties at the hospitals: lessons from a suicide bomber attack in downtown Tel Aviv. *Emerg Med* 2008;25(4): 225-29
19. Wikinews.org [homepage on the internet]. Sel felaketi [cited 21 Apr 2021]. https://tr.wikinews.org/wiki/T%C3%BCrkiye%27de_sel_felaketi

Güney Marmara Bölgesi'nde 2011-2018 Yılları Arası Otopsi Yapılan Bebek Ölümünün Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Infant Deaths in Autopsy between 2011-2018 Years in South Marmara

Murat Serdar Gürses¹, Taner Aydoğan², Eser Bayraktar³, Filiz Eren⁴, Furkan Temel⁵, Okan Akan⁵

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

³ Ordu Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Ordu, Türkiye

⁴ Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye

⁵ Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı, Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Murat Serdar Gürses

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

T: +90 537 020 47 06 E-mail: muratgurses@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 14.01.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 21.02.2022

Orcid:

Murat Serdar Gürses: <https://orcid.org/0000-0002-9982-0476>

Taner Aydoğan: <https://orcid.org/0000-0003-4958-3413>

Eser Bayraktar: <https://orcid.org/0000-0002-9427-2589>

Filiz Eren: <https://orcid.org/0000-0003-1542-8694>

Furkan Temel: <https://orcid.org/0000-0001-7950-7493>

Okan Akan: <https://orcid.org/0000-0002-6179-0064>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):132-139) DOI: 10.31832/smj.1057808

Öz

Amaç	Güney Marmara Bölgesi'nde otopsi işlemi için Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı'na gönderilen 0-24 aylık 474 bebeğin ölüm olgusu araştırılıp otopsi ve adli inceleme bulgularının literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	2011-2018 yılları arasında otopsi yapılan 474 bebek ölümleri olguları; cinsiyet, bebeğin öldüğü zamanki yaşı (gün olarak), ölüm orijini ve nedeni, ölüm yılı, ölüm yeri ya da ölü bulunduğu yer, ölümlerin mevsimsel dağılımı, patolojik ve toksikolojik inceleme sonuçları açısından değerlendirilmiştir. Kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olarak planlanan çalışmada elde edilen veriler, kodlandıktan sonra bilgisayara yüklenmiş ve SPSS programı ile değerlendirilmiştir.
Bulgular	2011-2018 yılları arasında otopsi yapılan 0-2 yaş grubu 474 çocuğun yaş ortancası 90 gün olarak elde edilmiştir. Çocukların %57,3'ü (n=271) erkek, %15,6'sı (n=74) Suriye uyruklu olduğu saptanmıştır. Ölüm nedeni en fazla akciğer hastalığı (%25,7) ve asfiksi (%14,3); ölüm orijini ise en fazla doğal ölüm (%52,7) şeklinde belirlenmiştir. Ölüm nedenleri aylara göre ele alındığında, aralık, ocak, mart ve mayıs aylarında yapılan otopsielerde ölüm nedeni en fazla akciğer hastalıkları olarak belirlenmiştir.
Sonuç	Bu çalışma, Güney Marmara Bölgesi için bebek ölümlerinin oranı ve nedenleri açısından aydınlatıcı bir gösterge olabileceğinden önem kazanmaktadır. Çalışmamızdaki en sık ölüm nedenleri arasında akciğer enfeksiyonu, yabancı cisim aspirasyonu ve travmalar gibi önlenilebilir bebek ölüm nedenleri olup; diğer klinikler tarafından dikkat edilmesi gereken ölüm nedenleridir. Anne adaylarına emzirme eğitiminin verilmesi ve ilk yardım bilgilerinin artırılması yararlı olabilir. Ayrıca akciğer enfeksiyonuna bağlı yüksek ölüm oranları diğer klinikler açısından bebek ölümlerine karşı yol gösterici olabilir.
Anahtar Kelimeler	Bebek ölümleri; otopsi; adli tıp; aspirasyon.

Abstract

Introduction	It was aimed to investigate the death cases of 474 infants aged 0-24 months who were sent to the Forensic Medicine Institute Bursa Group Presidency for autopsy in the Southern Marmara Region and to evaluate the autopsy and forensic examination findings in the light of the literature.
Materials and Methods	474 infant mortality cases autopsied between 2011-2018 years; were evaluated sex, age at death, origin and cause of death, year of death, place of death or place of death, seasonal distribution of deaths, pathological and toxicological examination results.
Results	474 children aged 0-2 were autopsied in between 2011 and 2018 years, the median age was 90 days. It was determined that 57.3% (n=271) of the children were male and 15.6% (n=74) were Syrian nationals. The most common cause of death was lung disease (25.7%) and asphyxia (14.3%); the origin of death was determined as the most natural death. Considering the causes of death by months, the most common cause of death was lung diseases in autopsies performed in december, january, march and may.
Conclusion	This study gains importance as it can be an illuminating indicator for the rate and causes of infant mortality in the Southern Marmara Region. The most common causes of death in our study were preventable infant deaths such as lung infection, foreign body aspiration, and traumas; are the causes of death that should be considered by other clinics. It may be beneficial to provide breastfeeding education to expectant mothers and to increase their first aid knowledge. In addition, high mortality rates due to lung infection may be a guide for other clinics against infant mortality.
Keywords	Infant deaths; autopsy; forensic medicine; aspiration.

GİRİŞ

Bebeklik dönemi, doğumdan sonra bebeğin gelişiminin en hızlı olduğu dönem olup, aynı zamanda bebeğin tehlikelere de açık olduğu dönemdir.¹ Bebeklik dönemi; ülkelerin sağlık düzeyini göstermesi, ölüm nedenlerinin tespiti, sunulan sağlık hizmetinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bebeklik döneminde meydana gelen ölümler, sosyal gelişmişlik ve ekonomik durum ile doğrudan bağlantılı olup en önemli toplum sağlığı sorunudur. Ayrıca, dünya üzerindeki ülkeler arasında büyük değişkenlikler göstermekle birlikte ülkemizde bebek ölüm oranı son yıllarda yüksekliğini korumaktadır.^{1,2}

Bebeklik döneminde meydana gelen ölümler; perinatal, neonatal ve postneonatal dönemlere ayrılarak incelenmektedir. Doğal yoldan oluşan hastalıklar, kazalar veya cinayetler dışında dünyanın fakir bölgelerinde daha yaygın görülmekle birlikte çevrenin temiz ve güvenli olmaması, yetersiz sağlık hizmetleri, yoksulluk, beslenme ve doğumsal etkenler neticesinde önlenemez nedenlerden oluşan çok sayıda bebek ölümlerine yol açmaktadır.^{1,3}

İntrauterin dönemde, doğum sırasında veya sonrasında meydana gelen bebek ölümlerinin nedenlerinin saptanması için otopsi işleminin uygulanması, koruyucu önlemler ve tedavilerin yöntemine karar verme konusunda yol gösterici olmaktadır. Otopsi işlemi uygulanarak embriyo, fetüs ve plasentanın incelenmesi yapılmakta ve böylece, bebek ölüm oranlarının düşürülmesi amacıyla gerekli araştırmalar için sağlıklı ve doğru bilgiler edinebilmeyi sağlamaktadır.^{1,4} Ayrıca, ceza ve miras hukuku açısından miadında doğum ve doğduğunda canlı olup olmadığı hususlarının ve hekim hatası iddialarının değerlendirilmesi tıbbi yönden olduğu kadar adli açıdan da aydınlatıcı olmaktadır. Bununla birlikte yapılan otopsi işlemi ile kalıtsal hastalığın tespit edilmesi, bu konuda danışmanlık verilmesi ve genetik araştırmalara yön verilmesi gelecek nesillerin daha sağlıklı olabilmelerine katkı sağlamaktadır.^{1,5}

Dünyada ve ülkemizde bebek ölümleri ile ilgili olarak kli-

nik çalışmalar ve adli otopsi çalışmaları yapılmış olup Bursa Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nde 01/01/2011-31/12/2018 tarihleri arasında yapılan adli otopsilerde tespit edilen toplam 474 (0-12 ay) bebek ölümlerinin tıbbi literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmamızda, Bursa ve çevre illerini kapsayan Güney Marmara Bölgesi'nde meydana gelen bebek ölümlerinin 01/01/2011-31/12/2018 tarihleri arasında Bursa Grup Başkanlığı'nda yapılan otopsi olguları retrospektif olarak incelenmiştir. 2011-2018 yılları arasında otopsi yapılmış olgular arasından intrauterin dönem ve 0-24 ay yaş grubunda bulunan 474 bebek ölüm olgusunun histopatolojik, toksikolojik ve biyolojik laboratuvar analiz sonuçları, otopsi raporları ve fotoğrafları, savcılık adli soruşturma belgeleri değerlendirilmiştir. Olgular cinsiyet, yaş, ölüm orijini ve nedeni, ölüm yeri, ölümlerin mevsimsel dağılımı, patolojik ve toksikolojik inceleme sonuçları bakımından kaydedilmiştir. Yaş; ölüm tarihinden doğum tarihi çıkarılarak gün olarak hesaplanmıştır. Ölüm orijini ise doğal, kaza, cinayet ve bilinmeyen nedenler olarak sınıflandırılmıştır. Olgulara ait veriler, kodlandıktan sonra bilgisayara yüklenmiş olup istatistiksel analizlerde yaşın dağılımı Shapiro-Wilk testi ve normallik grafikleri ile incelenmiştir. Yaş için ortanca (çeyrekler arası genişlik: ÇAG) ile minimum-maksimum (min-maks) değerler verilmiştir. Cinsiyet, ölüm nedeni, ölüm orijini vb. kategorik değişkenler frekans (%) ile özetlenmiştir. İstatistiksel hesaplamalar ve grafik çizimleri IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmıştır. Bu retrospektif çalışma, 25/12/2018 tarih ve 21589509/2018/998 sayılı Kararı ile İstanbul Adli Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından onaylanmıştır. Ayrıca 03/01/2022 tarih ve E-71522473-050.01-04-92668-581 sayılı Kararı ile Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır.

BULGULAR

2011-2018 yılları arasında otopsi yapılan 0-2 yaş grubu 474 çocuğun yaş ortancası 90 gün (ÇAG: 30-240 gün, min-maks: 1-730 gün) olarak elde edilmiştir. Çocukların %57,3'ünün (n=271) erkek, %15,6'sının (n=74) Suriyeli olduğu görülmüştür. Ölüm nedeni en fazla akciğer hastalığı (%25,7) ve asfiksi (%14,3); ölüm orijini ise en fazla doğal ölüm (%52,7) şeklinde belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. 2011-2018 yılları arası Güney Marmara Bölgesi'nde otopsi yapılan olguların cinsiyet, uyruk, ölüm nedeni ve ölüm orijinine göre dağılımı			
	n (%)		n (%)
Cinsiyet¹		Ölüm Nedeni	
Erkek	271 (57,3)	Akciğer hastalığı	122 (25,7)
Kız	202 (42,7)	ATK'ya* sevk	110 (23,2)
Uyruk		Asfiksi	68 (14,3)
Türk	392 (82,7)	Dahili	52 (11,0)
Suriye	74 (15,6)	Travmaya bağlı beyin kanaması	36 (7,6)
Diğer	8 (1,7)	ARDS**	35 (7,4)
Ölüm Orijini		Konjenital anomaliler	23 (4,9)
Doğal	250 (52,7)	Diğer nedenler	20 (4,2)
Kaza	106 (22,4)	Ani bebek ölüm sendromu	8 (1,7)
Cinayet	4 (0,8)		
Bilinmiyor	114 (24,1)	Toplam	474 (100)
¹ n=473 *Adli Tıp Kurumu **Akut Respiratuvar Distres Sendromu			

Çalışmamıza dahil edilen bebek ölümleriyle ilgili olarak 2011 yılında 35 tane, 2012 yılında 27 tane, 2013 yılında 49 tane, 2014 yılında 52 tane, 2015 yılında 67 tane, 2016 yılında 84 tane, 2017 yılında 82 tane ve son olarak 2018 yılında 78 adet otopsi işlemi uygulandığı tespit edilmiş olup yıllar ilerledikçe bebek ölümlerinde otopsi uygulama sayılarında artış olduğu görülmüştür. Yapılan otopsilerde bebek ölümlerinin en çok ilk trimesterde olduğu 208 olguda tespit edilmiştir. Ölüm yeri ve ölü bulunduğu yer olarak en çok ev (n=230) ve hastane (n=212) olduğu izlenmiş olup, 13'er kez açık alan ve taşıtta bebek ölüm olayların meydana

geldiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmada yer alan Türkiye ve Suriyeli bebek ölümlerinin dışında Afgan, Azeri, Alman, İran, Ukrayna uyruklu çalışmanın %1,7' sini oluşturan 8 tane bebek ölüm olgusu olduğu tespit edilmiştir.

Ölüm orijinleri ve nedenlerinin yıllara göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre, tüm yıllarda doğal ölümlerin en yüksek orana sahip olduğu, 2012 yılından sonra akciğer hastalıklarından kaynaklı ölüm oranının %20'nin üzerinde olduğu görülmüştür. Ölüm orijini olarak 4 adet olguda cinayet tespit edilmiş olup ölüm nedeni olarak 3 tanesinde künt travma ve diğerinde asfiktik ölüm şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Cinayet olgularının su dolu kova içine doğurma, dekapitasyon, kronik fiziksel istismar şeklinde gerçekleşmiş olduğu izlenmiştir. Kaza ile meydana gelen ölümlerin 63 tanesi asfiksi ve 35 tanesi travmaya bağlı beyin kanaması sonucu olduğu saptanmıştır. Kaza neticesinde gelişen asfiktik ölümlerin 33 olguda gıda aspirasyonu sonucu meydana gelmiş olup 11 tanesinde bronş, bronşiyal ve alveol yapısında histopatolojik incelemede yabancı cisme ait bulgular olduğu izlenmiştir. Asfiktik ölümlerin 13 tanesi suda boğulma ve 3 olgu da yanma neticesinde oluşmuştur. Otopsi sırasında alınan örneklerin kimyasal toksikolojik inceleme sonucunda olguların 138'inde tedavi edici etken madde saptanırken 303 tanesinde herhangi bir toksik, uyarıcı, uyutucu veya uyuşturucu etken madde izlenmemiştir. Kazara gelişen asfiktik ölümlerin 5 tanesinin toksikolojik incelemesinde karboksihemoglobin tespit edilmiş olup ölüm nedenlerinin karbonmonoksit zehirlenmesi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yapılan muayene de çürüme bulguları izlenmeyen 2 olguda etanol ve 1 olguda metanol olduğu izlenmiş olup ölüm nedeninin Adli Tıp Kurumu 1. İhtisas Dairesi'nde belirlenmesinin uygun olabileceği şeklinde görüş bildirildiği tespit edilmiştir. Etanol saptananların 1 günlük ve 20 aylık olup metanol tespit edilenlerin de 1 günlük olduğu izlenmiştir. Doğumsal anomaliler 23 olguda görülmekle birlikte en küçüğünün intrauterin dönemde 16 haftalık olup en büyüğünün 1 yaş civarında olduğu izlenmiştir. Bu olguların hepsinde orijin doğal nedenler olup beyin, kalp, akciğer, karaciğer, böbrek

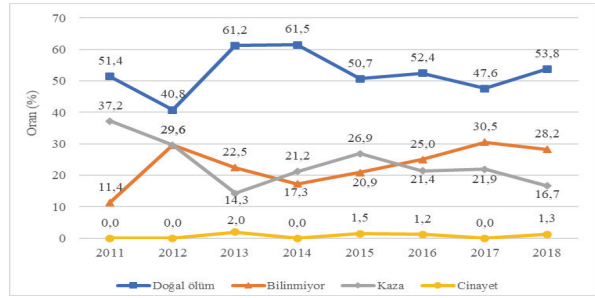
Ölüm Orijini	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Doğal	18 (51,4)	11 (40,8)	30 (61,2)	32 (61,5)	34 (50,7)	44 (52,4)	39 (47,6)	42 (53,8)
Bilinmiyor	4 (11,4)	8 (29,6)	11 (22,5)	9 (17,3)	14 (20,9)	21 (25,0)	25 (30,5)	22 (28,2)
Kaza	13 (37,2)	8 (29,6)	7 (14,3)	11 (21,2)	18 (26,9)	18 (21,4)	18 (21,9)	13 (16,7)
Cinayet	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,3)
Ölüm Nedeni								
Akciğer hastalığı	7 (20,0)	3 (11,1)	14 (28,5)	13 (25,0)	16 (23,9)	29 (34,5)	21 (25,6)	19 (24,4)
ATK'ya* sevk	3 (8,6)	8 (29,7)	11 (22,4)	9 (17,3)	13 (19,4)	20 (23,8)	24 (29,3)	22 (28,2)
Asfiksi	9 (25,7)	4 (14,8)	4 (8,2)	5 (9,6)	13 (19,4)	14 (16,7)	9 (11,0)	10 (12,8)
Dahili	5 (14,3)	5 (18,5)	7 (14,3)	5 (9,6)	8 (11,9)	8 (9,5)	8 (9,7)	6 (7,7)
Travmaya bağlı beyin kanaması	4 (11,5)	1 (3,7)	3 (6,1)	6 (11,5)	6 (8,9)	5 (6,0)	8 (9,7)	3 (3,8)
ARDS**	5 (14,3)	0 (0,0)	4 (8,2)	4 (7,7)	3 (4,5)	7 (8,3)	3 (3,7)	9 (11,5)
Konjenital anomaliler	0 (0,0)	1 (3,7)	2 (4,1)	5 (9,6)	3 (4,5)	1 (1,2)	4 (4,9)	7 (9,0)
Diğer nedenler	1 (2,8)	5 (18,5)	4 (8,2)	3 (5,8)	2 (3,0)	0 (0,0)	3 (3,7)	2 (2,6)
Ani bebek ölüm sendromu	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,9)	3 (4,5)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)
Toplam	35 (100)	27 (100)	49 (100)	52 (100)	67 (100)	84 (100)	82 (100)	78 (100)
*Adli Tıp Kurumu								
**Akut Respiratuvar Distres Sendromu								

Ölüm Orijini	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Doğal	23 (53,5)	19 (51,4)	23 (59,0)	21 (60,0)	24 (66,6)	15 (45,5)	22 (59,5)	16 (48,5)	18 (40,0)	23 (47,0)	21 (46,7)	25 (59,5)
Bilinmiyor	8 (18,6)	12 (32,4)	7 (17,9)	5 (14,3)	6 (16,7)	7 (21,2)	4 (10,8)	11 (33,3)	14 (31,1)	18 (36,7)	12 (26,7)	10 (23,8)
Kaza	11 (25,6)	6 (16,2)	9 (23,1)	9 (25,7)	6 (16,7)	11 (33,3)	10 (27,0)	6 (18,2)	13 (28,9)	8 (16,3)	11 (24,4)	6 (14,3)
Cinayet	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (2,4)
Ölüm Nedeni												
Akciğer hastalığı	17 (39,5)	7 (18,9)	14 (35,8)	12 (34,3)	12 (33,3)	4 (12,0)	8 (21,7)	7 (21,2)	9 (20,0)	11 (22,5)	9 (20,0)	12 (28,6)
ATK'ya* sevk	8 (18,6)	11 (29,8)	6 (15,4)	5 (14,3)	5 (13,9)	7 (21,2)	4 (10,8)	11 (33,3)	14 (31,2)	18 (36,8)	12 (26,8)	9 (21,4)
Asfiksi	10 (23,3)	3 (8,1)	6 (15,4)	5 (14,3)	6 (16,7)	5 (15,2)	6 (16,2)	4 (12,1)	6 (13,3)	5 (10,2)	8 (17,8)	4 (9,6)
Dahili	0 (0,0)	5 (13,5)	4 (10,2)	3 (8,6)	7 (19,4)	5 (15,2)	3 (8,1)	1 (3,0)	3 (6,7)	8 (16,3)	9 (20,0)	4 (9,6)
Travmaya bağlı beyin kanaması	1 (2,3)	1 (2,7)	3 (7,7)	4 (11,4)	0 (0,0)	6 (18,2)	5 (13,5)	2 (6,1)	8 (17,8)	3 (6,1)	2 (4,4)	1 (2,4)
ARDS	2 (4,7)	4 (10,8)	3 (7,7)	3 (8,6)	3 (8,3)	5 (15,2)	4 (10,8)	3 (9,1)	2 (4,4)	1 (2,0)	2 (4,4)	3 (7,1)
Konjenital anomaliler	4 (9,3)	2 (5,4)	1 (2,6)	1 (2,9)	2 (5,6)	0 (0,0)	5 (13,5)	2 (6,1)	1 (2,2)	2 (4,1)	0 (0,0)	3 (7,1)
Diğer nedenler	1 (2,3)	3 (8,1)	1 (2,6)	1 (2,9)	1 (2,8)	1 (3,0)	1 (2,7)	3 (9,1)	2 (4,4)	1 (2,0)	2 (4,4)	3 (7,1)
Ani bebek ölüm sendromu	0 (0,0)	1 (2,7)	1 (2,6)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	3 (7,1)
Toplam	43 (100)	37 (100)	39 (100)	35 (100)	36 (100)	33 (100)	37 (100)	33 (100)	45 (100)	49 (100)	45 (100)	42 (100)
*Adli Tıp Kurumu												

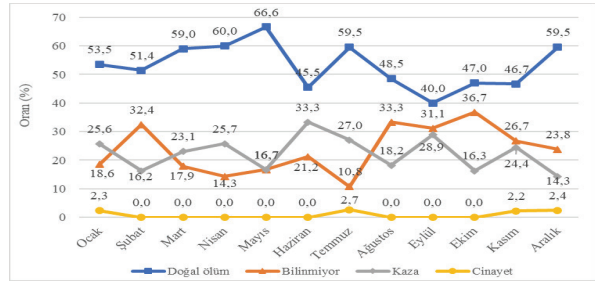
ve kemik doku defektleri olduğu tespit edilmiştir.

Ölüm nedenleri aylara göre ele alındığında, aralık, ocak, mart ve mayıs aylarında yapılan otopsilerde ölüm nedeni en fazla akciğer hastalıkları olarak belirlendi (Tablo 3). Ayrıca ölüm orjinlerinin yıllara ve aylara göre dağılımı sırasıyla Şekil 1 ve 2'de gösterildi. Çocukların uyrukları dikkate alındığında, otopsilerin en az %50'sinde ölüm orijini doğal ölüm şeklinde tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. 2011-2018 yılları arası Güney Marmara Bölgesi'nde otopsi yapılan olguların uyuğua göre ölüm orijini ve ölüm nedenlerinin dağılımı			
Ölüm Orijini	Türk	Suriye	Diğer
	n (%)	n (%)	n (%)
Doğal	203 (51,8)	43 (58,1)	4 (50,0)
Bilinmiyor	97 (24,7)	16 (21,6)	1 (12,5)
Kaza	89 (22,7)	14 (18,9)	3 (37,5)
Cinayet	3 (0,8)	1 (1,4)	0 (0,0)
Ölüm Nedeni			
Akciğer hastalığı	95 (24,2)	27 (36,5)	0 (0,0)
ATK'ya* sevk	94 (24,0)	15 (20,3)	1 (12,5)
Asfiksi	53 (13,5)	13 (17,6)	2 (25,0)
Dahili	44 (11,2)	7 (9,5)	1 (12,5)
Travmaya bağlı beyin kanaması	33 (8,4)	2 (2,7)	1 (12,5)
ARDS**	34 (8,7)	1 (1,3)	0 (0,0)
Konjenital anomaliler	16 (4,1)	5 (6,7)	2 (25,0)
Diğer nedenler	17 (4,4)	2 (2,7)	1 (12,5)
Ani bebek ölüm sendromu	6 (1,5)	2 (2,7)	0 (0,0)
Toplam	392 (100)	74 (100)	8 (100)
*Adli Tıp Kurumu			
**Akut Respiratuvar Distres Sendromu			



Şekil 1. 2011-2018 yılları arası Güney Marmara Bölgesi'nde otopsi yapılan olguların ölüm orjinlerinin yıllara göre dağılımı



Şekil 2. 2011-2018 yılları arası Güney Marmara Bölgesi'nde otopsi yapılan olguların ölüm orjinlerinin aylara göre dağılımı

TARTIŞMA

Ülkemizde bebek ölüm sayısı, 2014 yılında 14951, 2018 yılında 11598 ve 2019 yılında 10770 olarak tespit edilmiştir. Bin canlı doğum başına düşen bebek ölüm sayısını ifade eden bebek ölüm hızı, 2014 yılında binde 11,1 ve 2018 yılında binde 9,3 iken 2019 yılında binde 9,1 şeklinde bulunmaktadır. Bir aylıktan önce ölen bebeklerin oranı 2018 yılında %65,1 iken 2019 yılında %63,6 olduğu izlenmiştir. Ölen bebeklerin 2019 yılında %12,3'ünün ilk gün, %29,6'sının 1-6 günlükken, %21,7'sinin ise 7-29 günlükken yaşamını yitirdiği tespit edilmiştir. Ölen bebeklerden 1-4 aylıkken yaşamını yitirenlerin oranı ise %23,3 olmuştur.6 Perinatal ve neonatal ölüm sayıları ülkemizde son yıllarda azalmış olup kalkınmış diğer ülkelerle karşılaştırıldığında daha yüksek olmakta ve bu durum ülkemizde halen bebek ve anne sağlığı ile ilgili sorunların ön planda bulunduğu belirtilmektedir.7

5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu'nun 88. maddesi kapsamında yapılan yenidoğan bebeğin otopsilerinde miadında ve canlı doğup doğmadığının, yaşama yeteneği bulunup bulunmadığının saptanması gerekmektedir. Bebek ölümlerinde bebeğin zamanında doğup doğmadığı yönünden değerlendirilmesi; boy, ağırlık, oturma yüksekliği, ayak taban uzunluğu, kafa, göğüs ve karın çevresi uzunluğu, vücutundaki lanugolar, tırnak ve kulak gelişimi, testislerin skrotuma inmesi, iç organların maturasyon derecesi, Becklard ve Kalkaneus kemikleşme noktasına göre yapılmaktadır.⁵

Literatürdeki çalışmalarda tespit edilen perinatal dönem bebek ölümlerinde plasenta patolojilerinin %12-65 arasında yer aldığı ve gebelik haftasının ilerlemesiyle ölüme yol açan etkenlerden plasental patolojilerin arttığı bildirilmiştir.⁸ Ayrıca, ölü doğumların sebepleri olarak fetal hipoksinin, intrauterin enfeksiyonun ve anneye ait nedenlerin (trafik kazası) en sık şekilde görüldüğü belirtilmektedir.⁷

Erkek fetüs akciğerlerinin testosteronun etkisiyle daha geç olgunlaşmasından dolayı erkek fetüslerin spontan düşük ve ölü doğumla karşılaşma ihtimalinin ve bebeklik döneminde biyolojik olarak daha zayıf olmalarının kızlara göre daha fazla mortalite riski ile karşı karşıya kalmasına neden olmaktadır.^{9,10} Nitekim çalışmamızda da ARDS ve akciğer hastalığı nedenlerine bağlı ölümlerde erkek bebek sayısı daha fazlaydı.

Bebek ölümlerin en sık nedenlerinin konjenital malformasyonlar, enfeksiyonlar, perinatal asfiksi ve metabolizma hastalıkları olduğu, ayrıca akut alt solunum yolları enfeksiyonları ve yaralanmaların çoğunlukla bunlarla beraber izlendiği saptanmıştır.¹¹ Bizim çalışmamızda akciğer hastalıkları en sık ölüm nedeni olup; bu ölümler arasında da pnömoninin en sık olduğu görülmüştür. Pakiş ve arkadaşları yaptığı çalışmalarında, ölüm nedeni belirlenemeyen bebek ölümlerinin oranının erişkinlere göre daha fazla olduğunu ve önemli bir sorun teşkil ettiğini bildirmişlerdir.⁷

İnsanların soğuk mevsimlerde kapalı yerlerde birlikte bulunmasından dolayı enfeksiyon riskinin artışı ve dolayısıyla bebek ölümlerinin de artış gösterdiği tespit edilmiştir.¹² Bebek ölümlerinin aylara mevsimlere göre dağılımını gösteren çalışmalarda; neonatal bebek ölümlerinde çevresel faktörlerin önemli derecede etkili olduğu belirtilmiş olup yağışlı mevsimlerde anlamlı olarak yükseldiği sunulmuştur.^{12,13} Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da aralık, ocak, mart ve mayıs aylarında yapılan otopsilerde ölüm nedeni en fazla akciğer hastalıkları olarak belirlenmiştir.

Kaya ve arkadaşları tarafından bebeklik dönemine ait yapmış oldukları çalışmalarında, ölüm orijinleri açısından doğal ölüm nedeninin daha sık olduğunu ve bunun nedeni olarak da ölüm nedeninin saptanmasındaki güçlük ve kaza-cinayet olgularının saklanması olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁴ Çalışma grubumuzda yer alan olgular adli otopsi olguları arasında seçilmiş olsa da tespit edilen bebek ölümlerinin orijinlerini incelediğimizde, literatür ile uyumlu olarak doğal nedenli ölümlerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil olan olguların %52,7'sini oluşturan 250 bebek ölümü doğal nedenlerle meydana gelmektedir.

Hekimlere karşı son yıllarda artan davalar sonucu ölü doğum ve bebek ölüm olgularının çoğunlukla otopsi işlemi uygulanması için gönderildiği görülmüştür. Hastanede ölen 212 olgunun (%44,8) otopsiye gönderilmesi bunu destekler niteliktedir. Kaya ve arkadaşları da sağlık kuruluşlarından gönderilen otopsi oranının %23,2 olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴ Çalışmamızda dikkati çeken diğer kısım ise, otopsiye gönderilen bebek ölümlerinin 110'unda (%23,3) otopsi ve laboratuvar incelemesi sonuçlarına göre ölüm nedeni tespit edilemeyip üst kurul olan Adli Tıp Kurumu 1. İhtisas Dairesi'ne görüş alınmak üzere otopsi raporu, otopsi fotoğrafları, tanık ifadeleri ve olay yeri tutanağı içeren tahkikat dosyası şeklinde gönderilmiştir. Bu oran gelişen otopsi standartlarına rağmen oldukça yüksek-

tir. Bu durum bebek ölümlerinde ayrıntılı adli soruşturma, standartlarına uygun bir otopsi uygulaması ve daha ileri ve detaylı inceleme yöntemlerinin kullanılması gerektiğini işaret etmektedir.¹⁴ Çalışmamızda bulunan 63 tane asfiksili ölümlerin 33'ünü (%52,3) yabancı cisim aspirasyonu olgularının oluşturduğu görülmüştür. Asfiksi nedeniyle öldüğüne karar verilen olguda, aspirasyon materyalinin çoğunluğunun anne sütü olduğu saptanmıştır. Ayrıca, akciğer hastalıkları birinci sıklıkta görülen ölüm nedeni olarak tespit edilmiş olup akciğer hastalıklarının %62,2'sinde patolojik incelemede pnömöni bulguları izlendiği görülmüştür. Ölü doğum olarak belirtilen 8 olgunun 5 tanesinin ölüm nedeni tespit edilemeyip 3 tanesinin ise prematürite, iskelet displazisi ve akut respiratuar distres sendromu olduğu, ölümün 7 tanesi hastanede gerçekleşirken, kalan 1 tanesinin ölüm yerinin bilinmediği, ayrıca hepsinin sistematik toksikolojik incelemesinde herhangi bir bulgu izlenmediği saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 8 olgunun zamanından önce doğmuş olduğu ve havalanmamış akciğer bulguları saptanmıştır. Olgu serimizde, sadece 1 olguda plasenta incelemesi yapılmış olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, olgular otopsiye gönderildiğinde plasentanın cenazeye dahil edilmemesidir. İnceleme yapılan plasentada eritrosit ekstrevasyonu dışında patolojik bulgu izlenmemiş olup konjenital olarak 6 parmağı bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada, otopsiye yönlendirilen perinatal bebek ölümlerinde plasentaların yer almamasının adli tıbbi incelemelerde eksiklik oluşturduğu kanaatine varılmıştır. Bebek ölümleri olgularımızın arasında sağlık çalışanlarının şikâyet edildiği durumlarda tıbbi uygulama hatası açısından ölüm nedeni hususunda üst kuruldan görüş alınmak üzere başvurulmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız, Güney Marmara Bölgesi için 8 yıllık 0-24 ay bebek ölümlerinden elde edilen bilgilerle, ileride meydana gelebilecek bebek ölümlerine karşı yol gösterici olabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır. Özellikle önlenemez ölüm nedenleri olan akciğer enfeksiyonu, asfiksi gibi yabancı cisim aspirasyonu, dahili nedenler ve travmalar konusunda dikkat çekmeyi başarmaktadır.

Anne adaylarına emzirme eğitiminin verilmesinin yanında ilk yardım bilgilerinin artırılmasının yararı olabileceği düşünülmektedir. Tıbbi uygulama hatasının değerlendirilmesi açısından sağlık çalışanlarının ailelerin aydınlatılmasında ve bilgilendirilmesinde iletişim sağlanması gerektiği düşünülmekte olup bilimsel olarak anomali tespit oranı, doğumlardaki ve gebelik sürecindeki komplikasyon oranları hakkında bilgilendirilme yapılması gerekmektedir. Adli tıp yönünden birçok konunun açıklığa kavuşturulması için bebek ölümlerinde mutlaka otopsi işlemi yapılmalı ve otopsiye plasenta mevcut ise bebeğin yanında gönderilmesi gerekmektedir.

Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak tasarlanmış ve 25/12/2018 tarih ve 21589509/2018/998 sayılı Kararı ile İstanbul Adli Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

Çıkar Beyanname

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: OA, MSG. Veri toplama/İşleme: TA, FT. Veri analizi ve yorumlama: EB, MSG, FE. Literatür taraması: EB. Yazım: EB, MSG. Gözden geçirme ve düzeltme: MSG, EB, FE. Danışmanlık: OA, EB, MSG.

Kaynaklar

1. Aksoy F. Perinatal otopsinin önemi ve patoloji laboratuvarına materyalin gönderilmesi. *Perinatoloji Dergisi*. 2000;8(3-4):69-72.
2. Çetinkaya AS, Uraş N, Dilmen U. Perinatal ve neonatal mor-talite. *The Journal of Gynecology- Obstetrics and Neonatology*. 2013;10(40):1660-4.
3. Black RE, Morris SS, Bryce J. Child Survival I, Where and why are 10 million children dying every year? *The Lancet* 2003;361(9376):2226-34.
4. Valdes-Dapena m, Kolousek DK, Huff DS. Perinatal fetal and embryonic autopsy. In: Gilbert-Barness E (ed). *Potter's pathology of the fetus and infant*. St Louis, 1997; 483-493.
5. Koç S, Can M. Birinci Basamakta Adli Tıp. In: Pakiç I, Koç S, eds. *Perinatal ve Neonatal Dönem Bebek Ölümeleri*. 2011;117-26. 2 ed. İstanbul: Golden Print.
6. Ölüm ve Ölüm Nedenleri İstatistiği, 2019. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710> Erişim Tarihi 14 Ocak, 2022.
7. Pakiç I, Koç S. Perinatal ve neonatal bebek ölümleri. http://www.istabip.org.tr/media/uplod/klinik_2009_22/09.pdf; Erişim Tarihi 14 Ocak, 2022
8. Roescher AM, Timmer A, Erwich JJ, Bos AF. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):s89419.
9. Fuse K, Crenshaw EM. Gender imbalance in infant mortality: A cross-national study of social structure and female infanticide. *Social Science&Medicine* 2006;62(2):360-74.
10. Akın A, Demirel S. Toplumsal cinsiyet kavramı ve sağlığa etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;25(4):73-82.
11. Avcı A, Topuzoğlu A. İstanbul'da 2005'te meydana gelen beş yaş altı çocuk ölümlerinin değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2008;7(4):301-10.
12. Apostolidou I, Katsouyanni K, Touloumi G et al. Seasonal variation of neonatal and infant deaths by cause in Greece. *Scand J Soc Med* 1994;22(1):74-80.
13. Lawoyin TO. Risk factors for infant mortality in a rural community in Nigeria. *J R Soc Health* 2001;121(2):114-8.
14. Kaya A, Bilgin UE, Şenol E, Koçak A, Aktaş EÖ, Şen F. İzmir'de yapılan bebeklik dönemi adli otopsiler: 1999-2007. *Ege Tıp Dergisi* 2010;49(3):177-184.

Optical Coherence Tomography Findings of Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy

Nonarteritik İskemik Optik Nöropatide Optik Koherens Tomografi Bulguları

Sedat Özmen, Emine Doğan, Burçin Çakır, Nilgün Özkan Aksoy, Erkan Çelik

University Medical Education and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sedat Özmen

Sakarya University Medical Education and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Sakarya, Turkey

T: +90 505 916 76 24

E-mail : drsozmen@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 25.02.2022

Orcid :

Sedat Özmen <https://orcid.org/0000-0002-6675-7132>

Emine Doğan <https://orcid.org/0000-0002-6505-3328>

Burçin Çakır <https://orcid.org/0000-0001-7816-0627>

Nilgün Özkan Aksoy <https://orcid.org/0000-0003-1107-9546>

Erkan Çelik <https://orcid.org/0000-0002-8681-7868>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):140-145) DOI: 10.31832/smj.909319

Öz

Objective	Nonarteritik iskemik optik nöropatiye (NAION) ve glokoma ikincil optik atrofi gelişmiş olgularda optik sinir başı parametrelerinin optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilmesi.
Materials and Methods	Glokoma (Grup 1) ve NAION (Grup 2) nedeniyle optik atrofi gelişen olguların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), merkezi kornea kalınlığı, OKT ile retina sinir lif tabakası (RSLT) ve ganglion hücre kompleks kalınlığı parametreleri kaydedildi. Ortalama ve bölgesel (üst, üst temporal, alt, alt temporal, temporal, nazal, üst nazal, ve alt nazal) RSLT ve ganglion hücre kompleks kalınlıkları gruplar arasında karşılaştırıldı.
Results	Grup 1'de yer alan 30 (14 kadın, 16 erkek) olgunun yaş ortalaması 66.2±12 iken, Grup 2'de yer alan 36 (16 kadın, 20 erkek) olgunun 61.6±13.05 idi. EİDGK Grup 1'de 0.43±0.3, Grup 2'de 0.16±0.1 olup; gruplar arasında istatistiksel fark mevcuttu (p < 0.01). Ortalama RSLT Grup 1'de 50.8±10 µ, Grup 2'de 59.05±11 µ olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p:0.21). Ortalama ganglion hücre kompleks kalınlığı gruplarda sırasıyla 50.2±10.4, 48±15 µ olup; NAION daha düşük bulundu (p:0.04). Alt kadran RSLT kalınlığı Grup 1'de daha düşüktü (p:0.02). Grup 1'de alt temporal kadran ganglion hücre kalınlığı, Grup 2'de üst kadran ganglion hücre kalınlığı belirgin olarak düşük bulundu (p < 0.01, p:0.09). Diğer kadranlarda iki grup arasında anlamlı fark yoktu.
Conclusion	The mean ganglion cell complex thickness was found to be thinner in the NAION group. This may indicate that the ganglion cell complex is more susceptible to ischemia-related damage.
Keywords	Optic neuropathy; Retinal nerve fiber layer; Ganglion cell layer

Abstract

Amaç	Nonarteritik iskemik optik nöropatiye (NAION) ve glokoma ikincil optik atrofi gelişmiş olgularda optik sinir başı parametrelerinin optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilmesi.
Gereç ve Yöntem	Glokoma (Grup 1) ve NAION (Grup 2) nedeniyle optik atrofi gelişen olguların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), merkezi kornea kalınlığı, OKT ile retina sinir lif tabakası (RSLT) ve ganglion hücre kompleks kalınlığı parametreleri kaydedildi. Ortalama ve bölgesel (üst, üst temporal, alt, alt temporal, temporal, nazal, üst nazal, ve alt nazal) RSLT ve ganglion hücre kompleks kalınlıkları gruplar arasında karşılaştırıldı.
Bulgular	Grup 1'de yer alan 30 (14 kadın, 16 erkek) olgunun yaş ortalaması 66.2±12 iken, Grup 2'de yer alan 36 (16 kadın, 20 erkek) olgunun 61.6±13.05 idi. EİDGK Grup 1'de 0.43±0.3, Grup 2'de 0.16±0.1 olup; gruplar arasında istatistiksel fark mevcuttu (p < 0.01). Ortalama RSLT Grup 1'de 50.8±10 µ, Grup 2'de 59.05±11 µ olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p:0.21). Ortalama ganglion hücre kompleks kalınlığı gruplarda sırasıyla 50.2±10.4, 48±15 µ olup; NAION daha düşük bulundu (p:0.04). Alt kadran RSLT kalınlığı Grup 1'de daha düşüktü (p:0.02). Grup 1'de alt temporal kadran ganglion hücre kalınlığı, Grup 2'de üst kadran ganglion hücre kalınlığı belirgin olarak düşük bulundu (p < 0.01, p:0.09). Diğer kadranlarda iki grup arasında anlamlı fark yoktu.
Sonuç	RSLT kalınlık ortalaması açısından gruplar arasında fark bulunmazken alt kadran RSLT kalınlığı glokomatöz gözlerde daha ince bulundu. Ortalama ve üst kadran ganglion hücre kompleks kalınlığı NAION grubunda daha düşük tespit edildi.
Anahtar Kelimeler	Optik nöropati; Retina sinir lifi tabakası; Ganglion hücre tabakası

INTRODUCTION

Nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION) is an ischemic optic neuropathy caused by the occlusion of the short posterior ciliary artery that supply the anterior part of the optic nerve head.¹ It is characterized with acute unilateral painless vision and visual field loss. Risk factors such as hypertension, atherosclerosis, prothrombotic conditions, systemic arterial hypotension and previous intraocular surgery plays role in the development of NAION.² In addition, the structure of the optic nerve head plays an important role in the pathology of NAION. Optic disc features such as small optic disc, small physiological cupping, and vascular branching anomalies increase the risk for NAION.³ In NAION sectoral or diffuse optic disc edema occurs initially, and progresses to optic disc pallor with sectoral or diffuse atrophy.⁴

Glaucoma which is an optic neuropathy with progressive degeneration of retinal ganglion cells causes progressive visual field defect. The most important risk factor in glaucoma is high intraocular pressure (IOP), but progressive optic nerve damage may occur even with the normal pressure. In glaucoma, degeneration of retinal ganglion cells causes a decrease in the neuroretinal rim and an increase in physiological pitting of the optic disc.⁵ Optical coherence tomography (OCT) has an important role in the diagnosis and follow-up of glaucoma patients by providing information about the retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex thickness. In both glaucoma and NAION, optic atrophy develops in the late stages; however, there are differences in the appearance of optic nerve head in these cases. In glaucomatous optic atrophy, prominence of lamina cribrosae and excavation with enlargement of the cup occur; in NAION cupping and pitting is not expected, and the pallor of the optic disc is more prominent.

In our study, we aimed to evaluate and compare the optic nerve head parameters in patients with NAION and glaucomatous optic atrophy.

MATERIALS and METHODS

This is a descriptive, cross sectional and retrospective study. Data of patients diagnosed with glaucomatous optic atrophy (Group 1) and NAION (Group 2) between 2017-2020 were retrospectively analyzed. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was conducted at Sakarya University Education and Research Hospital. Prior approval was received from the Institutional Review Board 71522473/050.01.04/168 and written informed consent was obtained from each subject.

Group 1 was consisted of 30 patients diagnosed with advanced stage primary open angle glaucoma and Group 2 consisted of 36 patients diagnosed with NAION.

Patients with a history of previous eye surgery, refraction defects greater than ± 3 diopters, and a history of ocular or systemic disease that may affect the optic nerve head were excluded from the study. Best corrected visual acuity (BCVA) of all cases were evaluated according to the Snellen chart, IOP measurements with Goldmann applanation tonometer, and detailed fundus examination findings were examined. Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements were obtained with the Cirrus EDI-OCT (Carl Zeiss Meditec Dublin, CA, USA). All OCT scans were performed by the same experienced examiner and scans with signal strength of ≥ 8 were used for analysis. In each case, it was checked whether the device correctly perceived the borders of RNFL and optic nerve head structures. RNFL and ganglion cell complex thickness analysis results were recorded by determining mean and regional (superior, superotemporal, inferior, inferior temporal, temporal, nasal, superonasal, and inferonasal) values for each eye and compared between groups.

Statistical Analysis

The analysis of the data was performed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 program (SPSS Inc. Chicago, USA). The suitability of variables to normal distribution was examined by analytical methods

(Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk tests). It is given by using means and standard deviations for normally distributed variables by descriptive analysis. Normally distributed data were compared between groups using Student T test. Differences were considered statistically significant when the p value was less than 0.05.

RESULTS

The mean age of 30 patients (14 female, 16 male) in Group 1 was 66.2 ± 12 years and 36 (16 female, 20 male) patients in Group 2 was 61.6 ± 13.05 years. The groups were similar regarding to age and gender ($p=0.25$). BCVA was 0.43 ± 0.3 in Group 1 and 0.16 ± 0.1 in Group 2, and statistically significant difference was found between the groups ($p < 0.01$).

The mean RNFL was $50.8 \pm 10 \mu$ in Group 1 and $59.05 \pm 11 \mu$ in Group 2 and there was no statistically significant difference ($p:0.21$). The mean ganglion cell thickness was $50.2 \pm 10.4 \mu$ and $48 \pm 15 \mu$ in groups, respectively and it was significantly thinner in the NAION group ($p:0.04$). Inferior quadrant RNFL thickness was $53.96 \pm 13 \mu$, $74.18 \pm 23 \mu$ in the groups, respectively and it was significantly thinner in Group 1 ($p:0.02$). There was no significant difference in the other quadrants between the groups (Table 2). The inferotemporal quadrant ganglion cell thickness was significantly ($p < 0.01$) thinner in Group 1 and the superior quadrant ganglion cell thickness was significantly thinner in Group 2 ($p: 0.09$) (Table 3).

Table 1: Demographic and Clinical Findings of Patients

	Group 1	Group 2	p
Average Age(year)	66.2±12	61.6±13.05	0,257
Gender (K/E)	14/16	16/20	p<0,01
BCVA	0,43±0,15	0,16±0,32	0,010
BCVA:Best Corrected Visual Activity, There was no statistical difference between the two groups in terms of age and gender. BCVA was found to be lower in ischemic optic neuropathy than in glaucomatous optic atrophy.(p:0,010)			

Table 2: Average and Different Quadrant of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness of Glaucoma and Ischemic Optic Neuropathy (RNFL)

	Group 1	Group 2	p
Average Total RNFL	50,83±10	59,05±15	0,210
Average Superior Quadrant RNFL	56,66±16	64,55±22	0,273
Average Inferior Quadrant RNFL	53,96±13	74,19±23	0,020
Average Temporal Quadrant RNFL	39,20±10	47,47±10	0,070
Average Nasal Quadrant RNFL	52,50±12	51,50±12	0,944

(RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer) There was no statistical difference between the two groups in retinal nerve fiber thicknesses in the average, superior, temporal and nasal quadrant. In glaucomatous optic atrophy, retinal nerve fiber thickness in the inferior quadrant was statistically thinner than in ischemic optic neuropathy)

Table 3: Average and Different Quadrant of Ganglion Cell Thickness of Glaucoma and Ischemic Optic Neuropathy (GCT)

	Group 1	Group 2	p
Average Total GCT	50,26±10	48,88±15	0,04
Average Superior Quadrant GCT	51,40±12	47,38±18	0,65
Average Inferior Quadrant GCT	49,26±10	51,97±16	<0,01
Average Superotemporal Quadrant GCT	49,86±12	47,66±16	0,7
Average Inferotemporal Quadrant GCT	48,86±110	55,00±19	0,01
Average Superonasal Quadrant GCT	49,90±13	50,94±16	0,94
Average Inferonasal Quadrant GCT	50,96±11	51,44±14	0,98

(GCT:Ganglion cell thickness) There was no statistical differences between superior, superotemporal, superonasal and inferonasal quadrant of ganglion cell thicknesses of two groups. Inferior and inferotemporal quadrant of ganglion cell thicknesses in glaucoma was lower than ischemic optic neuropathy. Average ganglion cell thickness of ischemic optic neuropathy was lower than glaucoma.

DISCUSSION

In present study, although there was no significant difference between the groups in terms of mean RNFL thickness, the mean ganglion cell complex thickness was thinner in the NAION group. This results may indicate that the ganglion cell complex is more susceptible to ischemia-related damage. In addition, the superior quadrant ganglion cell thickness was significantly thinner in NAION group. This results suggest that ischemic damage due to NAION may affect certain locations in the optic nerve. Significant axonal and ganglion cell loss occurs in both NAION and glaucoma. NAION, which occurs as a result of occlusion of the short posterior artery is characterized by the development of sectoral or diffuse disc edema in the acute phase and the development of pallor and atrophy in the optic disc at the the later periods. The presence of pallor of the optic disc and the absence of pitting and excavation are in favor of NAION. However, thinning of the neuroretinal rim has been reported in some studies.¹ Glaucoma which is a progressive optic neuropathy with degeneration of retinal ganglion cells causes marked cupping of the optic disc. Glaucomatous cell damage begins primarily in the inferotemporal quadrant generally.

In literature, there are various studies comparing optic nerve head parameters in glaucoma and NAION patients and conflicting results were reported regarding these parameters. Resch et al. compared primary open angle glaucoma, NAION and control cases, and they reported that RNFL was thinner in glaucoma and NAION cases compared to the control group. However, no difference was reported between glaucoma and NAION.⁷ Danesh Meyer et al. compared glaucoma and NAION cases who had similar visual field loss; and reported that RNFL thickness is thinner in glaucoma cases.⁸ Saito et al. compared the RNFL thickness of unilateral NAION patients with their other non-affected eyes and reported that there was no significant difference between the two groups.⁹ In a study, comparing glaucoma and NAION cases with similar visual field defects; it was reported that there was no significant

difference between the two groups. However, when the quadrants were analyzed separately; quadrant correlation was more prominent in NAION cases.¹⁰ In another study, it was reported that the superonasal quadrant RNFL thickness was thinner in the NAION group and the inferotemporal quadrant RNFL thickness was thinner in the glaucoma group. They concluded that this results may be related to the fact that the nasal quadrant is less sensitive in glaucoma and the superonasal quadrant is affected later during glaucoma progression. They also reported that superior quadrant is more sensitive to ischemic events in NAION group.¹¹ Similar to these results, in the present study, inferior quadrant RNFL thickness was significantly thinner in glaucoma cases, mean ganglion cell complex thickness was thinner in the NAION group. When the quadrants were analyzed, superior quadrant ganglion cell thickness in the NAION cases and inferotemporal quadrant ganglion cell thickness in glaucoma cases was significantly thinner in our study. Similarly, Lee et al. compared the age, gender and mean RNFL thickness matched NAION, glaucoma and control cases. They reported that mean ganglion cell thickness was similar in NAION and glaucoma groups; however, in quadrants analysis ganglion cell thickness was significantly thinner in the NAION group in all quadrants except the inferior and inferotemporal quadrants.⁶ They attributed these results to the fact that ischemic events affecting the superior quadrant more and glaucoma affecting the inferotemporal quadrant more. In another study, Fard et al. reported that the thickness of the parafoveal ganglion cell layer was thinner in the NAION group and also strongly correlated with visual acuity.¹² In our study, visual acuity was found to be significantly lower in the NAION cases. This result indicates that the ganglion cell complex thickness is more closely related to visual acuity than RNFL thickness. Decreased visual acuity in NAION cases may be related to the early affection of the papillomacular bundle. In glaucoma, the papillomacular bundle is not affected until the last period and the visual acuity can be preserved until late periods.

This study has several limitations. First of all, the visual fields of the patients could be analyzed and only cases with similar visual field loss could be included. However, we did not consider the visual field parameters due to the significantly decreased visual acuity in NAION cases. Another limitation of the study was the absence of a control group consisting of normal healthy individuals. However, since our study included cases with optic atrophy, comparison with normal healthy cases would not yield meaningful results.

In conclusion, the mean ganglion cell complex thickness was thinner in the NAION group. When the quadrants were examined, the superior quadrant ganglion cell thickness was significantly thinner in NAION cases and the inferotemporal quadrant ganglion cell thickness was significantly thinner in glaucoma cases. This result shows the difference in the mechanism of these diseases that can cause serious visual loss. It is possible to obtain more accurate clearer results with further studies involving more patients.

Acknowledgment

The authors declare no conflict of interest.

Disclosure statement

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Ethic Committee Approval

This study was conducted at Sakarya University Education and Research Hospital. Prior approval was received from the Institutional Review Board 71522473/050.01.04/168 Date: 02.07.2018

References

1. Dağ MY, Biler ED, Alkan Z, Üretmen Ö, Köse S, Afrashi Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Evaluation of the Fellow Eyes in Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy, *TJO* 2015; 45 :111-115
2. Köktekir BE, Yavuzer K, Gönül Ş, Bakbak B, Gedik Ş, The association of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and cystoid macular edema , *Retina-vitreus* 2013;21:307-310
3. Kartı Ö, Karahan E, Uyar M, Kusbeci T, Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Treatments and Current Innovations , *Glokom-Katarakt*, 2015;10:265-274
4. Jurisich D, Laus NK, Sesar I, Kuzman T. Comparison of optic nerve head morphology in patients with primary open angle glaucoma and non arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Acta Clin Croat*, 2017;56:227-235
5. Dursun B, Keklikçi SU, Dursun ME, Yıldırım M, Erdem S. Comparison of computerized visual field and optical coherence tomography in diagnosis and follow-up of primary open-angle glaucoma. *Dicle Tıp* 2016; 43: 441-451
6. Lee EY, Han CJ, Park DY, Kee C. Difference in Topographic Pattern of Prelaminar and Neuroretinal Rim Thinning Between Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019; 60: 2461-2467
7. Resch H, Mitsch C, Pereira I, Schwarzhans F, Wasserman L, Hommer A, et al. Optic nerve head morphology in primary open angle glaucoma and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy measured with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica*, 2018;96:1018-1024
8. Danesh-Meyer HV, Boland MV, Savino PJ, Miller NR, Subramanian PS, Girkin CA et al. Optic disc morphology in open-angle glaucoma compared with anterior ischemic optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2003-2010.
9. Saito H, Tomidokoro A, Sugimoto E, Aihara M, Tomita G, Fujie K et al, Optic Disc Topography and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*; 2006; 113: 1340-1344
10. Cristopher K, Shun L, Carol Y, Lui C, Robert NW, Quanliang Q et al. Retinal Nerve Fiber Layer Imaging With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Variability and Diagnostic Performance Study. *Ophthalmology*; 2009; 116: 1257-63
11. Horowitz J, Fishelzon-Arev T, Rath EZ, Segev E, Geyer O. Comparison of optic nerve head topography findings in eyes with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and eyes with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248:8458-51.
12. Fard MA, Afzali M, Abdi P, Chen R, Yaseri M, Azeripour E et al. Optic Nerve Head Morphology in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Compared to Open-Angle Glaucoma. 2016;57:4632-4640

Bitlis İl Merkezinde Yaşayan 18 Yaş ve Üstü Bireylerde Koronavirüs Anksiyete Düzeyi

Coronavirus Anxiety Level in Among Individuals Aged 18 and Over Living
in Central Bitlis Province

Fatma Söylemez

Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Bitlis, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Söylemez

Bitlis Eren Üniversitesi Rahva Yerleşkesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Bitlis, Türkiye

T: +90 434 222 00 00

E-mail: fsoylemez@beu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 01.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 10.03.2022

Orcid:

Fatma Söylemez <https://orcid.org/0000-0002-4558-1350>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):146-151) DOI: 10.31832/smj.907905

Bu çalışma 5. Uluslararası ve 23. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde (2021) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç	COVID-19, birçok olumsuz etkisi bulunan bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışma, bireylerin COVID-19 pandemisi sırasındaki kaygı düzeylerini ve ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.
Yöntem ve Gereçler	Tanımlayıcı tipte kesitsel bir çalışmanın evrenini Bitlis il merkezinde yaşayan 18 yaş ve üstü bireyler oluşturmaktadır. Minimum örneklem büyüklüğü %95 güven aralığında %80 güçle 288 kişi olarak hesaplanmış olup 317 bireye çevirimi içi olarak ulaşılmıştır. Araştırma için Bitlis Eren Üniversitesi Etik Kurul'undan izin alınmıştır. Çalışmada Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Kısa Formu kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis varyans analizi ve post hoc testlerde Bonferroni düzeltilmiş Mann Whitney U testi kullanılmıştır.
Bulgular	Araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 30,07±8,64 (min:18, max:65)'tir. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği ortanca puanlarına göre; kadınlarda (p<0,001), kronik hastalığı olanlarda (p=0,045), düzenli ilaç kullananlarda (p<0,001), düzensiz beslenenlerde (p=0,016), düzensiz uyuyanlarda (p=0,017), koronavirüs geçirenlerde (p<0,001) anksiyete düzeyi anlamlı olarak yüksektir. Aylık geliri iyi olanlarda (p=0,021) ve sağlığını iyi olarak değerlendirenlerde (p<0,001) diğer gruplara göre anksiyete düzeyi anlamlı olarak düşüktür. Pandemiye umutsuzluğa kapılma durumunda tüm gruplar birbirinden farklı olup sık sık umutsuzluğa kapılanlarda anksiyete düzeyi anlamlı olarak yüksektir (p<0,001). Araştırmaya katılan bireylerin medeni durum, eğitim durumu, sigara kullanım durumu, yaş grupları ile Koronavirüs Anksiyete Ölçeği ortanca puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).
Sonuç	Koronavirüs anksiyete düzeyi bazı değişkenler açısından yüksek bulunmuştur.
Anahtar Kelimeler	Anksiyete; COVID-19; Koronavirüs Anksiyete Ölçeği

Abstract

Introduction	COVID-19 is a public health problem that has many negative effects. This study aims to evaluate the anxiety levels of individuals during the COVID-19 pandemic and the associated factors.
Materials and Methods	The population of the research, which is a descriptive cross-sectional study, consists of individuals aged 18 or over living in central Bitlis province. With a confidence interval of 95% and power of 80%, the minimum sample size was determined to be 288 participants; 317 individuals were contacted. Ethical approval was obtained from the Bitlis Eren University Ethics Committee. The Coronavirus Anxiety Scale-Short Form was used in the study. Statistical analyses were conducted with the Mann Whitney U test and Kruskal Wallis variance analysis; Bonferroni corrected Mann Whitney U was used for post hoc analysis.
Results	The mean age of study participants was 30,07±8,64 (min:18, max:65). According to Coronavirus Anxiety Scale median scores; anxiety levels were significantly higher in individuals who are female (p<0,001), have chronic disease (p=0,045), use routine medication (p<0,001), have an irregular diet (p=0,016) and sleep schedule (p=0,017), and those infected with coronavirus (p<0,001). Individuals with good monthly income ((p=0,021) and those who had a positive outlook on their health had significantly lower anxiety levels (p<0,001). Individuals who frequently experienced feelings of hopelessness had significantly higher anxiety levels (p<0,001). There is no statistically significant difference between the marital status, education level, smoking status and age groups of the individuals the median scores of the Coronavirus Anxiety Scale of the individuals participating in the study (p>0,05).
Conclusion	Coronavirus anxiety level was found to be high in terms of some variables.
Keywords	Anxiety; COVID-19; Coronavirus Anxiety Scale

GİRİŞ

COVID-19, Sars-CoV-2 adında yeni bir koronavirüs nedenli bir hastalık olup dünya genelinde 70 milyondan fazla vaka ve 1,5 milyon kişinin ölümüne neden olan bir hastalıktır.¹ Türkiye’de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde ortaya çıkmış olup 31 Mart 2021 itibariyle toplam 3,317,182 vaka ve 31,537 ölüm mevcuttur.² COVID-19; öksürme, hapşırma veya konuşma ile yayılan damlacıkların solunması ya da virüs bulunan yüzeylere dokunulduktan sonra ellerin buruna, ağıza ve göze götürülmesi yoluyla bulaşmaktadır.³ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), virüsün ilk 31 Aralık 2019’da, Çin’in Wuhan kentinde bir dizi ‘viral pnömoni’ olgusunun raporlanmasının ardından ortaya çıktığını bildirmektedir. COVID-19’un ateş, kuru öksürük, yorgunluk gibi yaygın semptomlarının yanı sıra, tat ve koku kaybı, burun tıkanıklığı, konjunktivit, baş ve boğaz ağrısı, mide bulantısı veya kusma, ishal, kaygı, depresyon, konfüzyon sinir hasarı gibi daha az yaygın semptomları da mevcuttur.¹ COVID-19 salgınıyla birlikte yapılan çalışmalarda korku belirtilerinin arttığı bildirilmektedir.⁴ Belirsizliklerle karşılaşıldığında korku, endişe ve stres, algılanan veya gerçek tehditlere verilen normal tepkilerdir. Virüsün yayılmasını kontrol altına almak ve yavaşlatmak için hareketlerimiz kısıtlanmaktadır. COVID-19 pandemisinde virüse yakalanma korkusuna ek olarak günlük hayatta önemli değişikliklere gidilmiştir. Pandemide evden çalışma, geçici işsizlik, uzaktan eğitim, aile üyeleri, arkadaşlar ve meslektaşlarla fiziksel temas eksikliği gibi yeni durumlarla karşı karşıya kalındığından, fiziksel sağlıkla birlikte zihinsel sağlık da oldukça önem kazanmıştır.⁵ COVID-19 salgınının ne zaman sonlanacağı ve normal hayata dönüş sürecinin kestirilememesi kaygı, endişe, öfke veya umutsuzluğu arttıran önemli bir husustur.⁶ Bu çalışmada; bireylerin COVID-19 pandemisi sürecinde yaşadıkları anksiyete düzeyi ve ilişkili faktörleri saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Örneklem

Tanımlayıcı tipte kesitsel bir çalışma olan araştırmanın evrenini 2020 Kasım ayında Bitlis il merkezinde yaşayan 18

yaş ve üstü bireyler oluşturmaktadır. Minimum örneklem büyüklüğü %95 güven aralığında %80 güçle referans çalışmaya göre toplamda %25 olan orta ve şiddetli anksiyete görülme sıklığı göz önüne alınarak 288 kişi olarak hesaplanmış olup örneklem sayısı %10 arttırılarak 317 bireye çevirim içi olarak ulaşılmıştır.⁷ Araştırmanın yapılması için Bitlis Eren Üniversitesi Etik Kurul’undan 04.11.2020 tarih ve 2020/9-V sayılı karar numarasıyla gerekli izin alınmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden Helsinki Deklarasyonu’na uyularak onam alınmıştır.

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

1) Çalışmayı kabul etmemek 2) 18 yaş altında olmak 3) Bitlis il merkezinde yaşamamak olarak belirlenmiştir. Katılım için herhangi bir ödeme yapılmayıp çevirim içi anketlerde gönüllülük esas alınmıştır. Çalışma internet üzerinden yapıldığından internet erişimi olmayanların çalışmaya katılmaması bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Kullanılan Gereçler

Sosyo Demografik Form

Çalışmada kullanılan anket formunda sosyo demografik sorular çalışmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu gibi sosyodemografik özelliklerini içermektedir.

Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ)

Çalışmada Lee tarafından geliştirilen ve Biçer ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik güvenilirliği yapılmış olan Koronavirüs Anksiyete Ölçeği(KAÖ) Kısa Formu kullanılmıştır. KAÖ tek boyutlu olup 5 sorudan oluşan ve 5’li likert türünde bir ölçektir. Ölçeğin puanlanması “0” “hiçbir zaman”, “1” “Nadir, bir veya iki günden az”, “2” “Birkaç gün”, “3” “7 günden fazla” ve “4” “son iki haftada neredeyse her gün” şeklindedir. Ölçekten alınacak en düşük puan 0, en yüksek puan ise 20’dir. Orjinal ölçeğin Cronbach α değeri 0,930, Türkçe’ye uyarlanmış ölçeğin Cronbach α değeri ise 0,832 olarak bildirilmiştir.^{8,9}

İstatistik

Katılımcılardan elde edilen veriler SPSS 16.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Yapılan Shapiro Wilk testine göre veriler normal dağılıma uymamaktadır ($p<0,05$). Sürekli değişkenler için ortanca, minimum, maximum ve tanımlayıcı dağılımlar için sayı ve yüzde kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmış olup post hoc olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm değerlendirmelerde $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması $30,07\pm 8,64$ (min:18, max:65)'tür. Araştırmaya katılan bireylerin; %49,2(156)'si evli, %50,8(161)'i bekar, %30(95)'u sigara kullanmakta, %70(222)'i sigara kullanmamakta, %53,7(173)'si 18-29 yaş grubunda, %39,7(126)'si 30-44 yaş grubunda, %6,6(21)'si 45 ve üstü yaş grubundadır.

Araştırma grubunun bazı sosyo demografik özellikleri Tablo 1'de araştırmaya katılan bireylerin %32,8'i erkek, %67,2'si kadındır. Katılımcı bireylerin %64,4'ü üniversite ve üstü eğitim gördüğünü, %30,9'u aylık gelirinin kötü olduğunu, %56,2'si sağlığını iyi olarak değerlendirdiğini ifade etmiştir. Katılımcıların %11,4'ü kronik hastalığı olduğunu, %11,7'si düzenli ilaç kullandığını belirtmiştir. Katılımcıların %44,5'i düzensiz beslenmekte, %55,2'si düzensiz uyumaktadır. Katılımcıların %23,7'si COVID-19 enfeksiyonunu geçirmiştir. Katılımcıların %25,6'sı pandemiye sık sık umutsuzluğa kapıldığını belirtmiştir.

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	104	32,8
Kadın	213	67,2
Eğitim durumu		
Okur-yazar değil	3	0,9
İlkokul	20	6,3
Ortaokul	15	4,7
Lise	75	23,7
Üniversite ve üstü	204	64,4
Aylık gelir		
İyi	46	14,5
Orta	173	54,6
Kötü	98	30,9
Sağlığını değerlendirme		
İyi	178	56,2
Orta	116	36,6
Kötü	23	7,3
Kronik hastalık		
Var	36	11,4
Yok	281	88,6
Düzenli kullanılan ilaç		
Var	37	11,7
Yok	280	88,3
Beslenme düzeni		
Düzenli	176	55,5
Düzensiz	141	44,5
Uyku		
Düzenli	142	44,8
Düzensiz	175	55,2
Koronavirüs geçirme durumu		
Evet	75	23,7
Hayır	242	76,3
Pandemi döneminde umutsuzluk		
Sık sık	81	25,6
Bazen	151	47,6
Hiç	85	26,8
Toplam	317	100,0

Tablo 2’de görüldüğü gibi Koronavirüs Anksiyete Ölçeği toplam puan ortancası 1(min:0, max:18)’dir. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği puan ortancaları ile cinsiyet ($p<0,001$), kronik hastalık durumu ($p=0.045$), düzenli ilaç kullanım durumu ($p<0,001$), beslenme düzeni ($p=0,016$), uyku düzeni ($p=0,017$), koronavirüs geçirme durumu ($p<0,001$) aylık gelir ($p=0.021$), sağlığını değerlendirme durumu ($p<0,001$), pandemide umutsuzluğa kapılma durumu ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği ortanca puanlarına göre; kadınlarda, kronik hastalığı olanlarda, düzenli ilaç kullananlarda, düzensiz beslenenlerde, düzensiz uyuyanlarda, koronavirüs geçirenlerde anksiyete düzeyi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Ayrıca; aylık gelir ile Koronavirüs anksiyete düzeyi karşılaştırıldığında; aylık geliri kötü olanlar ile iyi olanlar birbirinden farklı olup aylık geliri iyi olanlarda anksiyete düzeyi anlamlı olarak düşüktür ($p<0,05$). Sağlığını değerlendirme durumu ile Koronavirüs anksiyete düzeyi karşılaştırıldığında; sağlığını iyi olarak değerlendirenlerde diğer gruplara göre anksiyete düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Pandemiye umutsuzluğa kapılma durumunda tüm gruplar birbirinden farklı olup sık sık umutsuzluğa kapılanlarda anksiyete düzeyi anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Araştırmaya katılan bireylerde medeni durum, eğitim durumu, sigara kullanım durumu, yaş grupları ile Koronavirüs Anksiyete Ölçeği ortanca puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 2. Araştırma grubunun Koronavirüs Anksiyete Ölçeği puanlarının bazı değişkenlere göre dağılımı

	n	Min- Ortanca-Max	P
Cinsiyet			
Erkek	104	0-0-13	<0,001
Kadın	213	0-2-18	
Kronik hastalık durumu			
Var	36	0-3-16	0,045
Yok	281	0-1-18	
Düzenli ilaç kullanımı			
Var	37	0-4-14	<0,001
Yok	280	0-1-18	
Beslenme düzeni			
Düzenli	176	0-1-16	0,016
Düzensiz	141	0-2-18	
Uyku düzeni			
Düzenli	142	0-0-16	0,017
Düzensiz	175	0-2-18	
Koronavirüs geçirme durumu			
Evet	75	0-3-17	<0,001
Hayır	242	0-0,5-18	
Aylık gelir			
İyi ^a	46	0-0-10	0,021
Orta	173	0-1-16	
Kötü ^a	98	0-2-18	
Sağlığını değerlendirme			
İyi ^b	178	0-0-16	<0,001
Orta	116	0-3-17	
Kötü	23	0-5-18	
Pandemide umutsuzluğa kapılma			
Sık sık ^a	81	0-4-17	<0,001
Bazen ^a	151	0-1-18	
Hiç ^a	85	0-0-6	
Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Toplam Puanı	317	0-1-18	

a: Birbirinden farklı b: Diğerlerinden farklı

TARTIŞMA

COVID-19 tüm dünyayı etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada bireylerin COVID-19 pandemisi sürecinde yaşadıkları anksiyete düzeyi ve ilişkili faktörler araştırılmıştır. Bu çalışmanın bulgularına göre; kadınlarda, kronik hastalığı olanlarda, düzenli ilaç kullananlarda, düzensiz beslenenlerde, düzensiz uyuyanlarda, koronavi-

rüs geçirenlerde anksiyete düzeyi anlamlı olarak yüksektir. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği puanları ile medeni durum, eğitim durumu, sigara kullanım durumu ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

Ülkemizde COVID-19 tanısı almayan bireylerde yapılan bir çalışmada kadınlarda anksiyetenin erkeklere göre yüksek olduğu belirtilmektedir.⁷ Çin'de yapılan bir çalışmaya göre salgında kadınlar daha yüksek düzeyde anksiyete yaşamaktadır.¹⁰ Evren ve arkadaşları kadın olmanın ve COVID-19 tanısı almış olmanın anksiyete açısından risk faktörü olduğunu bildirmektedir.¹¹ Ülkemizde acil sağlık hizmetleri personeline yapılan bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde kadınlarda anksiyete yüksek olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada medeni durum ve eğitim durumu ile koronavirüs anksiyete düzeyi arasında ilişki belirtilmemiş olup bu durum çalışmamız bulgularını destekler niteliktedir. Ancak belirtilen araştırmada çalışmamız bulgularının aksine kronik hastalık varlığı, koronavirüs tanısı alma ile anksiyete arasında ilişki bildirilmemiştir.¹² Bunun nedeni katılımcıların sağlık çalışanı olması, diğer gruplara göre bilgi, tutum ve davranış açısından daha bilinçli ve donanımlı olmaları nedeniyle daha az kaygı hissetmeleri olabilir. DSÖ COVID-19 hakkında gerçek ve doğru bilgiye ulaşmanın kaygıyı azalttığını bildirmektedir.¹³ Ülkemizde yapılan bir derleme çalışmasında salgınlarda kronik hastalığa sahip olmanın ve COVID-19 tanısı almanın travma sonrası kaygı bozukluğunu arttırdığı bildirilmektedir.⁶ Düzenli ilaç kullanımı varolan kronik hastalıklara bağlı olabilir ve bu nedenle çalışmamızda ilaç kullanımı ile anksiyete arasında ilişki ortaya çıkmış olabilir. Jeong ve arkadaşlarının 2016 yılında MERS virüsü nedeniyle karantinaya alınmış hastalarda yaptıkları çalışma hastaların %3'ünün karantina sonrası 4-6 ay arasında anksiyete yaşadıklarını ve izolasyon sırasında yetersiz beslenmenin de anksiyeteye neden olduğunu bildirmektedir.¹⁴ Çıtak ve Pekdemir çalışmasında uyumakta zorlanan bireylerin anksiyete eğiliminin daha yüksek olduğunu belirtmektedir.¹⁵ İtalya'da yapılan postravmatik stres semptomlarının araştırıldığı bir çalışmada uykusuzluk belirten katılımcı

oranı %7,3'tür. Bu çalışma düzensiz uyuyanlarda anksiyetenin yüksek olması durumunu da destekler niteliktedir.¹⁶ Bu çalışmada ileri yaşta ve sigara kullanan katılımcı sayısının az olması bu değişkenler ile koronavirüs anksiyetesi arasında ilişkinin ortaya çıkmamış olmasına neden olabilir. Ayrıca; aylık geliri iyi olanlarda kötü olanlara göre, sağlığını iyi olarak değerlendirenlerde diğer gruplara göre anksiyete düzeyi anlamlı olarak düşüktür. Ülkemizde yapılan bir derlemede sosyo ekonomik düzey yüksekliğinin fiziksel ve ruhsal sağlığa olumlu etki yaptığı, pandemi dönemindeki ekonomik kayıpların ruhsal sorunlara yol açtığı bildirilmektedir.⁶ Çin'de yapılan çalışmada sağlığını kötü olarak değerlendirenlerde anksiyete düzeyinin yüksek olduğu belirtilmektedir.¹⁰ Pandemiye umutsuzluğa kapılma durumunda tüm gruplar birbirinden farklı olup sık sık umutsuzluğa kapılanlarda anksiyete düzeyi anlamlı olarak yüksektir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısı almamış 4 katılımcıdan birinin anksiyete belirtilerini ve yaklaşık 3 katılımcıdan birinin ise umutsuzluk belirtilerini orta veya şiddetli düzeyde gösterdiği belirtilmektedir.⁷ Amerika'da yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet ve iyi fiziksel sağlığın koronavirüs kaynaklı ruhsal sorunlar yönünden koruyucu olduğunu bildirmektedir.¹⁷

Sonuç olarak çeşitli değişkenler açısından Koronavirüs anksiyetesi yüksektir. Bu bağlamda koruyucu sağlık hizmetlerinin daha etkili ve verimli sunulması, anksiyete bulgusu gösteren bireylere gerekli tedavi ve desteğin verilmesi önemlidir. Koronavirüs anksiyetesini azaltmaya yönelik sağlık eğitimleri verilmeli, medya araçları, psikososyal destek kanalları kullanılmalı ve kapsamlı bilimsel araştırmalar yapılmalıdır.

Araştırma için Bitlis Eren Üniversitesi Etik Kurulundan 04.11.2020 tarih ve 2020/9-V sayılı karar numarasıyla gerekli izin alınmış ve araştırma yapılırken Helsinki Deklarasyonuna uyulmuştur.

Bu çalışma 5. Uluslararası ve 23. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde (2021) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. WHO, Coronavirus disease (COVID-19). [cited 13 December 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-COVID-19>
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. [cited 31 March 2021] Available from: <https://COVID19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (2020) Bulaşma. [cited 13 December 2020] Available from: <https://COVID19.saglik.gov.tr/TR-66436/b.html>
3. Kardeş VÇ. Pandemi süreci ve sonrası ruhsal ve davranışsal değerlendirme. Türk Diyab Obez 2020;2: 160-169.
4. WHO, Mental health & COVID-19. [cited 15 December 2020] Available from: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/COVID-19>
5. Işık S.COVID-19 salgınının psikolojik sonuçları ve etkili başa çıkma yöntemleri. [cited 14 December 2020] Available from: https://corona.hacettepe.edu.tr/wpcontent/uploads/2020/06/COVID19_psikolojik_sonuc_lari_basa_cikma_yontemleri.pdf
6. Erdoğan Y, Koçoğlu F, Sevim C. COVID-19 pandemisi sürecinde anksiyete ile umutsuzluk düzeylerinin psikososyal ve demografik değişkenlere göre incelenmesi. Klinik Psikiyatri 2020;23(Ek 1): 24-37.
7. Lee SA.Coronavirus Anxiety Scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety, Death Studies, 2020;44:7, 393-401.
8. Biçer İ, Çakmak C, Demir H, Kurt ME. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Kısa Formu: Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi 2020;25(Özel Sayı 1): 216-225.
9. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. Int J Environ Res Public Health 2020;17:1729, 1-25.
10. Evren C, Evren B, Dalbudak E, Topcu M, Kutlu N. Measuring anxiety related to COVID-19: A Turkish validation study of the Coronavirus Anxiety Scale. Death Studies, 2020;ahead-of-print, 1-7.
11. Hoşgör H, Dörttepe ZÜ, Sağcan H. Acil sağlık hizmetleri çalışanlarında COVID-19 anksiyetesi ve mesleki performans ilişkisinin tanımlayıcı değişkenler açısından incelenmesi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2020;7(3): 865-886.
12. WHO, Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. [cited 15 December 2020] Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/mental-health-considerations.pdf>
13. Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min J et al. Mental health status of people isolated due to Middle East respiratory syndrome. Epidemiology and Health. 2016;38: e2016048:1-7.
14. Çıtak Ş, Pekdemir Ü. An Analysis on Sleep Habits and Generalized Anxiety Levels of Individuals during the COVID-19 Pandemic. Journal of Family, Counseling and Education, 2020;5(1): 60-73.
15. Rossi R, Soggi V, Talevi D, Mensi S, Niolu C, Pacitti F et al. COVID-19 pandemic and lockdown measures impact on mental health among the general population in Italy. Front Psychiatry 2020;11: 790.
16. French MT, Mortensen K, Timming AR. Psychological Distress and Coronavirus Fears During the Initial Phase of the COVID-19 Pandemic in the United States. J Ment Health Policy Econ 2020;1,23(3):93-100.

Comparison of Percutaneous Plate Osteosynthesis and Retrograde Intramedullary Nail for Femur Supracondylar Fractures

Femur Suprakondiler Kırıklarında Perkütan Plak Osteosentez ile Retrograd Intramedüller Çivi Tedavilerinin Karşılaştırılması

Alper Kurtoğlu¹, Alauddin Kochai¹, Erhan Şükür¹, Mustafa Erkan İnanmaz¹, Uğur Özdemir¹, Yüksel Laçın Avan¹, İhsan Öz¹, Zafer Şen², İsmail Daldal³, Orhan Başoğlu⁴, Ahmet Çağrı Uyar⁵

¹ Sakarya University Research and Training Hospital, Sakarya, Turkey

² University of Health Sciences Konya City Hospital Orthopedics and Traumatology, Konya, Turkey

³ Lokman Hekim Akay Hospital, Department of Orthopaedic and Traumatology, Ankara, Turkey

⁴ Toyatasa Hospital Orthopedics and Traumatology, Sakarya, Turkey

⁵ Derince Research and Training Hospital, Derince, Kocaeli, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Alper Kurtoğlu

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No: 195 Erenler 54100 Sakarya/ Türkiye

T: +90 553 851 85 23

E-mail : dralperkurtoğlu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.01.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 21.02.2022

Orcid :

Alper Kurtoğlu: <https://orcid/0000-0001-9890-1330>

Alauddin Kochai: <http://orcid/0000-0002-5275-102X>

Erhan Şükür: <https://orcid/0000-0002-4697-7904>

Mustafa Erkan İnanmaz: <https://orcid/0000-0002-9555-0325>

Uğur Özdemir: <https://orcid/0000-0003-2889-8118>

Yüksel Laçın Avan: <https://orcid/0000-0001-8532-7536>

İhsan Öz: <https://orcid/0000-0003-1624-9081>

Zafer Şen: <https://orcid/0000-0003-0807-6715>

İsmail Daldal: <https://orcid/0000-0003-1124-4409>

Orhan Başoğlu: <https://orcid/0000-0003-40381277>

Ahmet Çağrı Uyar: <https://orcid/0000-0002-8905-6320>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):152-160) DOI: 10.31832/smj.1039924

Abstract

Objective	There is not optimal treatment option for distal femur. Implant failure, delayed union, nonunion and knee stiffness are the most common problem occur after distal femur fractures. The aim of this study is to compare clinical and radiological outcomes of the most used two techniques.
Materials and Methods	Sixty-nine patients with distal femur fractures were included in this study. 45 patients (group A) undergone locked-bridge plating and 24 patients (group B) undergone retrograde intramedullary nail (RIMN). Patients were evaluated in terms of duration of union, complications, range of motion and functional results. Functional results were evaluated according to the knee range of motion and Knee Society Score.
Results	There were no significant differences between the two groups in terms of demographic characteristics. While the mean union time was 7.2±2.1 months in the percutaneous plate group, it was 6.5±2 months in the RIMN group; however, there was no statistically significant difference between the study groups in terms of duration of bone healing (p=0.125). There was no statistically significant difference in the range of motion between the two groups at the last follow-up (p=0.371). There was no statistically significant difference in the Knee Society Scores between the two groups (p=0.353) too and also there was no statistically significant difference in the incidence of alignment disorders at the last follow-up between the two groups (p=0.791).
Conclusion	Both groups had similar results in terms of duration of union, range of motion, and Knee Society Scores. Furthermore, there were also similar complication rates in both groups. Both techniques can be used safely in the treatment of distal femoral fractures with satisfactory outcomes.
Keywords	Distal femur fractures; Percutaneous plate osteosynthesis; Intramedullary nail

Öz

Amaç	Femur suprakondiler kırıklarının uygun cerrahi tedavisi net olarak aydınlatılmış değildir. Bu bölge kırıkları sonrası implant yetmezliği, kaynamama ve diz ekleme sertliği en sık görülen komplikasyonlardır. Bu çalışmanın amacı suprakondiler femur kırıkları için en sık kullanılan iki cerrahi tekniğinin radyolojik ve klinik sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.
Gereç ve Yöntem	Femur suprakondiler kırığı için kliniğimizde tedavi edilen 69 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 45'i perkütan plak osteosentez (grup A) ile ve 24'i retrograd intramedüller femur çivi (grup B) ile opere edildi. Hastalar ameliyat sonrası kaynamama süresi, komplikasyon, ekleme hareket açıklığı ve fonksiyonel sonuç açısından değerlendirildi. Hastaların fonksiyonel sonuçları diz ekleme hareket açıklığı ve diz cemiyeti skoru ölçülerek değerlendirildi.
Bulgular	Her iki grubun demografik sonuçları birbirleriyle aynıydı. Kaynama süresi perkütan plak ile osteosentez yapılan hastalarda ortalama olarak 7.2±2.1 ay iken retrograd intramedüller çivi ile tedavi edilenlerde 6.5±2 ay idi ve iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı (p=0.125). Aynı zamanda her iki grup arasındaki ekleme hareket açıklığı (p=0.371) ve diz cemiyeti skoru (p=0.371) karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların son değerlendirilmelerinde alt ekstremité dizilim anomaliliği açısından da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.791).
Sonuç	Her iki grupta kaynamama süresi, hareket açıklığı ve diz cemiyeti skoru açısından benzer sonuçlar elde edildi. Ayrıca her iki grupta da benzer komplikasyon oranları vardı. Her iki yöntemde distal femur kırıklarının tedavisinde güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler

Distalfemur kırıkları; Perkütan plak osteosentez; Intramedüller çivi

INTRODUCTION

Femur supracondylar fractures develop with high-energy trauma in young people, while in the elderly it occurs with low-energy trauma.¹ 27% of cases are open fracture and 58% have a fracture involving the joint². An increased incidence of road traffic accidents has led to increases in distal femur fracture cases in both populations.³

The most appropriate treatment option for these fractures is still under debate⁴. The traditional open reduction and plate-screw fixation method disrupts the fracture healing process and causes an increase in infection and nonunion rates. However, fewer complications have been found in biological osteosynthesis using minimally invasive methods.⁵ Commonly applied biological fixation methods include bridge plating and retrograde intramedullary nailing (RIMN).⁵⁻¹⁰

The popularity of the locking compression plate method of bridge plating has increased in recent years. It stimulates callus formation as it gives limited movement to the fracture fracture and is advantageous in comminuted metaphyseal fractures and osteoporotic fractures as it provides good fixation.¹¹⁻¹⁴ In this technique, fixation is performed from the lateral side of the femur, thus reducing complications that would otherwise develop due to entry into the knee joint; however, weightbearing may be delayed. In addition problems such as, delayed union, nonunion and implant failure may occur.^{15,16}

RIMN is frequently used in supracondylar femoral fractures due to its low complication rates and satisfactory results.^{9,11} Since it is applied intramedullary, it facilitates load distribution and offers the advantage of early weight bearing.^{8,17} Its disadvantages are that it may cause joint arthrosis, anterior knee pain, insufficient reduction in metaphyseal partial fractures, and embolism problems due to reamerization, especially in patients with chest trauma.^{11,18-20}

Although both methods are widely used in the treatment of femoral supracondylar fractures, there are very few studies comparing nail and plate methods.^{3,21} The aim of this study was to compare the treatment outcomes of RIMN versus percutaneous plate osteosynthesis in managing distal supracondylar femoral fractures.

MATERIALS and METHODS

This study is a cross-sectional descriptive study. Forty-five patient (23 males and 22 females; mean age, 49 years; age range, 21-83 years) who had undergone locked-bridge plating and 24 patients (14 males and 10 females; mean age, 49 years; age range, 21-85 years) who had undergone RIMN for the treatment of supracondylar femoral fractures between 2015 and 2018 were included in this study. The study was approved by the Sakarya University Ethics Committee (71522473/050.01.04/182) and performed in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from all patients.

The inclusion criteria were as follows:

- Patients older than 18 years;
- Supracondylar fracture of the femur where the fracture does not reach the proximal part of the distal third of the femoral shaft;

The exclusion criteria were as follows:

- Patients with a follow-up less than 18 months;
- Patients with concomitant knee ligament injury;
- Fractures longer than 3 weeks;
- Grade 3b and 3c fractures according to Gustilo-Anderson classification;
- Intraarticular fractures;
- Fractures with neurovascular injury;
- Ipsilateral extremity disease that will prevent postoperative rehabilitation;
- Periprosthetic fractures;

While AO classification system was used in fracture classification, Gustilo-Anderson classification system was used for classification of open fractures.^{22,23}

Parenteral prophylactic antibiotics were administered to all patients 30 to 60 minutes before skin incisions were made. In both groups, routine surgical aseptic preparation was carried out. In the plate group, the knee joint was positioned at approximately 45 degrees of flexion using a pillow under the joint. The bone was exposed with an incision of approximately 4 cm on the lateral femoral condyle, through which the plate (TST, Istanbul, Turkey) was inserted percutaneously to bridge the fracture site under fluoroscopic guidance. Then, another approximately 4-cm incision was made to expose the proximal end of the plate. The plate was adjusted to be at the center of the lateral femur and fixed to the bone with a temporary K-wire. Further manipulation was done to achieve fracture reduction under fluoroscopy, and the plate was leaned into the bone using a non-locking screw in both the proximal and distal ends. Fracture alignment was thus achieved by making use of the anatomical structure of the plate. Rotational alignment was also checked simultaneously. After acceptable alignment was achieved, the fracture was fixed with locking screws.

In the nail group, the joint was accessed using a medial parapatellar approach of approximately 3 to 4 cm in length. The fracture was reduced, and length and alignment were restored with manual traction under fluoroscopy control. A guidewire was then introduced into the medullary cavity just anterior to the insertion point of the posterior cruciate ligament on the medial condyle and advanced in a retrograde manner towards the lesser trochanter level of the femur. The femoral medullary cavity was rimmed over the guidewire, and a RIMN (Biomet UK Ltd., Bridgend, South Wales, UK) was inserted. In all patients, the nail was locked with at least two locking screws at the distal part and at least one locking screw at the proximal end.

On the second postoperative day, exercises to increase the knee range of motion and strengthen the quadriceps were commenced. All patients were mobilized on the second day without weightbearing. Patients were discharged from

hospital and routinely followed up as outpatients. Sutures were removed approximately 15 days post-surgery. Orthogonal-view (anteroposterior and lateral) plain radiographs were taken monthly for 6 months. The patients were asked to commence partial weightbearing after bone union activity was evident in the radiographs; full weightbearing was not advised until optimum union was observed.

All patients were evaluated in term of complications, time to union, range of motion, and functional results. In the evaluation of functional results, knee range of motion was checked a Knee Society Scoring was performed.²⁴

Statistics

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21 and presented in figures and tables with the aid of Microsoft Office Word and Excel. Descriptive statistics; number and percentage for categorical variables, mean, standard deviation, minimum, maximum for numerical variables. Comparisons of two independent groups were made with Student's t test when numerical variables met the normal distribution condition, and with the Mann Whitney U test when they did not meet the normal distribution condition. Proportions in independent groups were compared using Chi-Square Analysis. Relationships between numerical variables were analyzed by Spearman Correlation Analysis since the distribution normal condition was not met. Statistical significance level of alpha was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

There were no significant differences between the two groups in terms of demographic characteristics. The mean age was 49.3 years in the percutaneous plate osteosynthesis group and 49.8 years in the RIMN group ($p=0.896$). Patients included in both groups are type A fractures according to AO classification. With regard to the causes of injury, the plate osteosynthesis group comprised 28 patients (62.2%) from traffic accidents, 12 patients (26.6%) from falls from heights, and 5 patients (11.1%) from simple falls;

the RIMN group comprised 11 patients (45.8%) from traffic accidents, 7 patients (29.1%) from falls from heights, 2 patients (8.3%) from simple falls, and 4 patients (16.6%) from ballistic injuries.

The demographic characteristics of the patients are presented in Table 1. The mean duration of injury before surgery was 2.8 days (range, 1–6 days) in the plate group and 3 days (range, 1–13 days) in the RIMN group.

Table 1. Characteristics of patients in the percutan plate group and the retrograde nail groups			
Variables		Percutan-PlateGroup n=45	Retrograd Nail Group n=24
Meanage (year)		49,3±15,9	49,8±19,1
Gender	Male	23 (51.1%)	14 (58.3%)
	Female	22 (48.9%)	10 (41.7%)
Side	Right	21 (46.7%)	14 (58.3%)
	Left	24 (53.3%)	10 (41.7%)
Traumamechanism	TrafficAccident	28 (62.2%)	11 (45.8%)
	Fallingfrom-Height	12 (26.6%)	7 (29.1%)
	Simple Fall	5 (11.1%)	2 (8.3%)
	Ballistic	0	4 (16.3%)
Type of fracture	Close fracture	38 (84.4%)	18 (75%)
	Open fracture	7 (15.5%)	6 (25%)
	Grade 1	5	1
	Grade 2	2	1
	Grade 3a	0	4
Classification (AO/OTA)	33-A1	16 (35.5%)	8 (33.3%)
	33-A2	17 (37.7%)	8 (33.3%)
	33-A3	12 (26.6%)	8 (33.3%)
MeanPreoperativeStay ±SD (days)		2,8±1,3	3,0±2,8
Meanfollowup± SD (months)		35,1±9,0	30,8±9,0
AO: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen; OTA: Orthopedic Trauma Association			

The mean follow-up period for the percutaneous plate osteosynthesis group was 35.1±9 months (range, 21–51 months) while in the RIMN group it was 30.8±9 months (range, 19–54 months). Bony union achieved in all patients. The mean union time was 7.2±2.1 months in the percuta-

neous plate group (Figure 1), it was 6.5±2 months in the RIMN group (Figure 2). There was no statistically significant difference between the two groups (p=0.125).



Figür 1: Radiographs (a,b) before and (c,d) 8 months after percutaneous plate osteosynthesis for distal femur fracture.

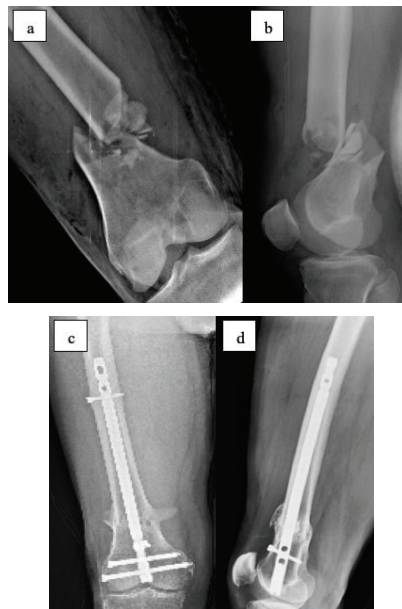


Figure 2: Radiographs (a,b) before and (c,d) 7 months after retrograde interlocking femoral nail osteosynthesis for distal femur fracture.

The patients' knee range of motion was evaluated at the last follow-up. In the percutaneous plate osteosynthesis group, the range of motion was greater than 120 degrees in 19 patients (42.2%), 100 to 110 degrees in 17 patients (37.7%), 80 to 100 degrees in 6 patients (13.3%), and under 80 degrees in 3 patients (6.6%). The mean range of motion was 112.3 ± 22.4 degrees.

In the RIMN group, the range of motion was greater than 120 degrees in 7 patients (29.1%), 100 to 110 degrees in 10 patients (41.6%), 80 to 100 degrees in 5 patients (20.8%), and under 80 degrees in 2 patients (8.3%). The mean range of motion was 107.1 ± 22.5 degrees. There was no statistically significant difference between the two groups at the last follow-up ($p=0.371$).

The patients' functional ability was evaluated using the Knee Society Score (23). The mean Knee Society Score was 83.7 ± 8.7 (range, 60-95) in the percutaneous plate osteosynthesis group and 82.1 ± 8.7 (range, 60-95) in the RIMN group. There was no statistically significant difference according Knee Society Scores between the two groups ($p=0.353$).

Additionally, the patients were evaluated for postoperative complications. Three patients (6.7%) had postoperative surgical site infections in the percutaneous plate osteosynthesis group, but this was experienced by only one patient (4.2%) in the RIMN group. All 4 patients had this complication within the first 4 weeks after surgery and underwent irrigation and debridement within the same period.

Five patients (11.1%) in the percutaneous plate osteosynthesis group had revision surgery (with plate screws and autologous bone grafts) at 7 months post-surgery due a combination of delayed union and implant failure (broken plate), and 3 patients had revision with only autologous bone grafts because of delayed union. One patient (4.2%) in the RIMN group had revision surgery (exchange nailing and autograft) at 7 months post-surgery because of dela-

yed union, and one other patient (4.2%) underwent only autografting due to delayed union. In these patients who had revision surgery, union was achieved by 12 months post-surgery.

Four patients (11%) in the percutaneous plate osteosynthesis group had postoperative lateral knee pain due to ilio-tibial band irritation. They were treated satisfactorily with anti-inflammatory drugs.

Similarly, 5 patients (21%) in the RIMN group had anterior knee joint pain. However, chondromalacia patella was identified in all of these patients, and they were referred for physiotherapy, including exercise, to strengthen the quadriceps muscle. The follow-up of these patients for anterior knee pain is still ongoing at the time of writing.

We also evaluated the patients for post-operative alignment disorders. Among those who had undergone percutaneous plate osteosynthesis, 4 patients (12.5%) had varus deformities of less than 10 degrees, while 8 patients (17.8%) had valgus deformities of less than 10 degrees; there was posterior angulation of between 10 and 20 degrees in 3 patients (6.7%). Among those in the RIMN group, 3 patients (12.5%) had varus deformities of less than 10 degrees, while 2 patients (8.3%) had valgus deformities of less than 10 degrees; there was posterior angulation of between 10 and 20 degrees in 2 patients (8.3%). Overall, the incidence of alignment disorders was 33.3% (15 patients) in the percutaneous plate osteosynthesis group and 29.1% (7 patients) in the RIMN group. However, there was no statistically significant difference in the incidence of alignment disorders at the last follow-up between the two groups ($p=0.791$) (Table 2).

Table 2. Comparison of results in the percutan plate and retrograde nail groups

		PercutanPlateGroup		Retrograd Nail Group		p
		Mean±SD	Min-Max	Mean±SD	Min-Max	
Meanunion time (months)		7,2±2,1	5-12	6,5±2,0	4-12	0,125
Range of motion of knee (degrees)		112,3±22,4	40-130	107,1±22,5	50-130	0,371
KneeSocietyScore		83,7±8,7	60-95	82,1±8,7	60-95	0,353
		n	%	n	%	p
Malalignment	No	30	66,7	17	70,8	0,791
	10 DegreeValgus	8	17,8	2	8,3	
	10 DegreeVarus	4	8,9	3	12,5	
	Posterior	3	6,7	2	8,3	
Infection		3	6,7	1	4,2	1,000
Grafting		8	17,8	2	8,3	0,475
ImplantRevision		5	11,1	1	4,2	0,657
Nonunion		0	0,0	0	0,0	-

DISCUSSION

Despite the advent of modern fixation techniques for treating distal femur fractures, patients still experience poor results.²⁵ With the development of fixation methods, the success of treatment of these fractures has increased, but there is no consensus on the choice of treatment yet. Two commonly utilized methods are minimally invasive plate osteosynthesis and RIMN.^{8,21} Minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis (MIPPO) acts as an extramedullary fixator and also causes minimal damage to soft tissues.²⁶ With a retrograde intramedullary nail, weight distribution is achieved and early weight bearing is enabled, but the development of knee arthrosis, knee pain and systemic complications are the disadvantages of this method.⁸

Different results were found in studies comparing RIMN methods with minimally invasive plating in the treatment of femoral supracondylar fractures.^{8,13} In the study conducted by Hierholzer et al., It was found that 90% of the fractures healed at the end of 6 in both groups in patients with femoral supracondylar fractures treated with MIPPO or RIMN, and there was no difference between both groups.⁸ In the study conducted by Henderson et al., more callus formation was detected in the RIMN group com-

pared to the MIPPO group at the end of 12 weeks postoperatively.¹³ In our study, the time to union in the plate group was 7.2 months and 6.5 months in the RIMN group, and there was no statistically significant difference between the two groups, and the union times were similar to the results of the study conducted by Hierholzer et al.⁸

Similar complication rates were found in studies comparing MIPPO and RIMN methods in femoral supracondylar fractures.^{5,8,10,13} Since RIMN is made with the help of small incisions, it traumatizes the soft tissues less and causes less blood loss.⁸ However, the authors stated that there was no difference between the two groups in terms of infection and union rates. In the study conducted by Markmiller et al., It was found that there was no difference between MIPPO and RIMN groups in terms of malalignment, infection or nonunion rates.¹⁰ Gao et al. compared femoral supracondylar fractures treated with RIMN and MIPPO and found no difference between the two groups in terms of range of motion, knee pain, infection, malalignment and implant failure.⁵ Although there was more blood loss in the RIMN group, there was more delayed union and nonunion in the MIPPO group, but there was no statistically significant difference between the two groups in terms of delayed union and nonunion rates.⁵

Post-operative anterior knee pain can be seen as a permanent complication. This condition has been reported in 30% of patients undergoing surgery for femoral fractures.²⁷ In our study, anterior knee pain was observed in 5 patients (21%) in the RIMN group. In all 5 patients, chondromalacia patella was identified and physiotherapy was started with quadriceps-strengthening exercises. Furthermore, in patients who undergo RIMN, articular cartilage can be damaged, and leaving the nail in the knee joint may cause limitation of motion, resulting in the need for subsequent revision surgery.

In their series, Becher et al. reported a 6% incidence rate of arthrofibrosis requiring manipulation.²⁸ All our patients were evaluated in the hospital by physiotherapists on first day post-surgery and commenced active and assisted range-of-motion exercises for the knee. Only 3 patients who had percutaneous plates (6%) and 2 patients who had RIMN (8%) had a knee range of motion of less than 80 degrees.

Although concerns are expressed that systemic complications may develop due to fat embolism during RIMN application,^{11,18} no such complication has been encountered in our practice.

The other important disadvantage of RIMN is exposure of the knee joint when placing the implant, which may predispose patients to septic arthritis. In the literature, the rate of septic arthritis after RIMN has been reported to be up to 14%.^{20,29} However, in our study, septic arthritis was not observed in any of the patients.

For percutaneous plate osteosynthesis, the most significant disadvantage is that it is forced to support more weight since it is placed more laterally than the existing mechanical axis of the body when compared to RIMN. This can result in implant failure. The rate of implant failure has been reported to be 5 to 10%.^{30,31} In our study, five patients (11%) developed implant failures; the fractures were re-

vised with plates and autologous bone grafting at 7 months post-surgery, and union was achieved 12 months after the initial surgery.

Another disadvantage of percutaneous plate osteosynthesis is irritation of the iliotibial band on the lateral distal femur, depending on plate size and thickness. This condition may lead to implant removal.³¹ In our study, irritation of the iliotibial band was seen in 4 patients (11%); however, with satisfactory anti-inflammatory treatment, implant removal was not necessary in all cases.

The limitations of this study are its retrospective design and short follow-up duration. The frequency of development of posttraumatic osteoarthritis can only be determined as a result of long-term follow-up.

CONCLUSION

When comparing the use of percutaneous plate osteosynthesis with RIMN to treat supracondylar femur fractures, both groups had similar results in terms of duration of union, range of motion, and Knee Society Scores. Furthermore, there were also similar complication rates in both groups. Both techniques can be used safely in the treatment of distal femoral fractures with satisfactory outcomes.

Conflict of Interest: None of the authors received any outside funding or grants in support of their research or for the preparation of this work. Neither they nor a member of their immediate families received payments or other benefits or a commitment or agreement to provide such benefits from a commercial entity.

Source of funding

None

Abbreviations

RIMN: Retrograde intramedullary nailing
SPSS: Statistical Package for Social Sciences

OTA: Orthopedic Trauma Association

MIPPO: Minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis

Financial support and sponsorship

Nil.

Ethics Committee Approval

Our study. Was approved by the Sakarya University Ethics Committee (Date: 19.09.2018, decisionno: 182). The present study was conducted in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Our institutional review board approved the study protocol, and all the patients provided written informed consent prior to their inclusion in the study.

References

1. Ng AC, Drake MT, Clarke BL, et al. Trends in subtrochanteric, diaphyseal, and distal femur fractures, 1984-2007. *Osteoporos Int* 2012;23:1721-1726.
2. Wahmert D, Hoffmeier K, Frober R, Hofmann GO, Muckley T. Distal femur fractures of the elderly different treatment options in a biomechanical comparison. *Injury* 2011;42:655-59.
3. Demirtaş A, Azboy I, Özkul E, Gem M, Alemdar C. Comparison of retrograde intramedullary nailing and bridge plating in the treatment of extra-articular fractures of the distal femur. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014;48:521-26.
4. Griffin XL, Parsons N, Zbaida MM, et al. Interventions for treating fractures of the distal femur in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD010606.
5. Gao K, Gao W, Huang J, Li H, Li F, Tao J, et al. Retrograde nailing versus locked plating of extra-articular distal femoral fractures: comparison of 36 cases. *Med Princ Pract* 2013;22:161-6.
6. Krettek C, Müller M, Mičlau T. Evolution of minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) in the femur. *Injury* 2001;32 Suppl 3:SC14-23.
7. Kregor PJ, Stannard J, Zlowodzki M, Cole PA, Alonso J. Distal femoral fracture fixation utilizing the Less Invasive Stabilization System (L.I.S.S.): the technique and early results. *Injury* 2001;32 Suppl 3:SC32-47.
8. Hierholzer C, vonRüden C, Pötzel T, Woltmann A, Bühren V. Outcome analysis of retrograde nailing and less invasive stabilization system in distal femoral fractures: A retrospective analysis. *Indian J Orthop* 2011;45:243-50.
9. Handolin L, Pajarinen J, Lindahl J, Hirvensalo E. Retrograde intramedullary nailing in distal femoral fractures results in a series of 46 consecutive operations. *Injury* 2004;35:517-22.
10. Markmiller M, Konrad G, Südkamp N. Femur-LISS and distal femoral nail for fixation of distal femoral fractures: are there differences in outcome and complications? *Clin Orthop Relat Res* 2004;426:252-7.
11. Gurkan V, Orhun H, Doganay M, Salioglu F, Ercan T, Dursun M, et al. Retrograde intramedullary interlocking nailing in fractures of the distal femur. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43:199-205.
12. Kubiak EN, Fulkerson E, Strauss E, Egol KA. Evaluation of locked plates. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88 Suppl 4:189-200.
13. Henderson CE, Lujan T, Bottilang M, Fitzpatrick DC, Madey SM, Marsh JL. Stabilization of distal femur fractures with intramedullary nails and locking plates: differences in callus formation. *Iowa Orthop J* 2010;30:61-8.
14. Apivatthakakul T, Chiewcharntanakit S. Minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) in the treatment of the femoral shaft fracture where intramedullary nailing is not indicated. *Int Orthop* 2009;33:1119-26.
15. Ricci WM, Streubel PN, Morshed S, Collinge CA, Nork SE, Gardner MJ. Risk factors for failure of locked plate fixation of distal femur fractures: an analysis of 335 cases. *J Orthop Trauma* 2014;28:83-9.
16. Henderson CE, Kuhl LL, Fitzpatrick DC, Marsh JL. Locking plates for distal femur fractures: is there a problem with fracture healing? *J Orthop Trauma* 2011;25 Suppl 1:8-14.
17. Smith JRA, Morrison R, Yip G, et al. Distal femoral fractures: the size of the problem in the UK. *Orthopaedic Trauma Society* 2013.
18. Pingsmann A, Lederer M, Wüllenweber C, Lichtinger TK. Early patellofemoral osteoarthritis caused by an osteochondral defect after retrograde solid nailing of the femur in sheep. *J Trauma* 2005;58:1024-8.
19. Wenda K, Runkel M. Systemic complications in intramedullary nailing. [Article in German] *Orthopade* 1996;25:292-9.
20. Leggon RE, Feldmann DD. Retrograde femoral nailing: a focus on the knee. *Am J Knee Surg* 2001;14:109-18.
21. Gao K, Gao W, Huang J, Li H, Li F, Tao J, et al. Retrograde nailing versus locked plating of extra-articular distal femoral fractures: comparison of 36 cases. *Med Princ Pract* 2012;22:161-6.
22. Kellam JF, Meinberg EG, Agel J, Karam MD, Roberts CS. Introduction: fracture and dislocation classification compendium-2018. *International Comprehensive Classification of Fractures and Dislocations Committee. J Orthop Trauma* 2018 Jan;32(Suppl 1):S1-10.
23. Frank O, Sutter PM, Regazzoni P. First experiences with Less Invasive Stabilisation System (L.I.S.S.) in distal femoral fractures. *Swiss Surg* 2000;6:28.
24. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 1989;248:13-4.
25. Hoffmann MF, Jones CB, Sietsema DL, Tornetta III P, Koenig SJ. Clinical outcomes of locked plating of distal femoral fractures in a retrospective cohort. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2013;8:43.
26. Smith WR, Ziran BH, Anglen JO, Stahel PF. Locking plates: tips and tricks. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:2298-307.
27. Papadokostakis G, Papakostidis C, Dimitriou R, Giannoudis PV. The role and efficacy of retrograde nailing for the treatment of diaphyseal and distal femoral fractures: a systematic review of the literature. *Injury* 2005;36:813-22.
28. Becher S, Ziran B (2012) Retrograde intramedullary nailing of open femoral shaft fractures: a retrospective case series. *J Trauma Acute Care Surg* 72:696-698
29. Marks DS, Isbister ES, Porter KM. Zickel supracondylar nailing for supracondylar femoral fractures in elderly or infirm patients. *J Bone Joint Surg* 1994;76:596-601.
30. Zlowodzki M, Bhandari M, Marek DJ, Cole PA, Kregor PJ. Operative treatment of acute distal femur fractures: systematic review of 2 comparative studies and 45 case series (1989 to 2005). *J Orthop Trauma* 2006;20:366-71.
31. Zlowodzki M, Williamson S, Cole PA, Zardiackas LD, Kregor PJ. Biomechanical evaluation of the less invasive stabilization system, angled blade plate, and retrograde intramedullary nail for the internal fixation of distal femur fractures. *J Orthop Trauma* 2004;18:494-502.

Sistemik Skleroz Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi: Diffüz ya da Limitli Tutulum Önemli mi?

Evaluation of Anxiety, Depression, and Quality of Life in Patients with Is the Involvement of Diffuse or Limited Important?

Kevser Gök, Hatice Ecem Konak

Ankara Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kevser Gök

Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya/Ankara/Türkiye

T: +90 312 552 60 00

E-mail : kevsorhangok@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25-12-2021

Kabul Tarihi / Accepte: 12-03-2022

Orcid :

Kevser Gök <https://orcid.org/0000-0001-8639-751X>

Hatice Ecem Konak <https://orcid.org/0000-0002-9218-8965>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):161-167) DOI: 10.31832/smj.1043063

Öz

Amaç	Sistemik skleroz (SSc) vaskülopati, deri ve organ fibrozu ile karakterize nadir görülen cilt tutulum yaygınlığına göre diffüz kutanöz SSc ve limitli kutanöz SSc olarak iki alt grubu olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada; diffüz ve limitli tip SSc hastalarında anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi parametrelerini incelemeyi ve iki grup arasında farklılık olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık
Yöntem ve Gereçler	Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi romatoloji polikliniğine başvuran ve Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) 2013 kriterlerine göre SSc tanısı ile takip edilen 42 hasta dahil edildi. Hastaların anksiyete ve depresyon yönünden riskini belirlemek, düzeyini ve şiddet değişikliğini ölçmek amacıyla Hastane Anksiyete Depresyon (HAD) Ölçeği ve yaşam kalitesini değerlendirmek için Nottingham Sağlık Profili (NHP) kullanıldı.
Bulgular	Limitli tip SSc hastalarında diffüz tip hastalara göre HAD anksiyete, NHP ağrı, NHP fiziksel aktivite, NHP yorgunluk ile NHP sosyal izolasyon skorları daha yüksek ve HAD depresyon, NHP emosyonel reaksiyon ve NHP toplam skorları daha düşük olmakla birlikte farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).
Sonuç	Sonuç olarak her ne kadar limitli ve diffüz tip SSc hastalarının klinik özellikleri farklılık gösterse de, her iki tip hasta grubunda da anksiyete ve depresyon durumunun ve yaşam kalitesinin eşit miktarda etkilendiği gösterilmiştir. Bu nedenle her iki gruptaki hastalara bu açıdan benzer ölçüde önem verilmeli ve uygun tedavi yaklaşımında bulunulmalıdır.
Anahtar Kelimeler	Sistemik skleroz; anksiyete; depresyon; yaşam kalitesi

Abstract

Introduction	Systemic sclerosis (SSc) is a rare chronic inflammatory disease characterized by vasculopathy, skin and organ fibrosis, and has two subgroups as diffuse cutaneous SSc and limited cutaneous SSc according to the degree of skin involvement. In this study; we aimed to examine the parameters of anxiety, depression and quality of life in patients with diffuse and limited type SSc and to evaluate whether there is a difference between the two groups.
Materials and Methods	The study included 42 patients who applied to the Ankara City Hospital rheumatology outpatient clinic and were followed up with the diagnosis of SSc according to the 2013 criteria of the American Society of Rheumatology (ACR) and the European Rheumatism Association (EULAR). The Hospital Anxiety Depression (HAD) Scale was used to determine the anxiety and depression risk of the patients, to measure the level and change in severity, and the Nottingham Health Profile (NHP) to assess the quality of life.
Results	Although HAD anxiety, NHP pain, NHP physical activity, NHP fatigue and NHP social isolation scores were higher and HAD depression, NHP emotional reaction and NHP total scores were lower in patients with limited type SSc compared to diffuse type patients, the differences were not statistically significant ($p > 0.05$).
Conclusion	In conclusion, although the clinical features of patients with limited and diffuse type SSc differ, it has been shown that anxiety and depression status and quality of life are equally affected in both types of patient groups. Therefore, patients in both groups should be given similar importance and appropriate treatment approach should be applied.
Keywords	Systemic sclerosis; anxiety; depression; quality of life

GİRİŞ

Sistemik skleroz (SSc) vaskülopati, deri ve organ fibrozusu ile karakterize nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak cilt tutulumu derecesine göre diffüz kutanöz SSc ve limitli kutanöz SSc olarak iki alt gruba ayrılır.¹ Limitli kutanöz SSc'de göğüsün üst kısmı ve ekstremitelerde distallerindeki cilt etkilenir ve tipik olarak Raynaud fenomeni (RF) ile başlar, diğer bulgular değişen zamanlarda eklenerek hastalık progresyon gösterir. Buna karşılık diffüz kutanöz SSc ise daha hızlı başlar, ekstremitelerde proksimalindeki ve distallerindeki cilt birlikte etkilenir ve sıklıkla ilk iki yıl içerisinde hem RF hem de organ tutulumu ile ilgili bulgular ortaya çıkar. Diffüz tip SSc'de deri tutulumunun ciddiyeti organ tutulumunun derecesi ile orantılı değildir.¹⁻³

Diffüz ya da limitli SSc'de hastalık ile ilişkili semptomlar oldukça heterojen olmakla birlikte hastalar kardiyorespiratuvar ve kas-iskelet sistemini etkileyen eklem kontraktürleri, artrit, digital ülser, RF, nefes darlığı gibi fonksiyonel dizabiliteye neden olan hastanın yaşam kalitesini bozan semptomlardan yakınırlar.^{4,5} Kronik hastalığın bir sonucu olarak, bu hastalarda yüksek düzeyde yorgunluk ve fiziksel işlevsellikte bozulma görülebilir.⁶ Aynı zamanda yüz ve eller gibi vücudun en görünür ve fonksiyonel kısımlarının bozulması hastaların sosyal ilişkilerini etkileyebilir, işlevsel sorunlara neden olabilir ve hastanın beden imajından memnuniyetsizliğe yol açarak hayat kalitesini azaltabilir.^{7,8} Bu bireylerde görülen emosyonel stres, yaşam memnuniyetinde azalma, bozulmuş fonksiyonel durum, komorbidite, mortalitede artış ve dış görünüş ile ilgili kaygılar hastalarda anksiyete ve depresyona neden olabilmektedir.⁹ Yapılan çalışmalarda da SSc hastalarında anksiyete ve depresyonun normal popülasyondan daha sık görüldüğü gözlenmiştir.^{10,11} Bu çalışmalarda depresif semptomların, çalışma yeteneğinde azalma, sosyal aktivite ve stres faktörlerine yanıt verme kapasitesinde düşüklük, daha yüksek düzeyde çaresizlik, ağrı, yorgunluk ve hastalığın ilerlemesinden korkma gibi durumlarla ilişkili olduğu bulunmuştur.^{12,13} Bazı çalışmalarda ise depresif semptom-

lar SSc'de hastalık şiddeti diğer fiziksel semptomlar¹⁴⁻¹⁶ ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Bir çalışmada ise duyudurum bozukluklarının hastalık şiddetiyle herhangi bir farklılık göstermediği gözlenmiştir.¹⁸ Roca ve ark. tarafından ise genç yaş, dijital ülser ve daha yüksek fonksiyonel dizabilite ile depresyon semptomları arasında ilişki tespit edilmiştir.¹⁰ SSc'li hastalarda anksiyetenin değerlendirildiği birkaç çalışmada da anksiyetenin eğitim, hastalık aktivitesi, hastalık süresi, deformite ve cinsiyet ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{19,20}

Bu çalışmanın amacı; hastane anksiyete ve depresyon (HAD) ölçeği ve Nothingam sağlık profilini (NHP) kullanılarak limitli ve diffüz tip SSc hastalarında anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi parametrelerini incelemek ve iki grup arasında farklılık olup olmadığını ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 09.06.2021 tarihli, E.Kurul-E1-21-1856 sayılı etik kurul onayı ile, Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışma olup, çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi romatoloji polikliniğine başvuran ve Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) 2013 kriterlerine²¹ göre SSc tanısı ile takip edilen 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastalar Le Roy sınıflandırmasına göre diffüz ve limitli tip SSc olarak 2 gruba ayrıldı.¹ Kontrolsüz diyabetus mellitus, tiroid disfonksiyonu, kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği gibi herhangi bir kronik hastalığı olan, ciddi psikiyatrik bozukluğu olan ve düzenli alkol alan bireyler çalışmadan dışlandı. Her iki gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim seviyesi, SSc tipi, hastalık süresi, kardiyovasküler tutulum, interstisyel akciğer hastalığı, dispne, reynaud fenomeni, dijital ülser ve kullandığı ilaçlar gibi demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Bu iki grubun (diffüz ve limitli SSc) psikolojik durumları, yorgunluk ve ağrı düzeyleri ve diğer klinik bulguları değerlendirildi. Cilt tutulumları modifiye Rodnan deri skoru (mRSS) ile ölçüldü. mRSS¹⁷ vücut alanında deri sertliğini klinik ola-

rak değerlendiren bir ölçektir. Cilt sertliğine göre 0-3 aralığında puanlama yapılır ve maksimum skor 51'dir.²²

Hastaların anksiyete ve depresyon yönünden riskini belirlemek, düzeyini ve şiddet değişikliğini ölçmek amacıyla Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD) kullanıldı. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışmaları yapılmış olup Türkçe formunun kesme puanları anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır.²³

Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için Nottingham Sağlık Profili (NHP) kullanıldı. NHP, bireylerin sağlık sorunlarını ve bu sorunların gerçekleştirdikleri günlük aktivitelerini nasıl etkilediğini değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Ölçeğin Türkçe versiyonu düzenlenmiş geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır.²⁴ Ölçek; ağrı (8 madde), fiziksel aktivite (8 madde), enerji (3 madde), uyku (5 madde), sosyal izolasyon (5 madde) ve emosyonel reaksiyonlar (9 madde) olmak üzere toplam 6 boyut ve toplam 38 maddeden oluşmaktadır. Her alan 0-100 arasında puanlandırılır. Soruların cevapları mevcut durum algılamasına göre "evet" ve "hayır" olarak verilir. Toplam puan 0- 600 arasında olup, sağlıkla ilgili yüksek yaşam kalite algılaması alınan puanla ters orantılıdır.²⁵

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 for Windows paket programı 15.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Ölçülebilen (nicel) verilerin dağılımı ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Ortalama, standart sapma, frekans, yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metotların yanısıra grup karşılaştırmalarında cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi gibi kategorik değişkenler için Ki-kare test ile Fisher's exact test, yaş, BMI gibi sürekli değişkenler için nonparametrik test olan Mann-Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0.05 düzeyinde değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 23 ile 76 arasında değişen, 16'sı limitli ve 26'sı diffüz tip olmak üzere toplam 42 SSc hastası (40 Kadın, 2 Erkek) dahil edildi. Limitli ve diffüz tip SSc hastalarının sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0.533, p=0.517, p=0.999 ve p=0.932) (Tablo 1).

Tablo 1. Limitli ve diffüz kutanöz SSc hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik ve Klinik parametre	Limitli kutanöz SSc Ort±SS/n(%)	Diffüz kutanöz SSc Ort±SS/n(%)	P
Yaş			0.533*
Cinsiyet			
Kadın	16 (100)	24 (92.3)	0.517**
Erkek	0 (0)	2 (7.7)	
VKI	28.16±4.81	27.73±4.71	0.756*
Eğitim düzeyi			
Okuryazar değil	3 (18.7)	3 (11.5)	0.932**
İlkokul	10 (62.4)	16 (61.5)	
Ortaokul	1 (6.3)	3 (11.5)	
Lise	1 (6.3)	3 (11.5)	
Üniversite	1 (6.3)	1 (3.8)	
Komorbid hastalık sayısı	1.19±1.17	1.65±1.02	0.109*
Hastalık süresi	7.87±5.14	12.65±8.05	0.058*
Modifiye Rodnan cilt skoru	10.12±7.23	19.12±9.49	0.003*
Nefes darlığı	6 (37.5)	19 (73.1)	0.023***
Digital ülser	4 (25)	12 (46.2)	0.170***
İnterstisyel akciğer hastalığı	1 (6.3)	16 (61.5)	<0.001***
Pulmoner hipertansiyon	0 (0)	2 (7.7)	0.517
Depresyon	3 (18.8)	9 (34.6)	0.316**
Anksiyete	4 (25)	5 (19.2)	0.711**

SSc: Sistemik Skleroz, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, VKI: Vücut Kitle İndeksi, * Mann-Whitney U test **Fisher's exact test *** Ki-kare test

Hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında diffüz tip SSc'li hastalar limitli tip hastalara göre hastalık süresi daha uzundu fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Modifiye Rodnan cilt skoru diffüz grupta daha yüksek tespit edildi ($p=0.03$) (Tablo-1).

Her iki grupta da ilk başvuru şikayeti en sık RF, ikinci sıklıkta artralji ve/veya artrit ve üçüncü sıklıkta digital ülser olup ilk başvuru şikayeti bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İki grup arasında kullanılan tedaviler arasında kortikosteroid kullanımı haricinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Kortikosteroid kullanımı diffüz tip hastalarda daha fazla tespit edildi ($p=0.007$). Diffüz tipli hastalarda limitli tipli hastalara göre digital ülser ile pulmoner hipertansiyon daha yüksek oranda görüldü fakat gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Diffüz tip hastalarda limitli tip hastalara göre nefes darlığı ve interstisyel akciğer hastalığı varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.023$ ve $p<0.001$)

HAD-anksiyete skoru kesme puanına göre kategorize edildiğinde diffüz tipli 5 (%19.2) hastada, limitli tipli 4 (%25) hastada anksiyete açısından kesme puanının üzerinde; HAD-depresyon skoru kesme puanına göre kategorize edildiğinde ise diffüz tip SSc hastalarının 9'u (%34.6), limitli tip SSc hastalarının 3'ü (%18.8) depresyon açısından kesme puanı üzerinde bulundu. İki gruptaki anksiyete ve depresyonu olan hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.711$, $p=0.316$) (Tablo 1).

Limitli tip hastalarda diffüz tip hastalara göre NHP uyku skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p=0.039$) bulundu. Limitli tip hastalarda diffüz tip hastalara göre HAD anksiyete, NHP ağrı, NHP fiziksel aktivite, NHP yorgunluk ile NHP sosyal izolasyon skorları daha yüksek, HAD depresyon, NHP emosyonel reaksiyon ve NHP toplam skorları daha düşük olmakla birlikte farklı-

lıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 2).

	Limitli kutanöz SSc (Ort±SS)	Diffüz kutanöz SSc (Ort±SS)	P
HAD-anksiyete	7.87±4.67	6.96±4.11	0.566
HAD-depresyon	4.75±2.77	5.85±3.57	0.332
NHP ağrı skoru	26.36±16.84	22.23±14.30	0.467
NHP fiziksel aktivite skoru	29.19±13.31	25.29±15.58	0.286
NHP enerji skoru	45.20±31.69	45.02±26.12	0.719
NHP uyku skoru	28.51±23.77	14.70±18.24	0.039
NHP sosyal izolasyon skoru	25.10±24.53	18.50±16.64	0.459
NHP emosyonel reaksiyon skoru	23.38±14.62	28.03±20.35	0.793
NHP toplam skor	187.79±87.27	217.66±119.99	0.660

SSc: Sistemik Skleroz, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, HAD: Hastane anksiyete depresyon ölçeği; NHP: Nothingam sağlık profili; Mann-Whitney U test

TARTIŞMA

Sistemik skleroz hastalarında gözlenen mikrovasküler, fibrotik ve immünojenik Reynaud fenomeni, dijital ülserler, kas-iskelet sistemi fonksiyon bozukluklarına yol açar.¹ Genel sağlık durumunda bozulma ve bununla birlikte hastaların dış görünüşünün değişmesi de sosyal izolasyona ve sonucunda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir.¹² Yapılan çalışmalarda SSc hastalarında genel popülasyona oranla daha yüksek anksiyete ve depresyon oranları (%18-65 arasında değişen) bildirilmektedir.^{10,26} Aynı zamanda hastaların yorgun hissetmeleri, günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğinin sınırlanması, öngörülemez hastalık gidişatı, cilt ve iç organ rahatsızlıklarına bağlı sıkıntılar; uyku bozuklukları, yüz ve genel görünüm değişikliğini kabul etmeme, düşük benlik saygısı gibi nedenlerle hastaların yaşam kalitesinde düşüklük gözlenir.²⁷⁻²⁹ Bu çalışmada limitli ve diffüz ve tip SSc hastalarının depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi değerlendirildi ve tutulum tiplerine göre gruplar arasında fark

olup olmadığına bakıldı. Her iki grubunda psikososyal ve yaşam kalitesi değişimi açısından hastaların hastalıktan aynı derecede etkilendiği gözlemlendi. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, limitli ve diffüz tip SSc hastaları arasında anksiyete ve depresif belirtilerinin benzer oranda bulunması, duygudurum bozukluklarının SSc'de hastalık alt gruplarından bağımsız olarak mevcut olabileceğini düşündürür.³⁰

Çalışmaya aldığımız SSc hastalarının % 28.5'i HAD-depresyon skoru kesme puanı üzerinde puan almıştı. Yapılan bir sistematik derlemeye göre depresyonun SSc hastalarının % 36-65'ini etkilediği bildirilmiştir.²⁶ Faezi ve ark. yaptığı çalışmada, diffüz tip SSc hastalarında daha sıklıkla olmakla birlikte SSc hastalarında % 68 oranında depresif semptomların gözlemlendiği ve bu semptomların pulmoner ve gastrointestinal belirtilerle önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada depresyon semptomları yüksek Rodnan skoru ile de ilişkilendirilmiştir.³¹ Ayrıca parlak, gergin, kalınlaşmış cilt, telenjiektaziler ve mikrostomi yüzde değişikliklere neden olarak SSc'li kişilerde memnuniyetsizliğe, özgüvenin azalmasına, depresyonun derinleşmesine ve psikososyal işlevsellikte değişmeye neden olabilir.^{15,32}

Anksiyete strese karşı normal bir tepki olabilir ancak aşırı derecede yaşandığında ruh sağlığı sorunlarına yol açabilir. SSc'nin seyrinin tahmin edilemez olması ve hastaların geleceği belirsiz algılaması anksiyeteye yol açabilir. Bu hastalarda, hastalığın ilerlemesi korkusu da dahil olmak üzere gelecek için endişe duymak, bedensel engelli ve başkalarına bağımlı olma korkusu, önemli bir stres kaynağı oluşturmaktadır.^{13,33} Bizim çalışmamıza alınan SSc hastalarında HAD-anksiyete skoruna göre %21.4 oranında anksiyete saptandı. Limitli ve diffüz tipli hastalarda anksiyete görülme oranı açısından farklılık saptanmadı. Yapılan bir çalışmada; Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği'nin kullanılarak, SSc hastalarının %64'ünde orta düzeyde anksiyete ve %19'unda majör anksiyete olduğu görülmüştür.³⁴ Başka bir çalışmada ise hastaların %16.7'sinde borderline

anksiyete ve %46.6'sında şiddetli anksiyete olduğu ortaya çıkmıştır.³⁵ Hastanede yatarak tedavi gören SSc hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise hastaların %49'unda anksiyete bozukluğu mevcutmuş ve bu hastaların %64'ü yaşamları boyunca en az bir anksiyete bozukluğu ölçütlerini karşılamıştır. Sosyal anksiyete ve yaygın anksiyete bozukluğu ise en sık görüleni olarak tesbit edilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda limitli ve diffüz tip tutulumlu SSc hastalarında skorunda ve akciğer tutulumu gibi organ tutulumlarında farklılık olmasına rağmen benzer oranlarda anksiyete saptanması anksiyetenin hastalık şiddetinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Bu durum hastaların inançlarının ve duygusal tepkilerinin, durumlarının ciddiyetinden çok durumlarına yükledikleri anlamla ve hastalığın prognozundaki belirsizlik ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalarla tutarlıdır.³⁶

Kronik bir hastalık olan SSc hastalarının kendilerini yorgun hissetmeleri, uyku bozuklukları, fiziksel aktivitelerinin azalması, sosyal izolasyon ve emosyonel bozukluklar yaşam kalitelerinde düşüklüğe neden olmaktadır. SSc hastalarda yapılan bir çalışmada diffüz tipli olanlarda dijital ülser, disabilite, dispne, yorgunluk ve ağrının limitli tipli olanlara göre daha sık olduğu ve sonucunda yaşam kalitesinin daha çok etkilendiğini gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada yapılan multivariable analize göre yaşam kalitesi ile ilişkilendirilebilen bir bağımsız faktör bulunamamıştır.³⁷ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların NHP skorlarında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durumda limitli ve diffüz tip SSc hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik müdahalelerde her iki hastalık tipine de eşit miktarda hedeflenilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Her ne kadar her iki tipli hastalarda da yaşam kalitesi benzer oranlarda değişse de bazı faktörler hastaların hayat kalitesini oldukça etkilemektedir. Bunlardan biri de ağırlı digital ülselerdir. Hastaların bir kısmında görülen bu ülseler fiziksel aktivitelerini kısıtlayarak hastanın bağımsız hareketine engel olmaktadır.³⁸ Aynı zamanda yorgunluk hissi de hastaları psikolojik ve fiziksel olarak etkileyerek yaşam kalitesinde

bozukluklara neden olmaktadır. Yorgunluk, ağrı ve fiziksel aktivite kısıtlanması birbiriyle ilişkili faktörlerdir. Önceki çalışmalarda ağrı, dijital ülserler, Raynaud semptomları ve iç organlarından özellikle akciğerlerin tutulumunun, günlük aktivitelerin yerine getirilmesini zorlaştırdığı ve sosyal işlevselliği sınırlayabildiği gösterilmiştir.^{39,40} Bizim çalışmamızda da her iki grup arasında interstisyel akciğer hastalığı tutulumu diffüz tip tutulumlu SSc hastalarında daha fazla tespit edildi. Buna rağmen hastaların yaşam kaliteleri benzer olarak bulundu.

Çalışmamızda birtakım limitasyonlar vardı. Öncelikle hasta sayımız azdı, bu durum verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesinde yetersizliğe neden olmuş olabilir. İkinci olarak çalışmamız kesitsel bir çalışmaydı bu nedenle hastaların ileriye yönelik takiplerdeki etkileri bilinmemektedir. Son olarak hastaların kullandığı ilaçların anksiyete ve depresyon ve üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuç olarak her ne kadar limitli ve diffüz tip SSc hastalarının klinik özellikleri farklılık gösterse de, her iki tip hasta grubunda da anksiyete ve depresyon durumunun ve yaşam kalitesinin eşit miktarda etkilendiği gösterilmiştir. Bu nedenle her iki gruptaki hastalara bu açıdan benzer ölçüde önem verilmeli ve uygun tedavi yaklaşımında bulunulmalıdır.

Çalışma öncesinde Ankara Şehir Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul tarihi ve protokol numarası 09.06.2021, E.Kurul-E1-21-1856). Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.

Kaynaklar

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology* 1988;15(2):202-205.
2. Minier T, Nagy Z, Bálint Z, et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010;49(6):1133-45. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/keq022.
3. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):154-67. (In eng). DOI: 10.1097/00005792-200203000-00005.
4. Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, et al. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain* 2002;95(3):267-275.
5. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 2005;32(1):51-57.
6. Suarez-Almazor ME, Kallen MA, Roundtree AK, Mayes M. Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective. *J Rheumatol* 2007;34(8):1718-26. (In eng).
7. Benrud-Larson LM, Heinberg LJ, Boling C, et al. Body image dissatisfaction among women with scleroderma: extent and relationship to psychosocial function. *Health Psychology* 2003;22(2):130.
8. Keillor JM, Barrett AM, Crucian GP, Kortenkamp S, Heilman KM. Emotional experience and perception in the absence of facial feedback. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2002;8(1):130-135.
9. Nguyen C, Ranque B, Baubet T, et al. Clinical, functional and health-related quality of life correlates of clinically significant symptoms of anxiety and depression in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional survey. *PLoS one* 2014;9(2):e90484.
10. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1996;39(6):1035-1040.
11. Radvanski DC. Coping processes as predictors of functional health outcomes and mental health in patients with scleroderma. *Fielding Graduate University*; 2015.
12. Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, et al. Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2003;30(8):1782-7. (In eng).
13. Kwakkenbos L, van Lankveld WG, Vonk MC, Becker ES, van den Hoogen FH, van den Ende CH. Disease-related and psychosocial factors associated with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis, including fear of progression and appearance self-esteem. *J Psychosom Res* 2012;72(3):199-204. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpsychores.2011.12.005.
14. Thoms BD, Hudson M, Taillefer SS, Baron M, Group CSR. Prevalence and clinical correlates of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research* 2008;59(4):504-509.
15. Beretta L, Astori S, Ferrario E, Caronni M, Raimondi M, Scorza R. Determinants of depression in 111 Italian patients with systemic sclerosis. *Reumatismo* 2006;58(3):219-225.
16. Wafki F, Amine B, Yacoub YI, et al. Depression among the Moroccan systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 2012;31(1):73-77.
17. Baubet T, Ranque B, Taïeb O, et al. Mood and anxiety disorders in systemic sclerosis patients. *Presse medicale (Paris, France : 1983)* 2011;40(2):e111-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.lpm.2010.09.019.
18. Waheed A, Hameed K, Khan AM, Syed JA, Mirza AI. The burden of anxiety and depression among patients with chronic rheumatologic disorders at a tertiary care hospital clinic in Karachi, Pakistan. *Journal of Pakistan Medical Association* 2006;56(5):243.
19. Gum AM, Cheavens JS. Psychiatric comorbidity and depression in older adults. *Current psychiatry reports* 2008;10(1):23-9. (In eng). DOI: 10.1007/s11920-008-0006-5.
20. Ostojic P, Zivojinovic S, Reza T, Damjanov N. Symptoms of depression and anxiety in Serbian patients with systemic sclerosis: impact of disease severity and socioeconomic factors. *Modern rheumatology* 2010;20(4):353-7. (In eng). DOI: 10.1007/s10165-010-0285-7.
21. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism* 2013;65(11):2737-47. (In eng). DOI: 10.1002/art.38098.
22. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22(7):1281-5. (In eng).
23. Aydemir O. Hastane anksiyete ve depresyon olcegi Turkce formunun gecerlilik ve guvenilirliigi. *Turk Psikiyatri Derg* 1997;8:187-280.
24. Küçükdeveci A, McKenna S, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift für Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation* 2000;23(1):31-38.
25. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *The Journal of the Royal College of General Practitioners* 1985;35(273):185-188.
26. Thoms BD, Taillefer SS, Hudson M, Baron M. Depression in patients with systemic sclerosis: a systematic review of the evidence. *Arthritis and rheumatism* 2007;57(6):1089-97. (In eng). DOI: 10.1002/art.22910.
27. Kuryłek A, Steuden S, Bogaczewicz J, Sysa-Jędrzejowska A, Woźniacka A. Determinants of quality of life in patients with systemic sclerosis. *Reumatologia/Rheumatology* 2008;46(2):84-90.
28. Danieli E, Airo P, Bettoni L, et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clinical rheumatology* 2005;24(1):48-54.
29. Hyphantis TN, Tsifetaki N, Pappa C, et al. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. *Journal of psychosomatic research* 2007;62(1):47-56.
30. Del Rosso A, Mikhaylova S, Baccini M, Lupi I, Matucci Cerinic M, Maddali Bongi S. In systemic sclerosis, anxiety and depression assessed by hospital anxiety depression scale are independently associated with disability and psychological factors. *BioMed research international* 2013;2013.
31. Faezi ST, Paragomi P, Shahali A, et al. Prevalence and Severity of Depression and Anxiety in Patients With Systemic Sclerosis: An Epidemiologic Survey and Investigation of Clinical Correlates. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2017;23(2):80-86. (In eng). DOI: 10.1097/rhu.0000000000000428.
32. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of life research* 2004;13(2):283-298.
33. van Lankveld WG, Vonk MC, Teunissen H, van den Hoogen FH. Appearance self-esteem in systemic sclerosis--subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007;46(5):872-6. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/kem008.
34. Legendre C, Allanore Y, Ferrand I, Kahan A. Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2005;72(5):408-11. (In eng). DOI: 10.1016/j.jbspin.2003.11.008.
35. Angelopoulos NV, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Psychiatric symptoms associated with scleroderma. *Psychotherapy and psychosomatics* 2001;70(3):145-50. (In eng). DOI: 10.1159/000056240.
36. Richards HL, Herrick AL, Griffin K, Gwilliam PD, Loukes J, Fortune DG. Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition. *Arthritis and rheumatism* 2003;49(5):689-96. (In eng). DOI: 10.1002/art.11385.
37. Sierakowska M, Doroszkiewicz H, Sierakowska J, et al. Factors associated with quality of life in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2019;28(12):3347-3354. (In eng). DOI: 10.1007/s11136-019-02284-9.
38. Sierakowska M, Sierakowski S, Sierakowska J, Krajewska-Kulak E, Ndosí M. Pain, fatigue and functional disability are associated with higher educational needs in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2018;38(8):1471-1478. (In eng). DOI: 10.1007/s00296-018-3998-0.
39. Schnitzer M, Hudson M, Baron M, Steele R. Disability in systemic sclerosis -- a longitudinal observational study. *J Rheumatol* 2011;38(4):685-92. (In eng). DOI: 10.3899/jrheum.100635.
40. Lumetti F, Barone L, Alfieri C, et al. Quality of life and functional disability in patients with interstitial lung disease related to Systemic Sclerosis. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2015;86(2):142-8. (In eng).

COVID-19 Enfeksiyonuyla Tetiklenen Eritema Nodosum Olgusu

Erythema Nodosum Triggered by COVID-19:
A case report

Sümeyye Merve Türk, Zeynep Öztürk, Damla Karataş, Emel Gönüllü

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sümeyye Merve Türk

Şirinevler, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı/Sakarya

T: +90 264 888 40 00

E-mail: sumeyyeaygan@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 04.02.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 22.02.2022

Orcid:

Sümeyye Merve Türk <https://orcid.org/0000-0003-0662-4837>

Zeynep Öztürk <https://orcid.org/0000-0001-6439-000X>

Damla Karataş <https://orcid.org/0000-0002-4755-0443>

Emel Gönüllü <https://orcid.org/0000-0002-6990-4206>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):168-171) DOI: 10.31832 / smj.874303

Öz

Eritema Nodosum (EN), palpasyonda ağrılı ve çoğunlukla bacak ve ayak bileklerinin ekstansör yüzlerinde lokalize olan ani gelişen eritematöz, nodül veya plaklarla karakterize pannikülitin en yaygın şeklidir. Nodüller tipik olarak 1-3 cm çapındadır. EN'nin %55 kadarı idiyopatik olarak kabul edilirken, en yaygın nedenler enfeksiyonlar, ilaçlar, sarkoidoz ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi sistemik hastalıklar, hamilelik ve malignitedir. Bu çalışmada, COVID-19'un klinik bulgusu olarak bir eritema nodosum olgusunu sunuyoruz ve 77 yaşındaki bir kadında hastalığın seyrini tanımlıyoruz.

*Anahtar
Kelimeler*

COVID-19, eritema nodosum, cilt lezyonları

Abstract

Erythema Nodosum (EN) is the most common form of panniculitis. It is characterized by erythematous nodules or plaques often localized on the extensor surfaces of the legs and ankles. Nodules and plaques are painful on palpation. Nodules are typically 1-3 centimeter in diameter. It is considered that 55% of EN are idiopathic. The most common etiology of EN are infections, drugs, pregnancy, malignancy and systemic diseases such as sarcoidosis and inflammatory bowel disease. In this study, we present a case of 77-year-old female patient with erythema nodosum as the clinical manifestation of COVID-19 and we describe the course of the disease.

Keywords

COVID-19, erythema nodosum, skin manifestations

GİRİŞ

Eritema Nodosum (EN), palpasyonda ağrılı ve çoğunlukla bacak ve ayak bileklerinin ekstansör yüzlerinde lokalize olan ani gelişen eritematöz, nodül veya plaklarla karakterize pannikülitin en yaygın şeklidir¹. EN' nin %55 kadari idi-yopatik olarak kabul edilirken, en yaygın nedenler enfeksiyonlar, ilaçlar, sarkoidoz ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi sistemik hastalıklar, gebelik ve malignitelerdir. Bu lezyonlar genellikle 8 hafta içinde kendiliğinden düzelir. Tedavinin ana amacı altta yatan nedenin tedavi edilmesidir². Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ilk seçenek tedavidir. Ancak dirençli olgularda sistemik kortikosteroidler de kullanılmaktadır³.

OLGU SUNUMU

Yetmiş yedi yaşında kadın hasta; iki haftadır devam eden öksürük, nefes darlığı, ateş, oral alımda bozulma ve halsizlik şikayetleri olup genel durumu bozulması üzerine hastaneye başvurdu. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral akciğer alt zonlarda COVID-19 ile uyumlu görünüm saptandı. Hastanın birlikte yaşadığı akrabalarında COVID-19 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) pozitif. C reaktif protein (CRP) 80 mg/L (0-5), prokalsitonin 0.074 ng/ml, d-dimer:35 000 µgFEU/L, hemoglobin 10.5 gr/dl, lökosit 9870/mm³, lenfosit sayısı 400/mm³ saptandı. Pulse oksimetrede oksijen saturasyonunun %85 olduğu görüldü, nazal kanül ile 2 litre/dk oksijen desteği sağlandı. Favipiravir ve moksifloksasin başlandı. Takibinde ateşi 36.5 °C'ye geriledi, öksürüğü azaldı, oksijen saturasyonu %93'e yükseldi, oksijen desteği aralıklı verilmeye başlandı, CRP 2 mg/L'ye geriledi. Ancak tedavinin 10. Gününde ateşi 39 °C'ye yükseldi, negatifleşmiş olan CRP 120 mg/L saptandı. Muayenesinde solunum sesleri doğaldı ancak bilateral ayak bileğinden uyluğa uzanan hiperemik, yer yer nodüler lezyonları saptandı. Özellikle sol diz medialde belirgin hiperemik, sert ele gelen ağrılı nodülü mevcuttu (Resim 1). Akciğer grafisinde infiltrasyon ve hiler dolgunluk görülmedi. Sarkoidoz dışlandı. Muayenesinde lenfadenopatisi olmayan hastada ppd 4 mm olarak değerlendirildi, tüberküloz dışlandı. İdrar ve kan kültüründe

üreme olmadı. Viral hepatit paneli ve anti nükleer antikor negatifti. Hipertansiyon dışında kronik bir hastalığı yoktu. Hastada COVID-19 enfeksiyonuna sekonder eritema nodozum düşünülerek antibiyotik kesildi. NSAİİ başlandı, yanıt alınmayınca tedaviye metil prednizolon 20 mg eklendi. Tedavinin 2. gününde eritemli lezyonlarda belirgin gerileme mevcuttu, ateşi olmadı ve ağrısı geçmişti. Steroid tedavisinin 4. gününde CRP 20 mg/L'ye gerilemişti. Steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Takiplerinde nüks izlenmedi. Hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.



Resim 1: Sol diz medialinde hiperemik, sol tibia ön yüzde hiperemik nodüler lezyonlar

TARTIŞMA

COVID-19 salgınının başlamasıyla birlikte dünya zorlu bir süreçten geçmeye başladı. COVID-19; hastalarda asemptomatik seyredebileceği gibi ciddi organ tutulumlarına neden olan inflamatuvar bir sürecin tetikleyicisi de olabilir. Son zamanlarda COVID-19'un oluşturduğu endotelial disfonksiyona dikkat çeken yayınların, hastalığın multiorgan tutulumunun patogenezi açıklayabileceği düşünülmektedir⁴.

COVID-19 ilişkili tutulumlardan biri de cilt tutulumudur. COVID-19 ilişkili kutanöz lezyonların patojenik mekanizmaları bilinmemekle birlikte, kutanöz tutulumda hiperaktif immün yanıt, kompleman aktivasyonu ve mikrovasküler hasarın rolü varsayılmıştır. Literatür verilerine

dayanarak, bildirilen kutanöz lezyonlar ürtikeryal döküntü, eritematöz/ makülo-papüler/ morbiliform döküntü, papüloveziküler ekzantem, chilblain benzeri akral patern, livedo retikülaris/ racemosa benzeri patern, purpurik “vasküler” patern olarak sınıflandırılabilir⁵. Kutanöz lezyonlar solunum semptomlarının başında veya tanı konduktan sonra da gelişebilmektedir. Vaka sunumları değerlendirildiğinde en sık görülen paternin makülopapüler ekzantem olduğu belirlenmiştir⁶. Kutanöz belirtilerin daha çok kadınlarda görüldüğü ve daha iyi prognozla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur⁷. Bir COVID-19 hastasının cilt bulguları ile ortaya çıkma olasılığı nedeniyle ayırıcı tanıda COVID-19 da aklımızda bulunmalıdır.

Kaynaklar

1. Haqsi W, Badri T. Erythema Nodosum. 2020 Sep 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29262192.
2. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum-a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J* 2014 Apr 16;20(4):22376 (PMID: 24746312).
3. Kroshinsky D. Erythema Nodosum. <https://www.uptodate.com/contents/erythema-nodosum>. Last updated: Jan 24, 2020.
4. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020 Dec; 314:58-62.
5. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. 2020 Sep;183(3):431-442.
6. Enitan AO, Olasode OA. The Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Review of Emerging Literature *West Afr J Med*. 2020 Oct; 37(5):569-573.
7. Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, Arroyo-Andrés J, Agud-Dios M, Rodríguez-Peralto JL, et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10): 574-576.

Shift Work and Cardiovascular Disease

Vardiyalı Çalışma ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

Samime Şarlı Gündüz^{1,2}, Selma Arzu Vardar²

¹ Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Samime Şarlı Gündüz

Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Balkan yerleşkesi, Edirne, 22040, Türkiye

T: +90 284 235 78 85 (125) E-mail: samimegunduz@trakya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 21.05.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 30.12.2021

Orcid:

Samime Şarlı Gündüz <https://orcid.org/0000-0001-7414-8874>

Selma Arzu Vardar <https://orcid.org/0000-0002-1073-1718>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):172-177) DOI: 10.31832/smj.939866

Abstract

Shift work has become a necessity in many industries; however, the shift work system disrupts the endogenous circadian rhythm by changing the sleep-wake cycle and can prepare the ground for cardiovascular diseases. Shift workers are at risk of some chronic disorders such as hypertension, elevated serum lipids and body weight, cardiovascular conditions, including coronary artery disease, acute myocardial infarction, and stroke and metabolic syndrome. Furthermore, it is thought that changes occur in the concentrations of melatonin, cortisol, ghrelin, and leptin due to the night shift work, and this is associated with the change in the circadian rhythm. In this condition, reconsidering some precautions can reduce the risk of cardiovascular disease. Recently, it has been shown that exercise can be effective in reducing the risk of cardiovascular disease in shift workers. The aim of this review is to determine the relationship with cardiovascular diseases and shift work system.

Keywords Shift work; circadian rhythm; cardiovascular disease risk

Öz

Vardiyalı çalışma şekli birçok sektörde gereklilik haline gelmiştir ancak vardiyalı çalışma sistemi uyku-uyanıklık döngüsünü değiştirerek endojen sirkadiyen ritmi bozmakta ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir. Vardiyalı çalışanlar, hipertansiyon, aşırı kilo, hiperkolesterolemi, akut miyokard enfarktüsü, inme ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler olaylar için risk faktörlerine maruz kalmaktadır. Ayrıca gece vardiyasında çalışma ile melatonin, kortizol, grelin ve leptin konsantrasyonlarında değişiklikler olduğu ve bunun sirkadiyen ritmin değişmesi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bu durumda, bir takım önlemlerin gözden geçirilmesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. Son zamanlarda egzersizin vardiyalı çalışanlarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada etkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu derleme yazısında amacımız vardiyalı çalışma sisteminin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini incelemektir.

Anahtar Kelimeler

Vardiyalı çalışma; sirkadiyen ritim; kardiyovasküler hastalık riski

INTRIODUCTION

Nowadays, with the development of the industry and the increase in production, shift work has become a necessity in many sectors. Approximately 20% of the working population in the European Union countries work in shifts.¹ To provide uninterrupted, effective, and accessible healthcare services to the public in hospitals, shift work is widely applied among healthcare personnel and other sectors. Shift work is defined as day and night working, at intervals and at different times, without a fixed schedule. This type of working causes acute and chronic sleep deprivation and poor-quality sleep. The prevalence of sleep disorder in individuals working in shifts is 10-18%. Furthermore, 32% of employees experience insomnia, and 26% experience excessive daytime sleepiness.^{2,3}

Working with the shift system creates a disharmony between the sleep-wake rhythm and the endogenous circadian rhythm.³ Thus, the disruption of the endogenous circadian rhythm can cause different health problems. Many studies on this subject have shown that shift work may cause diseases related to the cardiovascular system and gastrointestinal system and increase the risk of diabetes, metabolic syndrome, and cancer.³⁻⁵ One of the first review suggesting an association between shift work and heart diseases was published in 1984.⁶ Since then, numerous studies have been conducted on this issue, concluding that there is a strong association between shift work and cardiovascular diseases.^{6,7} In addition to these, there are also studies investigating the effects of sleep on the immune system. In the study conducted by Öztürk et al., it was demonstrated that sleep deprivation caused a decrease in natural killer cells and adversely affected the immune system.⁸

In this review study, our aim is to address the health problems that may be caused by circadian misalignment due to shift work and also reveal the relationship between the shift work system and cardiovascular diseases.

Circadian Rhythm

The term circadian is a combination of two Latin words, *circa* (about) and *dies* (day). The circadian rhythm refers to the changes caused by the rotation of the earth around its own axis, which lasts for about 24 hours, in the physiological and biological processes of living beings. Environmental conditions (such as daylight, light, dark) have significant effects on this rhythm. Rhythmic changes in the sleep-wake cycle in humans are the most basic and determinant circadian rhythm.⁹

The circadian timing system consists of “biological day” and “biological night” in a cyclical transition. The suprachiasmatic nucleus in the anterior hypothalamus is the main timer that plays an important role in the starting-ending cycle of the circadian rhythm at certain times in humans. It is known that the most important stimulus (*Zeitgeber*) in regulating the circadian rhythm is light. While people are active in the daytime under the effect of daylight, they are in a inactive period at night with darkness. Therefore, during the transition between day and night, relatively large changes occur in many physiological mechanisms such as circulating melatonin, cortisol levels, and body internal temperature.¹⁰ The alteration of melatonin secretion is result form the suppression by transmitting the light perceived by the retina during the daytime to the suprachiasmatic nucleus and then to the epiphysis. However, in the case of shift work, the sleep and wake cycle cannot occur in harmony with daylight. As a result, disharmony may occur in biochemical and physiological processes in the organism.

In addition to the central nervous system, it is known that peripheral timers located in peripheral tissues (such as the liver, pancreas, skeletal muscle, intestine, and adipose tissue) play a role in functions related to the circadian rhythm in the body. These timers usually work with signals from the suprachiasmatic nucleus. Thus, the circadian clock plays an important role in cardiac homeostasis through the expectation of daily workload.^{10,11} Cardiovascular ac-

tivity in humans has a pronounced circadian rhythm. In studies conducted on healthy people, the resting heart rate is high in the daytime, in line with the circadian rhythm, and the lowest at night. In studies performed on rats with the suprachiasmatic nucleus removed, it was observed that the difference in resting heart rate between day and night disappeared.¹⁰ This suggests that the suprachiasmatic nucleus has suppressive effects on the heart rate at night and stimulating effects during the daytime by affecting the secretion of hormones such as melatonin and cortisol. In people with cardiovascular disease, melatonin decreases at night, and the rhythm of release is disturbed.^{12,13}

Shift Work and Cardiovascular Diseases

There are many studies examining the relationship between working with the shift system and cardiovascular disease risk factors. This relationship is mainly explained by circadian misalignment, nutrition, and habits such as smoking and caffeine consumption. In the meta-analysis conducted by Torquati et al. and including 21 studies with a total of 173 010 participants, shift workers and daytime workers were compared.¹⁴ In this study, it was observed that shift work increased the risk of coronary heart disease morbidity by 26% and increased the risk of mortality by 20% compared to daytime work. Moreover, the risk of developing any cardiovascular disease occurred after the first five years of shift work, with an increase of 7.1% for every five-year shift work.¹⁴

Shift workers are at risk of some chronic disorders such as hypertension, elevated serum lipids and body weight, cardiovascular conditions, including coronary artery disease, acute myocardial infarction, and stroke and metabolic syndrome. In their cohort study, Vetter et al. (2016) examined nurses working in the night shift for a period of 24 years and observed that the risk of coronary heart disease increased as the working year in the night shift increased.¹⁵

1- Endocrine and metabolic disorders

In the studies carried out to date, changes in the concen-

trations of melatonin, cortisol, ghrelin, and leptin have been observed in shift workers.¹⁶ Epidemiological studies have shown that cardiovascular events such as myocardial infarction, stroke, and arrhythmias in the early morning hours (especially between 6 am and noon) have the highest incidence of morbidity and mortality. Most studies show a positive correlation between stress and cortisol.¹⁶⁻¹⁸ Cortisol concentrations are strongly associated with work stress and sleep loss, especially in the mornings. As a result of circadian misalignment and exposure to stress in night shift workers, morning salivary cortisol values have been found to be higher than daytime workers.¹⁹ Therefore, it is stated that shift work, sleep, or changes in the circadian system cause an increase in cortisol secretion.^{17,19}

Shift workers work actively during the hours when they should normally be in a resting state, and this will also change the eating pattern. There are studies showing that the meal eaten during the night (compared to the meal eaten during the day) causes a deterioration in lipid metabolism and may constitute a potential risk factor for cardiovascular diseases.²⁰⁻²²

Although the night shift work changes the eating pattern, it causes postprandial glucose levels to increase compared to daytime work.²³ Impaired glucose metabolism is an important risk factor for cardiovascular diseases.¹⁰ Studies have shown that the reason for the increase in glucose levels during the night shift is the decrease in the sensitivity of beta cells to glucose and consequently the decrease in insulin secretion, which plays an important role in the regulation of glucose level.^{23,24} Furthermore, it has been observed that a few days of rest period after the shift change this situation.²³

2- Hypertension

According to the data of the World Health Organization, an estimated 1.13 billion people worldwide have hypertension, and hypertension is a major cause of premature death worldwide.²⁵ Night shift work triggers physiologi-

cal or psychological stress by altering sleep and biological rhythms and poses a risk for hypertension, diabetes, obesity, and cardiovascular diseases.^{26,27} In addition, it is assumed that depression and psychiatric disorders may also support the development of cardiovascular diseases. In the study conducted by Nascimento et al., it was shown that the prevalence of hypertension increased in nurses working in shifts with burnout syndrome.²⁸

Sleep and circadian variation play a significant role in the 24-hour pattern of blood pressure. The normal daily pattern of blood pressure occurs as an increase in systolic and diastolic pressure during the daytime with awakening, followed by a 10-20% decrease during the night and in sleep hours.² There are few studies investigating the acute and long-term effects of shift work on blood pressure during sleep. In the meta-analysis, in which they included 44 studies conducted between 1980 and 2018, Patterson et al. observed that systolic blood pressure was 17.5 mmHg higher and diastolic blood pressure was 15.4 mmHg higher during the shift, when the blood pressure measured during shift work was compared with the blood pressure measured during any sleep period outside the shift work. Furthermore, it was reported that shift workers should be observed for a long time after being exposed to different shift schedules.²

3- Atherosclerosis

Atherosclerosis plays an important role in coronary heart disease. The effect of inflammation in the development of atherosclerosis has long been known. The increase in inflammatory markers increases the risk of cardiovascular diseases, which has been shown to be higher in shift workers compared to daytime workers. Morris et al. (2017) showed in their study that circadian misalignment increased 24-hour high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and blood pressure levels in shift workers. The increase in hs-CRP, which is used as an inflammation marker, increases the risk of cardiovascular disease.²⁹

Endothelial dysfunction has been stated as the earliest abnormality in a complex series of events resulting in atherosclerosis. Tarzia et al. (2012) measured brachial artery dilatation during ischemic forearm hyperemia (flow-mediated dilation) in their study on healthy young physicians working in shifts. This study demonstrated that a night shift adversely affected systemic endothelial function in healthy young physicians without any cardiovascular risk factors.³⁰ Vascular endothelial dysfunction can cause platelet aggregation, and platelet aggregation is one of the most important causes of thrombus formation in the vessel walls in patients with atherosclerotic diseases. Nakao et al. (2018) investigated the acute effect of night shift work on platelet function. Although platelet aggregation did not increase, they showed that thromboxane B2, a stable metabolite of thromboxane A2, increased compared to the basal level in healthcare professionals after the night shift. This platelet hypersensitivity may be one of the mechanisms underlying the significant relationship between night shift work and cardiovascular disease.³¹

Approaches That Can Reduce Cardiovascular Risk

Due to the effects of shift work on health, especially in terms of cardiovascular disease risks, taking certain precautions may be beneficial in reducing this risk. According to the results of a previous meta-analysis on this subject, shift work for more than five years significantly increases the risk of cardiovascular disease.¹⁴ Considering this situation, it may be beneficial to organize shift work and daytime work periods in 5-year rotations, especially in the field of health.

Night shift workers may be less willing to exercise due to fatigue and insomnia and may not be able to exercise adequately. Whether exercise has a rhythm-regulator role has not been fully explained. However, a recent study has shown that exercise has a positive effect on cardiovascular risk factors in people working in shifts. In this study, it was determined that 4 minutes of high-intensity physical activity exercise, 3 days a week, reduced systolic blood

pressure, diastolic blood pressure, and glycated hemoglobin (HbA1c) values in participants.³² In a study conducted by Lim et al. (2015) on 30 male participants working in the night shift, participants underwent short-term and intermittent exercise three days a week for 10 weeks in 10-minute sessions (30 minutes a day), and changes in body composition, blood pressure, and cardiovascular disease risk factors were evaluated.³³ The findings showed that exercise reduced plasma concentrations of cathepsins and adhesion molecules, which have an effect on the formation of atherosclerosis, and a decrease in body weight and fat ratio occurred. The findings obtained suggest that exercise may have a positive effect on improving cardiovascular risk factors in night shift workers.^{32,33} There is a need for larger-scale and comprehensive studies on this subject.

CONCLUSION

In conclusion, the shift work system may cause a significant increase in the risk of cardiovascular diseases by disrupting the endogenous circadian rhythm. Night shift work and weekly changing irregular shift hours can contribute to this situation. It is important to increase knowledge on this subject and to organize shift work times in intermittent periods. Furthermore, studies showing that exercise may be beneficial in reducing the risk of cardiovascular diseases in shift workers should be taken into consideration, and people should be directed to be physically active.

References

1. Parent-Thirion, A., Biletta, I., Cabrera, J., Vargas Llave, O., Vermeylen, G., Wilczyńska, A., & Wilkens, M. (2016). Sixth European Working Conditions Survey – Overview report (pp. 1–163). Luxembourg: Publications Office of the European Union.
2. Patterson PD, Mountz KA, Budd CT, Bubb JL, Hsin AU, Weaver MD, et al. Impact of shift work on blood pressure among emergency medical services clinicians and related shift workers: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Health*. Jun 2020;6(3):387-398.
3. Kurt Gök D, Peköz MT, Aslan K. Shift Work and Shift Work Sleep Disorders: Definition, Symptoms and Treatment. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2017;4(1):30-34.
4. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)*. Mar 2003;53(2):103-108.
5. Wang D, Ruan W, Chen Z, Peng Y, Li W. Shift work and risk of cardiovascular disease morbidity and mortality: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. Aug 2018;25(12):1293-1302.
6. Akerstedt T, Knutsson A, Alfredsson L, Theorell T. Shift work and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. Dec 1984;10(6 Spec No):409-414.
7. Mosendane T, Mosendane T, Raal FJ. Shift work and its effects on the cardiovascular system. *Cardiovasc J Afr*. Jul-Aug 2008;19(4):210-215.
8. Ozturk L, Pelin Z, Karadeniz D, Kaynak H, Cakar L, Gozukirmizi E. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. *Sleep Res Online*. 1999;2(4):107-111.
9. Akıncı E, Orhan FÖ. Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry*. 2016;8(2).
10. Morris CJ, Yang JN, Scheer F. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res*. 2012;199:337-358.
11. Sözlü S, Şanlier N. Circadian Rhythm, Health and Nutrition Relationship: Review. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*. 2017;2(2):100-109.
12. Yaprak M, Altun A, Vardar A, Aktöz M, Ciftci S, Ozbay G. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. May 2003;89(1):103-107.
13. Altun A, Yaprak M, Aktöz M, Vardar A, Betül UA, Ozbay G. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X. *Neurosci Lett*. Jul 19 2002;327(2):143-145.
14. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work Environ Health*. May 1 2018;44(3):229-238.
15. Vetter C, Devore EE, Węgrzyn LR, Massa J, Speizer FE, Kawachi I, et al. Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *Jama*. Apr 26 2016;315(16):1726-1734.
16. Ulhøa MA, Marqueze EC, Burgos LG, Moreno CR. Shift work and endocrine disorders. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:826249.
17. Looser RR, Metzenthin P, Helfricht S, Kudielka BM, Loerbroks A, Thayer JF, et al. Cortisol is significantly correlated with cardiovascular responses during high levels of stress in critical care personnel. *Psychosom Med*. Apr 2010;72(3):281-289.
18. van de Werken M, Boonij SH, van der Zwan JE, Simons MJ, Gordijn MC, Beersma DG. The biological clock modulates the human cortisol response in a multiplicative fashion. *Chronobiol Int*. May 2014;31(4):572-580.
19. Cannizzaro E, Cirrincione L, Mazzucco W, Scorciapino A, Catalano C, Ramaci T, et al. Night-Time Shift Work and Related Stress Responses: A Study on Security Guards. *Int J Environ Res Public Health*. Jan 15 2020;17(2).
20. Bonham MP, Kaias E, Zimberg I, Leung GW, Davis R, Sletten TL, et al. Effect of Night Time Eating on Postprandial Triglyceride Metabolism in Healthy Adults: A Systematic Literature Review. *J Biol Rhythms*. Apr 2019;34(2):119-130.
21. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*. May-Jun 1991;11(3):653-662.
22. Al-Naimi S, Hampton SM, Richard P, Tzung C, Morgan LM. Postprandial metabolic profiles following meals and snacks eaten during simulated night and day shift work. *Chronobiol Int*. 2004;21(6):937-947.
23. Sharma A, Laurenti MC, Dalla Man C, Varghese RT, Cobelli C, Rizza RA, et al. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia*. Aug 2017;60(8):1483-1490.
24. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Scheer FA. Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2016;101(3):1066-1074.
25. World Health Organization [Internet] Health topics/Hypertension. https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1. Accessed on 25 February, 2021.
26. Yeom JH, Sim CS, Lee J, Yun SH, Park SJ, Yoo CI, et al. Effect of shift work on hypertension: cross sectional study. *Ann Occup Environ Med*. 2017;29:11.
27. Park J, Shin SY, Kang Y, Rhie J. Effect of night shift work on the control of hypertension and diabetes in workers taking medication. *Ann Occup Environ Med*. 2019;31:e27.
28. Nascimento JOV, Santos JD, Meira KC, Pierin AMG, Souza-Talarico JN. Shift work of nursing professionals and blood pressure, burnout and common mental disorders. *Rev Esc Enferm USP*. May 30 2019;53:e03443.
29. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Hu K, Scheer F. Circadian Misalignment Increases C-Reactive Protein and Blood Pressure in Chronic Shift Workers. *J Biol Rhythms*. Apr 2017;32(2):154-164.
30. Tarzia P, Milo M, Di Franco A, Di Monaco A, Cosenza A, Laurito M, et al. Effect of shift work on endothelial function in young cardiology trainees. *Eur J Prev Cardiol*. Oct 2012;19(5):908-913.
31. Nakao T, Yasumoto A, Tokuoka S, Kita Y, Kawahara T, Daimon M, et al. The impact of night-shift work on platelet function in healthy medical staff. *J Occup Health*. Jul 25 2018;60(4):324-332.
32. Mamen A, Øvstebo R, Sirnes PA, Nielsen P, Skogstad M. High-Intensity Training Reduces CVD Risk Factors among Rotating Shift Workers: An Eight-Week Intervention in Industry. *Int J Environ Res Public Health*. Jun 2 2020;17(11).
33. Lim ST, Min SK, Kwon YC, Park SK, Park H. Effects of intermittent exercise on biomarkers of cardiovascular risk in night shift workers. *Atherosclerosis*. Sep 2015;242(1):186-190.

SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Patofizyoloji ve İmmün Sistemin Rolünün Klinik Bulgular ve Tedaviye Yansımaları

Reflection from Patophysiology and Role of Immune System onto Clinic Table and Management in SARS-CoV-2 Infection

Emine Aylin Yılmaz¹, Öner ÖZDEMİR²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü,
Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 21.02.2022

Orcid:

Emine Aylin Yılmaz <https://orcid.org/0000-0001-7414-8874>

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):178-187) DOI: 10.31832/smj.733804

Öz

Aralık 2019'da Çin'de başlayan ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2: SARS-CoV-2) enfeksiyonu olarak bilinen günümüz pandemisi Dünya Sağlık Örgütü tarafından duyuruldu. Virüs ile enfekte olan kişinin komorbiditesine göre mortalite oranları %6-10.5 arasında değişiklik gösteren SARS-CoV-2, bilinen üçüncü en yüksek patojeniteye sahiptir. Koronavirüs ailesine üye tek sarmallı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. İnsan hücrelerine anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörü aracılığı ile giriş yapar. Renin anjiyotensin sinyal yolağı, oksidatif stress ve hücre ölümü, sitokin fırtınası ve endotelial disfonksiyon olmak üzere SARS-CoV-2 patogenezinde 4 majör yolak vardır. Patogenezin ve dolayısıyla semptomların gelişmesine neden olan bu yollar aynı zamanda mevcut tedavide kullanılan ilaçların da etki mekanizması açısından kilit noktadır. SARS-CoV-2'ye karşı etkili tedavi henüz geliştirilemediği için virüsün vücuda potansiyel giriş yollarını ve hastalığın oluşma mekanizmalarını bilmek enfeksiyonu önleme açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler COVID-19; immün sisten; patogenezi; SARS-CoV-2.

Abstract

The current pandemic, known as severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2: SARS-CoV-2) infection, which started in China in December 2019, was announced by the World Health Organization. SARS-CoV-2, whose mortality rates vary between 6-10.5% according to the comorbidity of the person infected with the virus, has the third highest known pathogenicity. It is a single-stranded ribonucleic acid (RNA) virus that belongs to the coronavirus family. It enters the human cell through the angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) receptor. There are 4 major pathways in the pathogenesis of SARS-CoV-2: renin-angiotensin signaling pathway, oxidative stress and cell death, cytokine storm and endothelial dysfunction. These pathways, which cause the development of the pathogenesis and thus the symptoms, are also the key points in terms of the mechanism of action of the drugs used in the current treatment. Since effective treatment against SARS-CoV-2 has not been developed yet, knowing the potential entry routes of the virus into the body and the mechanisms of the disease is of great importance in terms of preventing infection.

Keywords COVID-19; immune system; pathogenesis; SARS-CoV-2.

GİRİŞ

Aralık 2019 başında Çin'de etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları rapor edilmeye başlandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Dünya genelinde artan mortalite ve morbidite oranları ile Coronavirüs pandemisini duyurdu. Daha sonra bu hastaların solunum yolundan alınan örneklerde ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs tespit edildi. SARS-CoV-2; SARS-CoV ve MERS (middle east respiratory syndrome: ortadoğu solunum sendromu)-CoV'ün ardından bilinen üçüncü yüksek patojeniteye sahiptir.¹ SARS-CoV-2 mortalitesi yaşa göre; % 8 ile %14.8 (>80 yaş) arasında değişkenlik gösterebilir. Komorbiditeye göre mortalite oranları da farklılık gösterir. Örneğin; kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda %10.5, diabetik hastalarda bu oran %7.3 iken hipertansif hastalarda bu oran %6 civarındadır.²

Bu derlemenin amacı; SARS-CoV-2'ye karşı etkili tedavi henüz geliştirilmediği için virüsün vücuda potansiyel giriş yolları ve hastalığı oluşturma mekanizmaları enfeksiyonu önleme açısından büyük önem taşımaktadır. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)'un patofizyolojisi ve immün sistem üzerine etki mekanizmalarının net bir şekilde anlaşılması ise hem hastalığın semptomatik tedavisi hem de olası tedavi mekanizmalarının geliştirilmesi için hayati önem taşımaktadır.

Virüsün Özellikleri ve Konakla Etkileşimi

SARS-CoV-2; yaklaşık 40'a yakın tür içeren Coronavirüs ailesinde tek sarmallı RNA virüsüdür. SARS-CoV-2; sekanslama analizlerinde SARS-CoV ile S proteinlerinin %80 kadar benzerlik saptanması sonucu β -coronavirüs kümesinde sınıflandırılır.² SARS-CoV-2 virüsünün S proteini insan angiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörüne affinitesi yaklaşık 15 kat daha fazla olduğu için insandan insana bulaş yeteneği daha fazladır.³

Virüsün; spike (S), zarf (E), nükleokapsid (N) ve membran (M) olmak üzere 4 ana yapısal proteini vardır.³ Konak

hücresinin proteazı tarafından S proteininde proteolitik kesilme oluyor ve viral ve konak hücre membranı arasında doğrudan füzyona olanak sağlanıyor.¹ Biyoinformatik modeller ve in vitro deneylerde SARS-CoV-2 virüsünün insan hücresine girişinde, spike protein (S protein) ve ACE 2 reseptörü etkileşimini kullandığı tespit edilmiştir.^{4,5} Konak hücreye SARS-CoV-2'un girişi esas olarak insan havayolu epitelinde, akciğer parankiminde, vasküler endotelde, böbrek hücrelerinde ve ince bağırsakta enterositlerinde eksprese olan hücresel ACE 2 reseptörü vasıtası ile olmaktadır.⁵

ACE 2 reseptörünün yanı sıra transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS 2) enzimi, S proteinin indüklenmesinde rol oynar. S proteinin TMPRSS 2 isimli serin proteaz tarafından hazırlanması hem virüsün hücre içine girişi için hem de ACE 2 reseptör etkileşimi yoluyla olan viral dağılım için hayati önem taşır.⁶ TMPRSS 2 tarafından S proteininin kesilmesi tüm mekanizmanın düzenleme noktasıdır.⁷ EMMPRIN veya basigin olarak da bilinen CD147, immunoglobulin ailesinden glikoprotein yapıda bir transmembran bileşenidir.⁸ Kırmızı kan hücrelerine plasmodium invazyonunda, tümör gelişiminde, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda rol alır.⁸ Meplazumab kullanımı ile CD147'nin inhibe edilmesi ile SARS-CoV-2 replikasyonu inhibe edilir.⁸ Bu sebeple SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ACE2, TMPRSS2 ve CD147 reseptörlerinin ekspresyonları önemlidir.⁹

COVID-19 Hastalığında Patogenez

Renin anjiyotensin sinyal (RAS) yolu, oksidatif stress ve hücre ölümü, sitokin fırtınası ve endotelial disfonksiyon olmak üzere SARS-CoV-2 enfeksiyon patogenezinde 4 majör yolak vardır.¹

I- Renin angiotensin sinyal (RAS) yolu

ACE ve ACE 2 kısmen homologtur ve dipeptidil karboksidiptidaz ailesindedir. ACE enzimi angiotensin 1'i keserek angiotensin 2 üretiminden sorumludur. Angiotensin 2; angiotensin tip 1 reseptöre (AT1R) bağlanarak kan ba-

sıncını, vücut sıvıları ve elektrolit homeostazisi değiştirir. ACE 2; angiotensin 1-7 üretmek amacıyla angiotensin 2'yi inaktive eder. Angiotensin 1-7 peptidi; vasodilatör etki ve renin angiotensin sisteminin negatif regülasyonunu yapar. Virüs patogeneğinde; RAS yolağının hem virüsün hücreye girişinde reseptör olarak hem de akciğer hasarı ve enfeksiyon semptomlarının şiddetinde negatif düzenleyici olarak rol alması nedeniyle iki yönlü etkisi vardır. Bu süreç; atrofiye, inflammasyonun ve oksijen radikallerinin aşırı üretilmesine neden olarak pulmoner vasküler geçirgenliğin ve akciğer hasarının şiddetlenmesine sebep olur.¹

II- Oksidatif stress ve hücre ölümü

Oksidatif stress reaktif oksijen türleri (ROS-oksjen radikalleri) üretimi ve atılımı arasındaki dengesizlikten meydana gelir. Oksijen radikalleri metabolik bir üründür ve biyolojik sistemlerce kullanılır. Hem SARS-CoV-2 gibi viral enfeksiyonlar hem de RAS yolağı aktivasyonu oksidatif patlamaya neden olan oksijen radikallerinin üretimine neden olur. Oksijen radikallerinin seviyesindeki artış lipitler, proteinler ve özel nükleik asitler gibi hücrel makromoleküllerde yıkıcı etkilere neden olur. Endojen ve ekzojen serbest oksijen radikali kaynakları DNA hasarına neden olur. Genellikle fazla önemsenmeyen viral enfeksiyonlara maruziyet de ciddi düzeyde oksijen radikallerine kaynak olur.¹ Oksidatif patlama, sırayla poli-ADP riboz polimeraz 1 (PARP-1) ve geçici reseptör potansiyel kanal, melastatin 2 (TRPM2)'yi aktive eder. Bu süreçler sonucunda DNA hasarı gelişmesi, NAD (nikotinamid adenin dinükleotid) ve ATP tükenmesi sonucu apoptoz ve nekroza neden olur.¹ Oksidatif stres kaynaklı DNA hasarı primer olarak baz eksizyon tamiri (BER) yolağı ile düzeltilir. Bir DNA baz tamir enzimi olan PARP-1; DNA kırığı tarafından aktive olur. Baz eksizyon tamir yolağı genom stabilitesinin devamı için önemlidir. PARP-1 enzimin aktivitesi; viral genomun ADP-ribozilasyonu ve viral translyasyonun inhibisyonu yoluyla antiviral özelliğindedir. PARP aktivasyonu NAD⁺ tüketimini takiben ATP azalmasına, hücrede enerji açığı ve hücre ölümüne neden olur. DNA hasarını takiben PARP aktivasyonu sonucu büyük miktarda serbest

ADP riboz açığa çıkar. ADP riboz molekülü TRPM 2'ye bağlanır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve ADP riboz molekülü TRPM 2'nin aktivatörü olarak bilinir. Lizozomal ve plazma membranındaki TRPM 2; plazma membranından kalsiyum (Ca²⁺) içeri alınmasına, lizozomal Ca²⁺'un salınmasına neden olarak sitozolde yüksek Ca²⁺ konsantrasyonu sağlar. Sitozolik Ca²⁺ artışı ise apoptoz ve nekrozu başlatır. Bu kaskat COVID-19 hastalarındaki ciddi akciğer hasarının olası açıklaması olabilir. Ayrıca, oksidatif strese cevap olarak TRPM 2 gen düzenlemesine de etki edebilir.¹

III- Sitokin fırtınası

Uyumlu bir immün cevap viral enfeksiyonların kontrolü ve eradikasyonu için hayati önem taşır. Ancak kontrolsüz ve tam işlev göremeyen immün cevap varsa viral enfeksiyon sitopatik etkiye neden olabilir. Konak canlıının doğal bağışıklık sistemi virüsü tespit eder ve virüs-hücre etkileşiminin hemen peşinden immün cevap başlar. Makrofajlar da dahil olmak üzere; antijen sunucu hücreler (APC), T hücrelere SARS-CoV-2 antijenlerini sunarlar. Böylece T hücre aktivasyonu ve Th17 gibi çeşitli T hücre alt gruplarında sitokin üretimi olur. Sitokinler ve immün hücreler arasındaki pozitif geribesleme mekanizması nedeniyle aşırı sitokin salınımı meydana gelir. Bu süreçte proinflammatuar sitokinler ve tip 1 interferon üretimi aşırı artar. Hiperinflammasyon ve sitokin fırtınasını takiben immün cevabın disregülasyonu SARS-CoV-2 hastalarında iyi bilinen çoklu organ yetersizliğine, pulmoner doku hasarına ve akciğer kapasitesinde azalmaya neden olabilir.¹ İmmün hücrelerin büyük miktarda sitokin salınımı genellikle septik şok ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'de görülen sistemik inflammatuar cevap sendromuna (SIRS) sebep olur.¹ Yapılan klinik araştırmalar sonucunda; SARS-CoV-2 ile enfekte ağır hastalarda plazmada sitokin konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hastalığın şiddeti ile sitokin fırtınası arasındaki ilişkiyi destekler.¹⁰

IV- Endotel disfonksiyonu

Bu durumun en erken ve en önemli sebebi nitrik oksit (NO) sentezinde kronik azalma ve oksijen radikalleri

(ROS) tarafından NO yıkılımının artmasıdır.¹¹ NO biyoyararlanımının azalması; üremeyi, oksidatif stresi, inflamasyonu ve trombozu uyaran cevaplar ile sonuçlanır. Tümör nekrozis faktör (TNF) - α ve interlökin-1 (IL-1) gibi inflamasyonu uyarıcı moleküllerin uyarılması ile trombogenez düzenlenebilir.¹² SARS-CoV-2 yaşam döngüsü için uygun çevre oksijenden fakir koşullardır. Hipoksik şartlarda, oksijen radikalleri (ROS) üretimi ve vasküler cevaptan öncelikli olarak sorumlu molekül olan HIF-1 (hipoksi-indüklenebilir faktör 1) aktivasyonu gerçekleşir. Hipoksik ortamda, nitrik oksit sentaz (NOS) L-arginini kullanarak NO salınımı sağlar.

SARS-CoV-2 hastalarında oksidatif patlama ve renin-angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu mevcuttur ve değişen redoks homeostazisi bu hastalarda NO düzeylerinde düşüşe neden olur. Azalmış NO düzeyi platelet agregasyonu, lökosit adezyonu ve trombolizin uyarılması gibi endotel-yel fonksiyonun bozulmasına katkı sağlar.¹ Enfeksiyon sonucunda uyarılan endotel disfonksiyonu aşırı trombin üretimi ve fibrinolizisin duraksaması ile hiperkoagüle bir durum geliştirir. Buna ek olarak; ciddi pnömonide gelişen hipoksi kan viskozitesinde artış ile tromboz uyarılabilir.¹² Ayrıca tromboz; hipoksi ile indüklenen transkripsiyon faktörüne bağlı sinyal yolağı ile de uyarılabilir.¹³ SARS-CoV-2'nin indüklediği ciddi pnömonili hastalarda trombosit sayısı diğer hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.¹³ Koagülopati sıklıkla ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı septik hastalarda gelişmektedir. Bu hastaların koagülasyon profili değerlendirmesinde yüksek D-dimer, fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri ve fibrinojen düzeyleri göz önünde bulundurulur.¹⁴

COVID-19 Hastalığının Patogenezinde İmmün Sistemin Rolü

Vücudun anti-viral bağışıklığının merkezinde hücrelere virüsün girişi esnasında virüsün antijenini presente eden hücreler (APC) kilit rol üstlenir. Antijenik peptidler MHC (majör histokompatibilite kompleksi) veya HLA (human leucocyte antigen- insan lökosit antijeni) tarafından su-

nulur. Bunu takiben; virüs-spesifik sitotoksik T lenfositler tarafından fark edilir. Dolayısıyla, SARS-CoV-2'nin antijenlerinin sunum mekanizmasının anlaşılması virüsün patogenezini kavramamıza yardımcı olacaktır. Antijen sunumu daha sonra vücudun virüse özgü B ve T hücreler kaynaklı hümmoral ve hücrel immünesini uyarır. Akut viral enfeksiyonlardakine benzer şekilde SARS-CoV virüsüne karşı da tipik IgM ve IgG üretimi olur. Bu virüse özgü IgM antikorları 12. haftada kaybolurken, IgG antikorları uzun süre koruyucu nitelikte vücutta varlığını sürdürür. SARS virüsüne özgü IgG antikorları öncelikle S-özü ve N-özü antikorlardır.¹⁵ Yayınlanan en güncel çalışmalarda; SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda periferik kanda CD4+ ve CD8+- T hücrelerinin aktivasyonları aşırı yüksekken sayıları önemli ölçüde düşük bulunmuştur.¹⁰

ACE 2 ekspresyonu esas olarak doğuştan ve edinilmiş immün cevaplar, B hücre kaynaklı immünte regülasyonu, IL-1, IL-10, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin salgılanması ile ilişkili bulunmuştur. Dahası, ACE 2' nin yüksek ekspresyonu virüsün yaşam döngüsünü uzatabilir, virüs replikasyonunu arttırabilir ve konak hücreye penetrasyonuna aracı olabilir. Enfeksiyon sonrası ACE 2 ekspresyonu artarken, sitokinlerin üretimi, IL-1, IL-10, IL-6 artar ve B hücrelerinde aktivasyon görülür. Bunlara ek olarak; T hücre sitokin sekresyonu artar ve T hücre aktivasyonu uyarılır. IL-1b, IL-10 ve IL-8 kritik SARS-CoV-2 hastalarında anlamlı yüksek olup bu durum abartılı pro-inflammatuar sitokin cevap gelişiminde patolojik sürecin belirtisidir.¹⁵ Bu bilgileri dikkate alarak; ACE 2'nin aşırı ekspresyonu da dâhil immün sistemin disfonksiyonu ile sitokin fırtınasını ilişkilendirebiliriz.

SARS-CoV-2 için tanıma mekanizması endozomlarda RNA tarafından aktive edilen Toll-like reseptör 7 (TLR-7)dir. RIG-I (tip 1 interferon yanıtından sorumlu reseptör) ve MDA-5 (melanoma differentiation associated gene 5- dsRNA helikaz enzimi) sitozolik viral RNA'yı saptar. cGAS-STING yolağı ise sitozolik DNA'yı saptar ve doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır.¹⁶ cGAS-STING (Cyc-

lic GMP-AMP synthase- stimulator of interferon genes) yolağı direkt RNA kaynaklı materyalleri algılamaz muhtemelen viral enfeksiyona sekonder mitokondriyel DNA salınımı ve hücrel hasar ile aktive olur.¹⁷ Bu tanıma modellerinin aktivasyonu ile tip 1 interferon ve diğer inflammatuar sitokinlerin ekspresyonuna neden olan sinyal kaskatını başlatır. Tip 1 interferon; viral replikasyonu sınırlayan interferon ile uyarılan genleri indükleyerek antiviral bir etkiye sebep olur.¹⁸

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Patofizyolojisi ve Bazı Klinik Bulguların Oluşumuna Etkisi

Patojen ile enfekte olduktan sonra 14 gün inkübasyon süresi olduğu kabul edilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu; ateş (%83-99), kuru öksürük (%60-82), dispne ve toraksın radyolojik görüntülemesinde bilateral buzlu cam opasitesi görülen akut ve yüksek derecede ölümcül pnömونيye neden olur.¹⁹ SARS-CoV-2'nin hedef hücreleri SARS-CoV'den farklı olarak alt hava yollarında yerleşiktir.²⁰ Klinikte görülen semptomlar göz önünde bulundurulduğunda; SARS-CoV-2 ile adenovirüs, rinovirüs, influenza, parainfluenza gibi diğer üst veya alt hava yollarının viral enfeksiyonları ve bakteriyel mikroorganizmaların enfeksiyonlarının ayırıcı tanısının yapılması önem kazanmaktadır.¹⁹

SARS-CoV ile enfeksiyon sonrası havayolu epitel hücrelerinde 12. saatte ACE 2 ekspresyonunun dramatik artışı ve 48. saatte ACE 2 ekspresyonunun yüksek oluşu ACE 2'nin yalnızca yatkınlıkta değil aynı zamanda postenfeksiyöz regülasyonda da kritik rolü olduğunu göstermektedir.⁵

SARS-CoV-2 hastalarına bakıldığında çocuk hasta sayısının dikkate değer biçimde erişkine göre az olduğu dikkat çekmektedir. Bu durumu açıklayabilecek ilk akla gelen sebep; ACE aktivitesidir. Yapılan bir araştırmada 4-13 yaş aralığındaki çocuklarda ACE aktivitesinin daha yüksek olduğu ve dolayısıyla serum ACE düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. 13 yaşından sonra serum ACE düzeyinin erişkin dönemdeki düzeyine ulaşana kadar düşmeye başladığı tespit edilmiştir. Aynı yaş grubunda ACE 2 reseptörünün maturitesi ve bağlama kapasitesi daha düşüktür.²¹

Yenidoğan bebekte doğum sonrası akciğer kapiller damar yapısının hızlı gelişiminin olası sonucu olarak yüksek ACE aktivitesi tespit edilmiştir. Akciğer dokusunda; ACE 2 ile ilişkili viral enfeksiyona sekonder görüntüleme bulguları gelişir. Yenidoğan bebeklerde henüz ACE 2 enzim aktivitesi gelişmemesi nedeniyle solunum sıkıntısı veya akciğerde görüntüleme bulgusu olmadan SARS-CoV-2 enfeksiyonu da olabilir.²¹

Klinik bulguların oluşumunda, bir diğer sebep immünite ile ilişkili olabilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu; yaşlı erkeklerde CD4+- hücrelerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yaşlı erişkinlerde CD8+- hücrelerinde hafif artış görülür. Birkaç çalışma çocuklarda CD4+- hücre sayısının yüksek ve CD8+- T lenfosit sayısının erişkinden düşük olduğunu göstermiştir.²¹

Dispne (solunum sıkıntısı) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)

Akciğerler viral giriş için 100 m2 gibi çok geniş bir yüzey sağlar.⁶ SARS-CoV-2 hastalarının en karakteristik semptomu solunum sıkıntısıdır (%55) ve hastaların çoğunluğunda (%45-65) solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Viral enfeksiyonun başlattığı apoptoz veya nekroz, inflammatuar ve vazodilatör ajanların salınımını içeren oksidatif stres kaynaklı hasar döngüsü başlar. Tüm bu mekanizmalar endotel disfonksiyon ve immün hücrelerin alveolar alanda ekstravaze olması sonucu buzlu cam görüntüsü oluşur. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ölümden akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nin esas sorumlu tablo olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ARDS sık görülen immünoopatolojik sonuçtur.⁷ Akut solunum sıkıntısı sendromu genellikle virüsün hücre içine girişi ve RAS aktivasyonuna sekonder olarak büyük oksidatif/nitrik oksit stresi ile gelişir.¹ SARS-CoV-2 de santral sinir sistemine erişimi nörotropizm yoluyla sağlayarak nöronal hasara sekonder olarak akut solunum stresine neden olabilir.²² Akciğer dokusunda ACE 2'nin aşırı ekspresyonu sitotoksik reaksiyonu, nötrofil inflam-

masyonu ve Th2'nin baskın olduğu immün cevabı indükler.¹⁵ SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ACE 2 reseptöründe duyarsızlaşmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Fizyolojik açıdan bakılırsa; ACE 2 reseptörünü; angiotensin-2 düzeyini azaltarak akciğer ödemi ve hasarında negatif regülasyon görevi görür. Anjiotensin 2; anjiotensin-2 reseptör tip 1'e (AT1R) bağlanarak vasküler geçirgenlik ve akciğer hasarını kolaylaştırır.²³ ACE inhibitörleri ACE 2'ye değil ACE 1'e bağlandığı için teorik olarak SARS-CoV-2 virüsünün hücre girişini bloke etmede ve tedavi kullanma açısından fayda beklenmemektedir.⁵

Diyaire

Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 hastalarında yaklaşık %4-5 oranında diyare semptomu kaydedilmiştir. Biyoinformatik analizlerine göre ACE 2 reseptörü; akciğerde primer insan alveolar epitel hücreler olan AT 2 hücrelerinde (tip 2 pnömositlerde), üst özofagusta, ileum ve kolonun enterositlerinde eksprese ediliyor. Yapılan başka çalışmalarda; enterositlerde ACE 2 ve TMPRSS 2 birlikteliğinin fazla olması nedeniyle SARS-CoV-2'nin gastrointestinal yolu da enfekte edebileceğine dair kanıtlar sunulmuştur.²⁴ Ancak viral enfeksiyon; intestinal geçirgenlikte değişim ve enterositlerde malabsorpsiyon ile sonuçlanabilir.²⁴ Bunlara ek olarak; intestinal ACE 2 reseptörlerinin diyetle alınan aminoasitlerin vücuda alımı, antimikrobiyal peptitlerin ekskresyonu ve bağırsak mikrobiyotaya homeostazisini etkilediği düşünülüyor. Çalışmalar, ACE 2 reseptörlerinin aşağı regülasyonu ile triptofanda azalma olur ve bu da rapamisin memeli hedefi (mTOR) aktivasyonunda azalma ve bağırsak disbiyozu diyareye ve intestinal inflamasyona yatkınlığı arttıran kolit gibi durumlarla sonuçlanır.²⁵

Anosmia (koku alma duyusunda kayıp) ve Ageuzi (tat alma duyusunda kayıp)

Postviral olfaktör bozukluklar ilk olarak 20 yıl kadar önce tanımlanmıştır. Postviral koku algısında kaybın en sık neden üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyon sonrası olfaktör bozukluklar düzelme eğilimdedir ancak bazen parosmia, hiposmia veya anosmia gibi semptomlar kalı-

cı olabilir.²⁶ Klinik olarak takip edilen bazı SARS-CoV-2 hastalarında baş ağrısı (%8), bulantı ve kusma (%1) gibi bazı nörolojik semptomlar izlenmiştir.²² Özellikle anosmia (koku almada kayıp) ve ageuzi (tat almada kayıp) gibi bulguların duyu nöronlarındaki disfonksiyon sonrası geliştiği gözlenmiştir. SARS-CoV-2'nin ACE 2 reseptörü ile hücre içine girebildiğini biliyoruz ancak olfaktör reseptör hücrelerinde ACE 2 eksprese edilmiyor. Bu nedenle olfaktör reseptörlerin hasarı SARS-CoV-2'nin hücreye girişinden bağımsız bir mekanizma ile olmalıdır. Periferik olfaktör nöronların santral sinir sistemine bağlanmasında olfaktör filamentler anahtar rol oynamaktadır. Olfaktör filamentler eksozomlar yoluyla ACE 2'den bağımsız virüs transferine maruz kalabilirler.²⁷

Bilindiği üzere coronavirüslerin invazyon alanı sadece solunum yolu ile sınırlı değil bu virüsler santral sinir sistemini de invaze ederek nörolojik hastalıkları indükleyebilir. Yapılan bir çalışmada; santral sinir sisteminde normal koşullarda ACE 2 çok düşük eksprese edilmesine rağmen nöronlarda SARS-CoV-2 varlığı kanıtlanmıştır.²² Beyin sapında yer alan nükleus traktus solitarius ve nükleus ambiguus bölgelerinde viral antijenler tespit edilmiştir. Nükleus traktus solitarius; akciğer ve solunum yolundan mekano-kemoreseptörler aracılığı ile duyu bilgileri alır. Nükleus ambiguus ve nükleus traktus solitarius'un efferent lifleri havayolundaki düz kasların, salgı bezlerinin ve vasküler yapıların innervasyonunu sağlar. Bu nöroanatomik ilişkileri göz önünde bulundurduğumuzda; beyin sapındaki kardiyopulmoner merkezin disfonksiyonu hastaların kaybına sebep olabilir. Eğer SARS-CoV-2 hastalarında solunum sıkıntısı gelişmesinde virüsün nöroinvazyonunun bir rolü varsa; maske ile viral maruziyetin önlenmesi virüsün santral sinir sistemine girişi engellemede en etkin koruma yöntemi olarak görülüyor.

Tat tomurcukları kaynaklı duyular genellikle temel tatlarla sınırlıdır. Yutma esnasında besinlerin ihtiva ettiği uçucu maddeler olfaktör reseptörü stimule eder. Bu durum nedeniyle çoğu hasta koku alma duyularındaki kayıplarını tat

alma duyusunda kayıp olarak yanlış değerlendirir.²⁷

Güncel Rehberlerde Yer Alan Tedavi Yaklaşımlarının Patogenez Üzerine Etki Mekanizması

Bu makalede tedavide günümüzde kullanılan ve kullanılması düşülen ilaçların patogenez ve patogenezde immün sistemin rolü üzerindeki etki mekanizmaları göz önünde bulundurularak anlatılması planlanmıştır.

Hidroksiklorokin

İn vitro çalışmalarda, klorokin fostatin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu etkin olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Klorokinin malarya ve amebiasis tedavisinde uzun süredir kullanılan bir ilaçtır. Klorokin ve hidroksiklorokin immünomodülatör etkisi olması da SARS-CoV-2 nedenli enfeksiyonlarda tedavide kullanılabileceğini akla getiriyor. Hidroksiklorokin TLR-7/9 sinyal yolağını inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterir. Ayrıca klorokin ve hidroksiklorokinin zayıf baz özelliklerinden ötürü endozom/lizozom gibi hücre içi asidik ortama sahip membran füzyonu için önemli organellerin pH'ını yükseltiyor. Bunlara ek olarak; klorokin ACE 2 reseptörünün ve S proteinin glikozilasyonunu değiştirerek SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girişini inhibe edebilir. Zamanla yapılan deneysel çalışmalar gösterdi ki; hidroksiklorokin de hücreye giriş aşamasından sonraki basamakları etkin olarak inhibe edebiliyor. Klorokin ve hidroksiklorokin; SARS-CoV-2 viral genom salınımı için gerekli olan endozomlardan endolizozomlara taşınımı bloke ediyor.¹⁰ Antiviral aktivitesi dışında, hidroksiklorokin otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılır ve sitokin üretimini etkin olarak azaltır.¹⁰ Anti-inflammatuar ajan olarak etkin ve güvenlidir. İlk zamanlarda ülkemizde tedavide denense de, sonradan kullanımından vazgeçilmiştir.

Makrolitler (Azitromisin)

Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolitlerin antibakteriyel aktiviteleri yanı sıra anti-inflammatuar etki de dâhil olmak üzere immünomodülatör etkileri de vardır.²⁸

Azitromisinin antiviral etkileri gözlemlenmiştir ancak mekanizması henüz bilinmemektedir. Virüslerin zarf yapısından ayrılabilmesi için asidik ortam gereklidir. Endozomun olgunlaşması ve fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için asidik ortama ihtiyaç duyar. Azitromisin zayıf bazik özelliktedir. Bu nedenle hücre içi endozomal ve lizozomal alanda birikip pH derecesini yükselterek lizozomdan viral genetik yayılımını bloke ederek ve endositozu bloke ederek viral replikasyonu sınırlaması olasıdır. Hidroksiklorokin ve klorokinin antiviral etkisi de asidifikasyonun bozulması mekanizmasına bağlıdır. Azitromisin asidifikasyonun bozulmasında daha etkilidir.²⁹ Azitromisinin kabul edilen antiviral etkisi; konak canlıda interferon yolağı kaynaklı antiviral cevabı arttırmasından kaynaklı olabilir.²⁹ Çalışmalar azitromisinin tanıma reseptörlerini, interferonları ve interferonla uyarılan genleri indüklemeye yeteneği olduğunu böylece viral replikasyonu azalttığını belirtiyor. Azitromisin lökositler tarafından alındığı için lökosit içindeki konsantrasyonu plazmadan yaklaşık 300 kat kadar fazladır.³⁰ Enfekte dokularda lökositlerin yoğun bulunması nedeniyle azitromisin konsantrasyonu bu dokularda plazma konsantrasyonundan daha yüksektir. Azitromisin doğrudan bronşiyal epitel hücreler üzerinde etki eder ve akciğer kapasitesini iyileştirir, mukus salgısını azaltır. Sepsis ve ARDS gelişimi yoğun bakımda mortaliteyi arttıran en sık durumlardır. Azitromisin immünomodülatör etkisi ile sepsis ilişkili ARDS'de mortaliteyi azaltıyor.

Tosilizumab

Şiddetli SARS-CoV-2 vakalarında özellikle yaşlı erişkin ve immünsupprese kişilerde ciddi pnömoni ve hızlı gelişen solunum sıkıntısı ile karakterizedir. Daha önce pulmoner ödem ve hyalin membran oluşumunun sitokin fırtınası sonucu geliştiğini ve hastalarda ciddi pnömoni ve ARDS'ye sebep olduğunu belirtmiştik. Tosilizumab; IL-6 reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikordur. IL-6 reseptörüne bağlanarak reseptörün aktive olmasını ve IL-6 sinyalini önlemiş oluyor.³¹ İntravenöz uygulandığında sitokin salgınım sendromu ile ilişkili kimerik antikör reseptör T- hücre tedavisini indükler.² Tosilizumab; ciddi ve yaygın akciğer

tutulumu olan, IL-6 düzeyi yüksek SARS-CoV-2 hastalarında sitokin fırtınasının neden olduğu sistemik inflamatuvar cevap sendromunu (SIRS) durdurmak amacıyla kullanılabilir.

Deksametazon (kortikosteroid)

Steroid tedavisinin hastanın kliniğinde olumlu etkisinin gözlemlenmediği ve ayrıca virüsün atılımını yavaşlatabileceği yönünde makaleler mevcuttur. Öteyandan güncel çalışmalarda; ARDS'li ancak SARS-CoV-2 ile enfekte olmayan hastalarda 10 gün ile sınırlı düşük doz deksametazonun mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.³² Deneyimli yoğun bakım uzmanları tarafından bakteriyel süperenfeksiyon durumunda steroid kullanımında dikkatli olunması belirtilmiştir.³²

İnterferon-α

Bazı yayınlarda interferon α kullanımının erken dönemde viral yükü azaltarak enfeksiyon şiddetini azalttığı ve hastalığın süresini kısaltabileceği belirtilmiştir.³³

İmmünoglobulin tedavisi

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sekonder gelişen pnömonide destekleyici tedavi dışında kanıtlanmış bir tedavi henüz geliştirilemedi. İmmün plazma ile tedavi denemeleri yapılıyor. Hastalığı geçirmiş kişilerden elde edilen antikorlar ile başarıya ulaşan tedaviler üzerine çeşitli vaka serileri yayınlanmaya başlamıştır. İmmün plazma ile kişiler hastalığının önlenmesi ve tedavide viral patojene karşı nötrale edici antikorları sağlayabilir. Özellikle Ig G antikorları, Covid-19 hastalığına karşı bağışıklık sistemini cevabını arttırmada daha etkili olacaktır. Ancak immünoglobulinlerin koruyucu etkisi haftalarla sınırlıdır. Aktif aşılama bağışıklık sistemini uyarır ve cevabın gelişmesi için belli bir vakit gereklidir ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bağışıklık gelişmeyebilir. Dolayısıyla immün plazma ile elde edilen pasif bağışıklık immün yetersizliği olan hastalar için belirli bir bağışıklık yaratan tek yoldur.

Enfeksiyonun ilk 7-10 günlük primer immün cevabın he-

nüz gelişmediği, vireminin zirve yaptığı dönemde konvalesan plazma veya hiperimmün globulinlerin kullanımı tedavide mümkündür.³¹

Vitamin D

Güncel çalışmalarda; SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların tedavi sürecinde ve semptomların düzelmesinde vitamin D önerilmeye başlandı. Fizyolojik açıdan bakıldığında; insan alveolar epitel hücrelerinde ACE 2 reseptör ekspresyonunu yüksek olması bu bölgeyi viral giriş ve enfeksiyon açısından hedef haline getiriyor. Vitamin D'nin ACE 2 reseptörü aracılığı ile bağlanması enfeksiyon sırasında ACE 2 kaynaklı akut akciğer hasarında önemli görünüyor. Deneysel çalışmalara bakıldığında; kalsitriol alımı ACE 1, ACE 2, renin ve angiotensin 2 gibi renin angiotensin sisteminin modülatör bileşenleri yoluyla akciğer hasarında koruyucu etki gösteriyor. Pro-inflamatuvar sitokinleri baskılama yoluyla immünmodülasyon da D vitamini için öne sürülen başka koruyucu etkidir.³⁴ D vitamini eksikliğinde; konak hücreye viral girişi arttırabilen ACE 2 reseptörünün bağlanma bölgeleri hücre yüzeyinde ortaya çıkar. Bu sebeple SARS-CoV-2 enfeksiyon kapasitesinde D vitamini kritik rol oynayabilir gibi duruyor. Ancak, D vitamini PARP inhibitörü olarak bilinse de; D vitamininin temel fizyolojik etkilerinden biri de ekstrasellüler Ca²⁺ artışı sağlamaktır. Ekstrasellüler Ca²⁺ artışı TRPM 2'nin potansiyel aktivatörüdür.³⁴ Görülen o ki; D vitamini alımı SARS-CoV-2 hastalarında hala tartışmaya açıktır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir.³⁴

Vitamin C

Fizyoloji bilgilerimize göre; C vitamini hücrelerimiz ve dokularımız için zararlı ve disfonksiyona sebep olabilen reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleme yeteneğinden ötürü antioksidan nitelikte bilinir. Bununla birlikte, C vitamininin bağışıklık sistemini desteklediği biliniyor. Enfeksiyon esnasında; enfeksiyonun şiddeti ile kişinin C vitamini ihtiyacı artar. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalara intravenöz yolla yüksek doz C vitamini verilmesinin faydası şu

an randomize kontrollü çalışmalar ile irdelenmektedir. C vitamininin kanıtlanan tek etkisi skorbüt hastalığının önlenmesidir. Diyabet, böbrek yetersizliği ve sigara kullanımı gibi yüksek oksidan stresine maruz kalan kişilerde C vitamininin antioksidan etkisinin olumlu sonuçları gösterilmiştir.³⁵ C vitaminin en önemli biyofonksiyonu kıkırdak, kemik ve dişlerin intersellüler dolgu maddesinin sentezini sağlamasıdır. Kollajen dokuda hidroksilaz enzimleri aracılığı ile primer yapının oluşumu için C vitaminin katalizör etkisi çok önemlidir.³⁵

SONUÇ

Bu derlemenin sonucu olarak; SARS-CoV-2'ye karşı etkili tedavi henüz geliştirilmediği için bulaşı önlemede etkin önlemlerin alınması ve semptomatik tedavi hayati önem kazanmıştır. COVID-19'a karşı etkin tedavi mekanizmalarının geliştirilmesinde ve mevcut tedavi yöntemlerinin etkilerinin daha iyi anlaşılmasında hastalığın patogenezi ve immün sistemin rolü daha iyi irdelenmeli ve anlaşılmalıdır.

Kaynaklar

- Kouhpayeh S, Shariati L, Boshtam M, Rahimnesh I, Mirian M. The molecular story of COVID-19: NAD + depletion addresses all questions in this infection. 2020;(March). doi:10.20944/preprints202003.0346.v1
- Pan A. Vademecum for the treatment of people with COVID-19. 2020:143-152.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
- Huang Z, Jiang Y, Chen J, Zhou Y. Inhibitors of the renin-angiotensin system: The potential role in the pathogenesis of COVID-19. *Cardiol J.* 2020;27(2):1-4. doi:10.5603/CJ.a2020.0056
- Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;112(April):102463. doi:10.1016/j.jaut.2020.102463
- Głowacka I, Bertram S, Müller MA, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol.* 2011;85(9):4122-4134. doi:10.1128/JVI.02232-10
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108. doi:10.1016/j.jpna.2020.03.001
- Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):283. doi:10.1038/s41392-020-00426-x
- Özdemir Ö. İmmün sistemin COVID-19 hastalığındaki rolü: Patogenezden tedaviye. *Bostanci I, editör. Çocuk Sağlığında SARSCoV-2 (COVID-19). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.14-21*
- Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6(1):16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
- Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest.* 2013;123(2):540-541. doi:10.1172/JCI66843
- Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181(June):77-83. doi:10.1016/j.thromres.2019.07.013
- Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):1107-1110. doi:10.1007/s11239-020-02105-8
- Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanaadi SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res.* 2020;190(April):58-59. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.011
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
- Sun L, Xing Y, Chen X, et al. Coronavirus Papain-like Proteases Negatively Regulate Antiviral Innate Immune Response through Disruption of STING-Mediated Signaling. *Mossman KL, ed. PLoS One.* 2012;7(2):e30802. doi:10.1371/journal.pone.0030802
- Sun B, Sundström KB, Chew JJ, et al. Dengue virus activates cGAS through the release of mitochondrial DNA. *Sci Rep.* 2017;7(1):3594. doi:10.1038/s41598-017-03932-1
- Sierra H, Cordova M, Chen CSJ, Rajadhyaksha M. Confocal imaging-guided laser ablation of basal cell carcinomas: An ex vivo study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(2):612-615. doi:10.1038/jid.2014.371
- Özdemir Ö. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Diagnosis and Management (narrative review). *Erciyes Med J.* 2020;42(3): 242-247. doi:10.14744/etd.2020.99836
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Zhu L, Lu X, Chen L. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr Res.* 2020;88(3):342-342. doi:10.1038/s41390-020-0892-8
- Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-555. doi:10.1002/jmv.25728
- Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock.* 2016;46(3):239-248. doi:10.1097/SHK.0000000000000633
- Bocchese NV, Davila NG, Rodrigues MBM, Monte RRL, Melo RC, Reggio ACM, et al. Covid-19: Gastroenterology Perspectives. *J Clin Gastroenterol Treat.* 2020;6(1). doi:10.23937/2469-584x/1510075
- Oliveira AP, Lopes ALF, Pacheco G, Noletto IR, Nicolau LAD, Medeiros JVR. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
- Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory Disorders following Upper Respiratory Tract Infections. In: *Taste and Smell.* Vol 63. Basel: KARGER; 2006:125-132. doi:10.1159/000093758
- Moerin ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):944-950. doi:10.1002/alr.22587
- Ohe M, Shida H, Jodo S, et al. Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way forward? *Biosci Trends.* 2020;14(2):159-160. doi:10.5582/bst.2020.03058
- Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):201-211. doi:10.1002/cpt.1857
- Liu P, Allaudeen H, Chandra R, et al. Comparative Pharmacokinetics of Azithromycin in Serum and White Blood Cells of Healthy Subjects Receiving a Single-Dose Extended-Release Regimen versus a 3-Day Immediate-Release Regimen. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):103-109. doi:10.1128/AAC.00852-06
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
- Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. *JAMA.* 2020;324(13):1292. doi:10.1001/jama.2020.16747
- Özdemir Ö, Pala A. Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Korunma Yolları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research.* 2020; 4: 21-14. doi:10.34084/bshr.711208
- Gotelli E, Paolino S, Soldano S, Cutolo M. Vitamin D Immune-Mediated Responses and SARS-CoV-2 Infection: Clinical Implications in COVID-19. *Immuno.* 2021;2(1):1-12. doi:10.3390/immuno2010001
- Miranda-Massari JR, Toro AP, Loh D, Rodriuez JR, Borges RM, Vega VM, et al. The Effects of Vitamin C on the Multiple Pathophysiological Stages of COVID-19. *Life.* 2021;11(12):1341. doi:10.3390/life11121341

Obez Bireylerin Damgalanması ve Sonuçları

Weight Stigma of Obese Individuals and Its Consequences

Gürkan Muratdağı¹, Fırat Karadeniz²

¹ Bahçelievler Aile Sağlığı Merkezi, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gürkan Muratdağı

Bahçelievler Mah 746. Sokak No:4 Serdivan, Sakarya

T: +90 533 094 63 33 E-mail: drgm54@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.01.2022 Kabul Tarihi / Accepted : 02.03.2022

Orcid:

Gürkan Muratdağı <https://orcid.org/0000-0002-9629-3973>

Fırat Karadeniz <https://orcid.org/0000-0003-4478-863X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):188-192) DOI: 10.31832/smj.1058198

Öz

Dünya Sağlık Örgütü'nün kronik hastalık olarak kabul ettiği obezite, tüm dünyada prevalansı hızla artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin hem fiziksel hem de psikolojik olumsuz etkileri bulunmaktadır. Obez bireylerin toplum tarafından damgalanmaları, ön yargı veya ayrımcılığa maruz kalmaları psikolojik sorunlar yaşamalarında büyük rol oynamaktadır. Bu derlemede obez bireylerin damgalanmaları sonucunda yaşadıkları olumsuzlukların incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler Obezite, Damgalama, Ön yargı

Abstract

Obesity, considered as a chronic disease by World Health Organisation, is a public health problem with a rapidly increasing prevalence. It has both negative physical and psychological effects. Stigmatization, bias or discrimination play major roles on the psychological problems seen in obese persons. In this review, it is aimed to examine the negativities that obese individuals experience as a result of stigmatization.

Keywords Obesity, Stigmatization, Bias

GİRİŞ

Latince kelime kökü “ob” (durmadan, bütünüyle) ve “esus”tan (yeme) oluşan “obesus (şişman olana kadar yemek) /obesitas (çok şişman veya fazla kilolu olma durumu)” kelimeleri; günümüzde İngilizce’de “obese/obesity” şeklinde, dilimizde ise “obez (çok şişman) /obezite (çok şişmanlık)” olarak kullanılmaktadır.¹ Obezite ve aşırı kilo; DSÖ’nün (Dünya Sağlık Örgütü) tanımına göre; sağlığa zarar verebilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Fazla kiloluluk ise obeziteden bir önceki aşamadır (Tablo 1).² DSÖ, fazla kiloluluk ve obezite tanımlamalarını BKİ’ye (beden kitle indeksi, $BKİ=Ağırlık[kg]/Boy[m^2]$) göre yapmaktadır. BKİ’ye göre fazla kiloluluk BKİ’nin 25-29,9 kg/m² olması; obezite ise BKİ’nin 30 kg/m²’den büyük olmasıdır.³ Obezite küresel etkileri olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sadece gelişmiş ülkelerde değil gelişmekte olan ülkelerde de obezite her geçen gün artmaktadır. 2016 yılında yayınlanan NCD-RisC’nin (National Center for Disease-Risk Factor Collaboration) yaptığı bir çalışma sonucunun tahminlerine göre dünya genelinde 18 yaş üzerindeki nüfusta obezite prevalansı 2014 yılında erkeklerde %10,8; kadınlarda %14,8 olarak belirtilmiştir. 1975 yılına ait verilere göre erkek ve kadınlarda obezite prevalansının sırasıyla %3,2 ve %6,4 iken 2014’e gelindiğinde bu oranın fazlasıyla arttığı görülmektedir. BKİ’nin 35 kg/m²’nin üstünde olduğu ciddi obezite oranlarının erkeklerde %2,3; kadınlarda ise %5, BKİ’nin 40 kg/m²’nin üstünde olduğu morbid obeziteye sahip erkeklerin oranlarının %0,6; kadınların ise %1,6 olduğu gösterilmiştir.⁴ TEKHARF isimli çalışmada 1990-2000 yılları arasında ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında yükseldiği; 2000 senesi itibarıyla ise obezite prevalansı kadınlarda %43, erkeklerde ise %21,1 olarak tespit edilmiştir.⁵

Sınıflama	BKİ (kg/m ²)
Zayıf	< 18,50
Ciddi düzey	< 16,00
Orta düzey	16,00 – 16,99
Hafif düzey	17,00 – 18,49
Normal aralık	18,50 – 24,99
Fazla Kiloluluk	≥ 25,00
Pre-obezite	25,00 – 29,99
Obezite	≥ 30,00
Obez Sınıf 1	30,00 – 34,99
Obez Sınıf 2	35,00 – 39,99
Obez Sınıf 3	≥ 40,00

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, BKİ: Beden Kitle İndeksi

Obezite Gelişimine Sebep Olan Psikolojik Faktörler

Obezitenin etyopatogenezinde rol oynayan endokrin, nörolojik, genetik, sosyokültürel pek çok faktörün yanında psikolojik patolojiler de yer almaktadır.⁶ Fizyolojik ihtiyaçlardan bağımsız olarak ruhsal durumla yeme sıklığı ve miktarı arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. “Emosyonel yeme” tabiri, ruhsal durumla ilişkili olarak şekillenen yeme davranışını tanımlar. Bazı çalışmalarda emosyonel yeme davranışının kilo alımıyla ilgisi olduğu gösterilmiştir.⁷ Çalışmalarda şizofreni, tıkanırçasına yeme bozukluğu, majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk gibi hastalıklarda obezitenin sıklıkla eşlik ettiği gösterilmiştir.⁸ Yeme bozukluklarının da obeziteyle ilgisi olduğu saptanmıştır. Psikolojik nedenli olan tıkanırçasına yeme bozukluğunda kontrolsüz biçimde akşam saatlerinde yeme atakları görülür. Gece yeme sendromunda ise günlük alınması gereken kalorinin büyük bölümü gece-sabah arasında alınır. Özellikle bu yeme bozukluğu tipi obez bireylerde sıklıkla görülebilmektedir.⁹

Obezite İle İlişkili Psikolojik Bozukluklar

Obezite ile depresyon arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Depresif erişkinlerin %43’ünde obezite vardır. Major depresyon gibi duygu durum bozukluklarında kilo alma ve obezite gelişebilmektedir. Nedensellik ve zamansal

ilişki yönlerinden çeşitlilik söz konusu olsa da obezite ve depresyon arasında çift yönlü bir ilişkinin olduğu görüşü baskındır. Patogenezinde insülin direnci ve sistemik inflamasyonla birlikte hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın düzenliliği rol oynar.¹⁰ Obezitedeki davranış özelliklerinin madde bağımlılığı ve obsesif kompulsif bozukluğuna benzediği görülmüştür. Bundan dolayı obezitedeki yeme davranışının “kompulsif gıda tüketimi” olarak da isimlendirilebileceği bildirilmiştir.¹¹ Yapılan çalışmalarda obezitenin; tıknırcasına yeme bozukluğu, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklara da artan oranlarda eşlik ettiğini göstermektedir.¹² Kaygı bozukluklarını içeren yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, özgül fobi gelişmiş ülke toplumlarında sık görülen psikiyatrik hastalıklardandır. Özellikle kadınlarda sosyal fobi, özgül fobi ve panik bozukluk ile obezite arasındaki ilişki gösterilmişken obezite ve anksiyete bozukluğu arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konamamıştır. Obsesif kompulsif bozukluk ile obezite arasında ilişki tespit edilememiş; yaygın anksiyete bozukluğu ile obezite arasında ise ters bir ilişki olduğu görülmüştür. Morbid obez olan bireylerde ise depresyon ve anksiyete bozukluklarının sık olarak görüldüğü tespit edilmiştir.¹³

Obezitede Stigmatizasyon ve Bias

Yara ya da iz anlamında kullanılan damga (stigma) mecazi olarak “kara leke”; yani kişi için utanılması gereken bir durum varlığı anlamında da kullanılmaktadır. Damgalama (stigmatizasyon) eylemi ile ise kişi ya da kişilerin farklı oldukları ve bu farklılıkları nedeniyle de olumsuz yönlerinin olduğu ifade edilmeye çalışılır. Bu eylem ile kişi ya da kişiler yalıtılmaya çalışılır. Damgalamanın asıl amacı kişiyi toplumdan dışlamak, soyutlamaktır. Damgalamanın 3 önemli bileşeni; stereotipler, ön yargılar ve ayrımcılıktır. Başlangıçta etiketleme (labelling) yer alır. Bir davranış ya da bir durum sonucunda kişiler önce etiketlenirler. Bu bir hastalık da olabilir herhangi bir inanış ya da davranış kalıbı da olabilir. Daha sonra damgalama süreci başlar. Stereotipler (klişe, basmakalıp davranış) etiket ile etkileşir ve

sosyal toplumun ortak olan görüş ya da inanışını temsil eder. Ön yargı ise stereotipleri pekiştirir ve bu iki bileşenin sonucunda sıklıkla korku ya da öfke olarak ortaya çıkan duygusal reaksiyonlar gelişir. Bu duygusal reaksiyonların davranışsal olarak yansımaları ise ayrımcılık yapmaktır. Bu bileşenlerin hepsi sonunda damgalama davranışını ortaya çıkarır. Damgalanan kişi, sonrasında toplumdan izole edilip dışlanmaya (diskriminasyon) zorlanır. Damgalama ve toplumdan dışlama davranışlarının tümüyle ortadan kaldırılabilmesi son derece zor bir girişimdir. Bunun için öncelikle ön yargıların belirlenip ortadan kaldırılmasına yönelik mücadele etmek gerekir. Tüm bu olumsuz davranışlarla mücadelenin sonuçları zamansal olarak bakıldığında hemen sonuç veren girişimler değildir.¹⁴ Aşırı kilolu ya da obez kişiler de bu süreçten geçip önce etiketlenip sonra damgalanmaktadırlar. Obez bireylerin bu maruz kaldıkları damgalanma sonucunda psikolojileri kadar tedavi süreçleri de olumsuz etkilenmektedir. Gün geçtikçe artan obezite sorunuyla beraber bu problemler de her geçen zaman diliminde daha fazla artış göstermektedir. Damgalama ve ön yargı davranışı sağlık sunucularında da görülebilmektedir. Negatif olarak obezite damgalamasının etkilerini yaşayan bireylerin daha fazla yeme ve diyeti bırakma davranışları geliştirdiği çalışmalarla gösterilmiştir. Bu yüzden damgalamanın kilo vermeyi teşvik ettiğine dair fikirler tamamen gerçek dışı ve yanlıştır.¹⁵

Medya gibi kitle iletişim araçları da obezite damgalamasını destekleyen ürünler sunmaktadır. Bu durum toplumdaki obezite ön yargısını ciddi anlamda desteklemiştir. Televizyon programlarında, çevrim içi video kanalları gibi internet dünyasında, kitaplarda obez bireyler hep olumsuz biçimlerde tasvir edilmiştir.¹⁶ Yine yapılan çalışmalar obez bireylerin sağlık hizmetlerinin verildiği ortamlarda ayrımcılığa maruz kaldıklarını tespit etmiştir. Hemşirelerle ve hekimlerle yapılan pek çok çalışma obez bireylerin damgalanma ve ön yargı nedeniyle daha az sağlık bakımı almalarına sebep olacağını göstermiştir.¹⁷ Hastalar obezite ön yargısını hissederler. Yapılan bir çalışmada hastaların en çok ön yargıyı hissettikleri kişilerin aile bireyleri olduğu

ikinci sırada ise doktorların yer aldığı görülmüştür. Genç obez bireyler yaşlılara oranla daha fazla damgalamaya maruz kaldıklarını ve ayrıca hemşirelerden de damgalama davranışına maruz kaldıklarını bildirmişlerdir. Bu maruz kalınan olumsuz davranışa hastaların büyük kısmının tepkisi “daha fazla yeme” iken bir kısmının da diyet yapmayı bıraktıkları tespit edilmiştir.¹⁸ Obezite ön yargısı hastaların sağlık hizmeti almalarını da olumsuz yönde etkiler. Bazı hastalar randevularına gitmeyerek bunu göstermişler ve bu hareketlerini nezaketsiz davranışlara, utanmalarına neden olacak tartım yöntemi gibi prosedürlere maruz kalmalarına, sağlık sunucularının tavırlarının onları anlamaktan uzak tavırlar olmasına bağlamışlardır.¹⁹ Aşırı kilolu ve obezitesi olan bireylerin sağlık hizmeti almaktan kaçınmasının nedeni ne olursa olsun obezite hastaları ve sağlık sunucuları arasındaki iletişimsizlik kısır bir ön yargı döngüsüne ve obez hastaların sağlığının kötüleşmesine neden olur.¹⁵

Tıp fakültesi, diyetisyenlik bölümü, hemşirelik bölümü gibi üniversite bölümlerinde gelecekteki sağlık sunucuları eğitim görmektedirler. Bu ilgili bölümlerde öğrenim gören öğrencilerin obezite konusundaki ön yargı, damgalama gibi olumsuz tutum ve davranışlarının tespit edilip müdahale edilmesi çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda daha öğrencilik yıllarında dahi kişilerin obezite konusunda ön yargı ve olumsuz tutumlar sergiledikleri görülmüştür. Bu tür ön yargıların azaltılmasına yönelik çeşitli eğitimler düzenleyip öğrencilerdeki anti-obezite durumlarının değişip değişmeyeceğinin araştırıldığı çalışmalarda bu tür eğitim müdahalelerinin başarılı sonuçlar ortaya koyduğu tespit edilmiştir.^{20,21}

SONUÇ

Hayatın her alanında damgalama, ön yargı ve ayrımcılık davranışlarının olumsuz sonuçları bulunmaktadır. Bu tür olumsuz ve ayrımcı davranışlarla sürekli karşılaşan gruplardan biri de obez bireylerdir. Ancak tedavi almak ve sağlıklı yaşamak amacıyla başvurdukları sağlık kuruluşlarındaki doktor, hemşire, diyetisyen gibi sağlık sunucularının

da bu tutumlarıyla karşılaşmaları, alabilecekleri sağlık hizmetini reddetmelerine veya sağlık bakımı sırasında verimli olmayan bir süreç yaşamalarına neden olabilmektedir. Pek çok toplumda obeziteyle mücadele eden halk sağlığı çalışmaları, obez bireylerin tedavi ve önleme girişimlerini reddetmeleri nedeniyle amacına ulaşamayabilmektedir. Obez bireylerin damgalamadan uzak kalacakları bir toplum anlayışı oluşturmak bu yüzden çok önemlidir. Çağdaş toplumlarda bu gerçeğin gözetilebilmesi için çok yönlü yaklaşımlar gerekmektedir. Medya yayın organlarının bu amaçla kullanılması, eğitimin her alanında; özellikle de sağlık çalışanlarının eğitim süreçlerinde ders müfredatlarında obezite damgalamasının engellenebileceği eğitim içeriklerinin oluşturulması bunlardan bazılarıdır.

Kaynaklar

1. <https://www.lexico.com/en/definition/obese>. Erişim tarihi:23.12.2019
2. www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Erişim Tarihi:15 Haziran 2018.
3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Erişim tarihi:23.12.2019
4. NCD Risk Factor Collaboration. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet*, 387(10026):1377-96
5. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, et al. (1999). Erişkinlerimizde obezite ve santral obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de Düşündürücü Obezite Artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kar-diyoloji Arşivi*, 27:209-17
6. Sucaklı MH, Çelik M. (2015). Obezite etiyolojisi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klimikleri J Fam Med-Special Topics*, 6(3):1-6
7. Ganley RM. (1989). Emotion and eating in obesity: A review of the literature. *International Journal of eating disorders*, 8(3):343-61
8. Canetti L, Bachar E, Berry EM. (2002). Food and emotion. *Behavioural processes*, 60(2):157-64
9. Turan Ş, Poyraz CA, Özdemir A. (2015). Tıkmırcasına yeme bozukluğu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(4):419-35
10. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/201905061639042019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf Erişim tarihi 29.02.2020
11. Marcus MD, Wildes JE. (2009). Obesity: is it a mental disorder? *International Journal of Eating Disorders*, 42(8):739-5
12. Susce MT, Villanueva N, Diaz FJ, de Leon J. (2005). Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses: a cross-sectional survey. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(2):167-73
13. Lykouras L, Michopoulos J. (2011). Anxiety disorders and obesity. *Psikiyatride*, 22(4):30713
14. Taşkın EO. (2004). Damgalama, ayrımcılık ve ruhsal hastalık. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*, 12(Ek 3):5-12
15. Fruh SM, Nadglowski J, Hall HR, Davis SL, Crook ED, Zlomke K. (2016). Obesity stigma and bias. *J Nurse Pract*, 12(7):425-432
16. Ata RN, Thompson JK. (2010). Weight bias in the media: a review of recent research. *Obes Facts*, 3(1):41-46
17. Ward-Smith R, Peterson JA. (2016). Development of an instrument to assess nurse practitioner attitudes and beliefs about obesity. *J Am Assoc Nurse Pract*, 28(3):125-129
18. Puhl RM, Brownell KD. (2006). Confronting and coping with weight stigma: an investigation of overweight and obese adults. *Obesity*, 14(10):1802-1815
19. Amy NK, Aalborg A, Lyons P, Keranen L. (2006). Barriers to routine gynecological cancer screening for white and African-American obese women. *Int J Obes*, 30(1):147-155
20. Miller DP, Spangler JG, Vitolins MZ, Davis SW, Edward H, Marion GS, Crandall SJ. (2013). Are medical students aware of their anti-obesity bias? *Acad Med*, 88(7):978-82
21. Soto L, Armendariz-Anguiano AL, Bacardi-Gascón M, Cruz AJ. (2014). Beliefs, attitudes and phobias among Mexican medical and psychology students towards people with obesity. *Nutr Hosp*, 30:37-41

COVID-19 Hastalığında Probiyotiklerin Rolü, Önemi ve Kullanımı

The Role, Importance and Use of Probiotics in COVID-19 Disease

Öner Özdemir¹, Aşegül Pala Aşir²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya

² SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.05.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 08.03.2022

Orcid:

Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Aşegül Pala: <https://orcid.org/0000-0001-9056-144X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):193-201) DOI: 10.31832/smj.933390

Öz

Aralık 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen bir pnömoni salgını tüm dünyaya yayıldı. Bu salgın yeni tip koronavirüs olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı ve hastalığa COVID-19 adı verildi. COVID-19 hastalığında ateş, öksürük, nefes darlığı, koku alamama gibi semptomların gastrointestinal sistem (GIS) hastalıkların semptomları da bildirilmiştir. Sadece akciğer hücreleri değil bağırsak epitel hücrelerinin (özellikle enterositler) de ACE-2 reseptörlerini ekspres ettiği gözlemlenmiştir. Bu durum COVID-19 ve GIS arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Şu anda, COVID-19 için kullanılan ilaçlar ve birden fazla aşı mevcuttur ancak viral yükü azaltmak için alternatif tedaviler araştırılmaktadır. Probiyotikler, belirli dozlarda insan sağlığı üzerine faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Bilimsel çalışmalar probiyotiklerin antiviral özelliğini ve genel bağışıklığı güçlendirici etkisini ortaya koymuştur. Bu derleme probiyotiklerin COVID-19 hastalığındaki rolünü, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve mikrobiyota arasındaki olası ilişkiyi tartışmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler bağırsak-akciğer aksı; COVID-19; mikrobiyota; probiyotikler

Abstract

In December 2019, a pneumonia epidemic of unknown etiology spread to whole world in Wuhan, China. This epidemic was named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the new type of coronavirus, and the disease was called COVID-19. In COVID-19 disease, symptoms such as fever, cough, shortness of breath, and inability to smell have been reported, as well as symptoms gastrointestinal system (GIS) diseases. Not only lung cells but also intestinal epithelial cells (especially enterocytes) express ACE-2 receptors, showing possible relationship between COVID-19 and GIS. Currently, there are drugs and multiple vaccines used for COVID-19, but alternative treatments are being explored to reduce viral load. Probiotics are defined as living microorganisms that, in certain doses, have beneficial effects on human health. Studies confirmed antiviral properties and general immunity-enhancing effects of probiotics. This review aims to discuss role of probiotics in COVID-19 disease, possible relationship between SARS-CoV-2 infection and the microbiota.

Keywords COVID-19; gut-lung axis; microbiota; probiotics

GİRİŞ

Bu derlemede öncelikle koronavirüsler ve onların hastalık oluşturma mekanizmasından bahsedildikten sonra, akciğer ve intestinal mikrobiyota ile etkileşimine değinilip, probiyotikler ve probiyotiklerin COVID-19 hastalığının tedavisindeki önem ve rolünden bahsedilecektir.

Koronavirüsler

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesinin Nidovirales takımına ait olup zarflı RNA (+) virüsleridir. İlk olarak 1960 yılında keşfedilen koronavirüsler yüzeyinde sivri çıkıntılara (spike, S proteini) sahip olduklarından taç benzeri bir görünüme sahiptir. İnsan ve hayvana bulaşan koronavirüslerin alfa, beta, gamma ve delta virüsleri olmak üzere 4 cinsi vardır. Alfa ve beta daha çok insanları enfekte ederken gamma ve delta daha çok kuşlardan bulaşmaktadır. Önceki yıllarda şiddetli akut solunum sendromu (SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV) salgınlarına neden olan yeni bir beta koronavirüs 2019'un sonlarında Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019)'a neden oldu ve kısa sürede tüm dünyaya yayıldı.¹ Bu zamana kadar virüsten dolayı $\geq 150\ 000\ 000$ vaka ve $\geq 3\ 000\ 000$ insanın hayatını kaybettiği bildirilmiştir.²

SARS-COV-2, enfekte olan popülasyonlarda mutasyona uğramakta ve semptomatik ve asemptomatik formlarda kendini göstermektedir. COVID-19 hastalığı spesifik olmayan grip benzeri semptomlardan pnömoniye, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme sebep olan multi-sistemik ve çoklu organı tutan bir bozukluk olarak ortaya çıkmıştır.^{3,4} COVID-19 hastalığını gösteren kişilerde ateş, yorgunluk, miyalji, nefes darlığı, kuru öksürük, burun tıkanıklığı, tat ve koku kaybı, boğaz ağrısı, vücut ağrıları, ayak parmaklarında pernio, ürtiker gibi cilt problemleri, ishal ve mide bulantısı gibi gastrointestinal sistem (GİS) semptomları görülmektedir.^{5,6} Asemptomatik kişiler taşıyıcı olarak virüsü semptomsuz insanlara bulaştırır. COVID -19 enfeksiyonunda hücresel düzeyde proinflamatuvar sitokinler (interlökin

(IL) -1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interferon-gama (IFN- γ) ve anti-enflamatuar sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13) ekspresyonu değişimler gösterir. Ayrıca, enfeksiyonun ortadan kaldırılması için doğal öldürücü (NK) hücreler, sitotoksik T lenfositler ve antikör üretimi önemli bir rol oynar.^{7,8}

COVID-19' un Patofizyolojisi

SARS-CoV-2 insandan insana solunum damlacıkları yoluyla bulaşır ve hücreye giriş esnasında insana ait epitel hücrelerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerine spike (S) glikoproteinini kullanarak bağlanır.⁹ Akciğer dışında, insanda GİS, kalp ve böbrekte de tip 2 alveolar epitel hücreleri bulunur. Koronavirüs akciğeri enfekte ettiği zaman hiperinflamasyon ve COVID-19 semptomları görülür. Hastalık ilerledikçe redoks homeostazi bozulur ve serbest radikal üretimi artarak hücre hasarı meydana gelir.¹⁰ COVID-19 hastalarının serum analizinde yüksek miktarda proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-7 vb.) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tespit edilmiştir. Bu nedenle, proinflamatuvar "sitokin fırtınası"nın indüksiyonu, insan vücudunda meydana gelen kronik inflamasyonun sebebidir. Böylece sitokin fırtınası sonucu dolaşımdaki artan proinflamatuvar sitokin ve kemokin seviyeleri akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olur. İmmün sistemin anormal inflamatuvar yanıtı artarak akciğer, kalp, böbrek ve karaciğer dahil birçok organda hasara ve sonunda ölüme yol açar.^{11,12} Son çalışmalarda SARS-CoV-2 ve bağırsak mikrobiyotası arasında ilişki olduğu kaydedilmiştir. SARS-CoV-2'nin bağırsak enterositlerinin fırçamsı kenarındaki ACE-2 reseptörüne affinitesi olduğu gösterilmiştir. Bağırsaktaki ACE2 amino asit homeostazını, antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu ve bağırsak mikrobiyomunun ekolojisini düzenler. COVID-19 hastalarında mide bulantısı, kusma veya ishal gibi GİS semptomları bildirilmiştir. SARS-CoV-2 genetik materyali hastaların yemek borusu, mide, duodenum, rektum ve dışkı örneklerinde saptanmıştır.^{13,14} Mukozanın aşırı viral yüke maruz kalması bağırsak mikroflorasını değiştirerek bağırsak bariyer bütünlüğünün kaybına ve GİS

semptomlarına yol açtığı gözlenmiştir.^{6,15}

İntestinal ve Akciğer Mikrobiyotalarının Etkileşimi (Akciğer-Bağırsak Aksı)

Bağırsak mikrobiyotası (eski adıyla, flora), insan vücudunda bulunan tüm mikroorganizmalardan (bakteri, arkea, virüs ve mantar) meydana gelmiştir. Deri, göz, vajina, ağız, solunum ve bağırsak mukozası çok sayıda bakteri filumları bulundurmaktadır. Bağırsak bakterileri Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria ve Bacteroidetes olmak üzere dört filumdan oluşmaktadır.^{16,17} Bağırsak mikrobiyotası; koruyucu, trofik ve metabolik etkileri sayesinde insan sağlığının düzenlenmesinde önemli bir rol alır. Mikroorganizmalar bağırsakta lokalize olup konakçıdan sindirilen besin liflerinin fermentasyonu ile üreyerek aktif kalırken, karşılığında sindirime katılım, anti-inflamatuvar bütirik asit üretimi, bağırsak epitel bariyerini güçlendirme, patojenlerin önlenmesi ve bağışıklık sistemini desteklemek ve modüle etme gibi görevlerde rol oynar.¹⁸ Bu mikrobiyotadaki değişikliklere ise bağırsak disbiyozu adı verilir ve irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, tip 2 diyabet, depresyon, kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılıdır.¹⁹⁻²¹ Bağırsak mikrobiyotasına benzer bir kolonizasyonun akciğerde de varlığı tespit edilmiştir.²¹ Bağırsakta Bacteroidetes ve Firmicutes filumları daha yaygın bulunurken akciğerde Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria filumları yaygındır.²² Keely ve arkadaşları²³ akciğer-bağırsak aksı arasındaki etkileşimin akciğer sağlığında ve bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda rol oynadığını iddia etmişlerdir. Örneğin, akciğerin endotoksin ve mikroorganizma metabolitleri tarafından inflame olması bağırsak disbiyozuna neden olur.²⁴ Birçok deneysel ve klinik çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının sepsis ve ARDS patogenezinde rol oynadığını, bağırsak ve pulmoner ACE-2 seviyesini değiştirdiğini kaydetmişlerdir.²⁵

Probiyotikler

COVID-19 salgını için aşı çalışmaları ve üretimi son hızla devam ederken tüm toplumun aşılınması uzun yıllar sürebilir. Bu yüzden profilaktik ve tedavi edici önlemler içinde

alternatif tedavi olarak, bağırsak-akciğer aksını etkilediği, bağışıklık sistemini modüle ettiği ve hasarlı doku ve organların onarımına destek oldukları için probiyotikler önerilmektedir.^{3,26}

Probiyotikler, belirli dozlarda uygulandıklarında antibiyotiklere, ksenobiyotiklere ve patojenite veya toksisite faktörlerine karşı direnç oluşturarak yarar sağlayan, bağırsak yoluyla immün sistemi kuvvetlendiren güvenli, canlı mikroorganizmalar veya ölü bakterilerin bileşenleridir. En iyi bilinen probiyotikler laktik asit bakterileri olan Bifidobacterium ve Laktobasillerdir. Bifidobacterium, Enterococcus, Lactobacillus, Saccharomyces boulardii, Escherichia coli Nissle 1917, Lactococcus, Leuconostoc, Pediococcus ve Streptococcus gibi çeşitli mikropların suşları; akut, nozokomiyal ve antibiyotikle ilişkili ishal, Clostridium difficile ile ilişkili ishal, yetişkinlerde inflamatuvar bağırsak bozuklukları ve bebeklerde atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik bozukluklarda probiyotik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.²⁷⁻²⁹

Yine insan ve çoğu hayvanın bağırsaklarında laktik asit bakterileri mevcuttur. Bu bakteriler mide asidi ve safra tuzuna dirençli olduklarından insan GİS koşullarına dayanıklıdır ve kolon epitel hücrelerine iyi yapışabilir. Laktik asit üreten bakteriler patojenlerin yapışmasını, büyümesini engelleyerek ve sitokinleri aktive ederek çeşitli GİS ve inflamatuvar hastalıklarda fayda sağladıkları gösterilmiştir. Laktik asit bakterileri arasında Lactobacillus plantarum; gıda fermentasyonu, aşılarda ve tıpta yaygın kullanılabilen bir probiyotik olarak tanınmaktadır.³⁰⁻³³

Son yıllarda, probiyotiklerin hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda viral enfeksiyonlardaki rolü araştırılmıştır. Çalışmalar, lif ve probiyotik içeren gıda takviyesinin konakçı bağışıklığını güçlendirdiği ve viral enfeksiyonları engellediği ileri sürmektedir.³⁴ Çeşitli çalışmalar, Lactobacillus plantarum, Bacillus subtilis, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum ve Bifidobacterium bifidum gibi probiyotik bakterilerin, deneysel hayvan modellerinde so-

lunum yolu viral enfeksiyonuna karşı yararlı rolünü bildirmiştir.^{35,36} Probiyotiklerin hayvan sağlığını iyileştirdiğini, klinik semptomları hafiflettiği, akciğerlerdeki viral yükü düşürdüğü ve hayatta kalma oranını arttırdığı gözlenmiştir.³⁷

Probiyotiklerin SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Rolü ve Mekanizması

Probiyotikler bağırsak epitel bariyerini güçlendirerek, besinler için patojenlerle rekabete girerek, bağırsak mukozasına yapışarak, anti-mikrobiyal maddeleri üreterek ve konakçı bağışıklık sistemini regüle ederek etkilerini gösterirler.³⁸ Bazı laktobasiller ve bifidobakteriler, 30-60 katyonik amino asitten oluşan antimikrobiyal bakteriyosinleri üreterek çeşitli bağırsak bakteriyel patojenlerine ve virüslerine (rotavirüs gibi) karşı etki gösterirler.²⁸ Bu yüzden bakteriyosinler SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı tedavide yardımcı olabilir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* tarafından üretilen toksinler diğer viral enfeksiyonlarda da fayda sağlar. Son çalışmalarda, COVID-19 hastalığında, mantarların neden olduğu disbiyozun antifungal toksinler üreten probiyotikleri azalttığı kaydedilmiştir.^{39,40}

Bağırsakta mukus (müsin-glikoprotein salgısı) üretimi viral enfeksiyonları önlemede rol oynayabilir. Fare bağırsağı üzerinde yapılan bir çalışmada bağırsak müsinlerinin bazı rotavirüs suşlarını engellediği gösterilmiştir.^{28,41} Probiyotikler müsinleri etkileyerek patojenlerin kolonizasyonunu engeller. Bu nedenle, mukus üreten goblet hücrelerinin ve müsin üretiminin artırılması ek probiyotik tedavisi yoluyla SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisine yardımcı olabilir.⁴²

Probiyotiklerin Diğer Viral Enfeksiyonlarındaki Rolü

Çeşitli deneysel çalışmalarda probiyotik takviyesinin viral enfeksiyonlara karşı iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Çalışmalarda ayrıca probiyotik bakteri suşlarının konakta antiviral bağışıklığı arttırmak için çeşitli sinyal yollarını aktive ettiği belirtilmiştir. Probiyotik bakteriler, virüse tutunarak ve mukozaya yapışmasını engelleyerek viral ad-

sorpsiyonu bloke edebilir. Probiyotik suşların influenza, rinovirüs ve respiratuar sinsiyal virüs gibi yaygın solunum virüslerine karşı antiviral özelliği klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır.^{43,44} Ayrıca probiyotikler antibiyotik-ilişkili ishal GİS enfeksiyonları ve sepsis enfeksiyonlarını da önleyebilir. Probiyotiklerin innat, akkiz ve mukoza ilişkili bağışıklık sistemlerini modüle ettiği, bağırsak homeostazisini koruduğunu ve viral enfeksiyonlara direnç sağladığı, bağırsak geçirgenliğini artırdığını ve virüse özgü antikorların üretimini sağladığı bildirilmiştir.^{45,46} Virüsler bağırsak epitel hücrelerini enfekte ederler ve patojen-patern tanımlayıcı reseptörlerinin aracılığıyla immün yanıt oluştururlar. Böylece, vücutta proinflamatuvar mediyatörler artar ve enfeksiyon bölgesinde doku hasarı meydana gelir. Probiyotikler ise regülatör T hücrelerini aktive ederek ve IgG üretimini arttırarak, T hücrelerinin arasındaki dengenin bozulmasını sağlar ve immün yanıtı değiştirirler.^{47,48}

İshal ve bronşit şikâyeti olan çocuklardaki randomize kontrollü çalışmalarda, *L. rhamnosus* CRL1505 takviyesinin mukozal bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve çocuklarda solunum enfeksiyonu ve bağırsak rahatsızlıklarını azalttığı kaydedilmiştir.⁴⁹ 8.000'den fazla erken doğan bebeklerdeki çalışmalarda, enterik yoldan probiyotik takviyesi alan hastalarda nekrotizan enterokolit, nozokomiyal sepsis ve diğer nedenlere bağlı mortalite oranında düşüş gözlemlendi.⁵⁰ Probiyotik takviyesi alan 3.720 yetişkin ve çocukta yapılan bir analizde katılımcıların üst solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanma riskinin normal bireylere göre 2 kat azaldığı ve semptomların hafiflediği kaydedilmiştir. 479 yetişkinin katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum* ve *Bifidobacterium bifidum* 'un vitamin ve minerallerle birlikte sadece soğuk algınlığının süresi kadar ateşli gün süresini de azalttığı gösterilmiştir.⁵¹ 94 prematüre bebekte, galaktooligosakkarit ve polidekstroz prebiyotik karışımının veya 3-60 gün arasında verilen probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin, üst solunum yolları viral enfeksiyonları plasebo grubuna göre 2-3 kat azalttığı kaydedilmiştir. *Lactobacillus brevis* tüketen 1,783 okul

çağı çocuğunda üst solunum yolları influenza enfeksiyonu azalmıştır.^{43,52} Yaklaşık 2.000 hastayı içeren bir randomize klinik çalışmada, probiyotik suşların ventilatöre bağlı pnömoni vakalarını azalttığı kaydedilmiştir.⁵³

Probiyotiklerin İmmün Yanıttaki Rolü

Probiyotikler, virüslerin enfeksiyonu sırasında doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu, T helper hücrelerinin modülasyonu, inflammatuar sitokinlerin üretimi ve spesifik anti-kor üretimi gibi konakçı immünolojik yanıtlarla antiviral immünitede çok önemli bir role sahiptir.⁵⁴ Probiyotikler enfeksiyon sıklığının azalması ve antiviral antikörlerin üretiminin artması gibi çeşitli immünolojik rollere sahiptir. Probiyotik bakteriler çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde güvenli ve doğal bir tedavi yöntemi olabilir. Bağırsak mikrobiyotası, innat ve akkiz immün sistemi uyarmak ve çeşitli immün mediatörleri aktive etmek için dendritik hücreler, monositler/makrofajlar ve lenfositler gibi immün hücreler ile etkileşime girer.⁵⁵ Probiyotik suşlar da tip I interferon salınımını indükleyerek dendritik hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri, T hücreleri ve diğer organlardaki (akciğer, GİS) sistemik ve mukozaya özgü antikörlerin seviyelerini artırır.^{51,56} Yapılan çalışmalarda, probiyotik suşların, akciğerlerdeki immün sistem yanıtı sonrası oluşan hasarı proinflammatuar ve sitokinler arasındaki dinamik dengeyi koruyarak düzenlediği gösterilmiştir. Probiyotik suşların bu özelliği, COVID-19 hastalığında görülen ARDS'yi önlemek için yararlı olabilir. Orta ve genç yaşlı yetişkinlerde yapılan bir randomize klinik çalışma analizinde, *Lactobacillus plantarum* DR7'nin proinflammatuar IFN- γ ve TNF- α plazma seviyesini azalttığı, ancak antiinflammatuar IL-4 ve IL-10 seviyesini arttırdığı gösterilmiştir.⁵⁷ SARS-CoV-2 enfeksiyonunda görülen sitokin fırtınasında bu tür modülasyonun çok önemli rolü olabilir.

Probiyotiklerin COVID-19 Tedavi ve Yönetimindeki Rolü COVID-19 hastalarında T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin sayısı azalırken, ARDS, aritmi ve şoktan sorumlu olan IL-6, TNF- α , C-reaktif protein,

IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A ve LDH gibi inflammatuar mediyatörlerin üretiminde artış tespit edilmiştir. Probiyotikler, COVID-19'da bu moleküllerin üretimini azaltarak inflamasyonu engellemeye çalışır. Probiyotikler, sitokinleri ve doğal ve akkiz immün sistemi aktive eden diğer faktörleri uyarır.⁵⁸ SARS-CoV-2 enfeksiyonunda sitokin fırtınası ağır inflamasyonla ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açar. Probiyotikler anti-inflamatuar ve antibakteriyel sekresyonları sayesinde bu inflammatuar yanıtı modüle edebilir.⁶ Son çalışmalar COVID-19 tedavisinde etkili beslenmeyle beraber probiyotik alımının önemini vurgulamıştır. Probiyotikler, mikroRNA (miRNA) ekspresyonlarını düzenleyerek, NF- κ B ve STAT1 gibi sinyal yollarını modüle ederek COVID-19 kaynaklı ko-morbiditeleri azaltabilir.⁵⁹ Probiyotikler, bakteriyosinler, yüzey biyoaktif maddeler, laktik asit, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve organik asit gibi virüsün çoğalmasını engelleyen çeşitli maddeler salmaktadır. Bu yüzden, probiyotikler, mukozal epitele bağlanarak koronavirüsle mücadeleye girer ve virüslerin ACE-2 benzeri konak hücre reseptörüne bağlanmasını bloke ederek COVID-19 enfeksiyonunu engelleyebilir.⁶⁰

Deneyel bir SARS-CoV-2 enfekte fare çalışmasında, *L. gasseri* SBT2055, *L. casei* DK128 ve *B. subtilis* suşlarının büyük çoğunluğu hayatta kalırken, *L. rhamnosus* CRL1505, *L. gasseri* SBT2055 ve *B. bifidum* suşları ise kuvvetli bir antiinflammatuar yanıt oluşturduğu gözlenmiştir.^{36,61}

Klinik ve insan çalışmalarında, *L. rhamnosus* GG, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. casei* suşu Shirota, *B. lactis* Bb-12 ve *B. longum* probiyotik suşları üst solunum yolu enfeksiyonları, soğuk algınlığı, grip benzeri semptomlar ve antibiyotikle ilişkili diyare prevalansını büyük oranda düşürmüştür.^{62,63} *L. reuteri* ATCC 55730, *L. paracasei*, *L. casei* 431, *L. fermentum* PCC ve *B. infantis* 35624 gibi probiyotik suşları, çeşitli enfeksiyonlar sırasında immünomodülatör yanıtların üretilmesinde önemli rol oynadığı gözlenmiştir.^{64,65} COVID-19 sadece solunum yolu enfeksiyonlarıyla değil

ishal ve ülseratif kolit gibi bazı GİS semptomlarıyla da ilişkilidir. Bağırsak mikrobiyotasında koronavirüs kaynaklı disbiyoz, uygun probiyotik takviyesi ile tedavi edilmezse komplikasyonlar artabilir. Solunum yolu enfeksiyonu ile SARS-CoV-2'nin bağırsak mukoza yüzeyine yerleşerek bağırsak disbiyozuna neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Probiyotikler, SARS-2-CoV-2 enfeksiyonunda üretilen monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) mediatörünü kontrol ederek patojeniteyi engeller ve inflamasyonu azaltır.⁶⁶ Probiyotikler, viral enfeksiyonların neden olduğu disbiyozu modüle ederek COVID-19 kaynaklı GİS semptomlarının iyileştirilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca, probiyotikler bağırsak-akciğer aksındaki iletişimi sağlayarak bağırsak mikrobiyomunu ve bağışıklık sistemi ile doğrudan bağlantılı olan A vitamini metabolizması düzenleyerek hastalık şiddetini azaltabilir.⁴⁹ Bir çalışmada, bağırsak disbiyozunu immünolojik yanıtların düzensizliği ve solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirmiştir. COVID-19'lu GİS semptomları olan hastalarda, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* miktarında azalma olduğu tespit edilmiştir.²⁶ *L. rhamnosus* GG probiyotiği, bağırsak epitelinde iltihaplanmayı önlemek için TNE, IL-6, IFN ve p40 proteinini salgıladığı gösterilmiştir. *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. casei* ve diğer probiyotik şuşları dendritik hücre fonksiyonlarını uyarak immün yanıtı modüle etmiş ve bağırsak-akciğer aks etkileşimi yoluyla bağırsak ve akciğerlerde enflamatuvar yanıtı oluşturan molekülleri baskılamıştır.⁶⁷

Probiyotikler bağırsak mikrobiyotası ile güçlü ilişkisinden dolayı COVID-19 enfeksiyonunda yarar sağlayabilir. Birçok klinik ve deneysel çalışmalarda probiyotiklerin antiinflamatuvar ve antiviral özellikleri doğrulandığından COVID-19 bireylerde hastaların günlük diyetlerinde probiyotik takviyesi yararlı olabilir. Ayrıca COVID-19 hastalarındaki bağırsak mikrobiyom disbiyozuna yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, bağırsak bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, ilgili semptomları azaltmak ve viral enfeksiyonu engellemek için alternatif tedaviler önerilebilir. Uygun probiyotik tedavisinde probiyotik şuşlarının bağırsağa yapışması, kolonize olması ve vücudun diğer

uzak organlarına veya sindirim dışı bölgelere yayılabilmesi ve viral enfeksiyonlara karşı bağışıklığı artırması umut verici olabilir.^{68,69}

Probiyotiklerin COVID-19 Kaynaklı İshaldeki Rolü

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda görülen yaygın GİS semptomlarından biri de COVID-19 kaynaklı ishaldir.^{70,71} 55 bebek hastayı içeren rastgele kontrollü bir çalışmada, *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus* kombinasyonu ile takviyenin, ishali azalttığı ve rotavirüslerin atılımını hızlandırdığı kaydedilmiştir.⁷² Probiyotiklerin hücrelere viral girişi ve virüsün hücrelerle etkileşimini, bağırsakta viral replikasyonu engellediği gösterilmiştir. Önceki koronavirüs pandemileri olan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve SARS-CoV-1 hastalarının sırasıyla %30' ve %10.6'sının ishal şikayetleri tespit edilmiştir.⁷³ Zhang ve arkadaşları⁷⁴ yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonlu hastalarında %43.8'inde ishal benzeri semptomlar göstermiştir.

COVID-19 hastalığının tedavisinde COVID-19 aşısına sahip olamayan ülkeler Lopinavir / Ritonavir, Remdesivir, Nelfinavir, Tocilizumab, Baricitinib, Nitazoxanide, Arbidol, Favipiravir gibi yan etkilere sahip ilaçlar kullanmaktadır ancak bunların çoğunun etkinliği belirsiz veya doğrulanmamıştır.⁷⁵ İshal kaynaklı GİS semptomlarının bağırsak mikrobiyotasının değişmesinden kaynaklandığı için ve bu durum probiyotik kullanımıyla hafiflediğinden, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen ishali tedavisinde de probiyotiklerin kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.^{76,77} Bu nedenle, güvenli probiyotiklerle bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini iyileştirmek COVID-19 kaynaklı ishali iyileşmesine yardımcı olabilir.⁷⁸

SONUÇ

SARS-CoV-2 salgını dünya çapında pandemi ilan edildi ve milyonlarca insanın ölümüne sebep oldu. Günümüzde hala aşı çalışmaları devam etmektedir ancak tüm insanlığın aşılınması için uzun bir süre gerekebilir. Bu tür viral hastalıkların şiddetini azaltmak için en iyi profilaktik

yaklaşım insan konakçı bağışıklığını güçlendirmektir. Probiyotiklerin insan bağırsağı mikrobiyotasını iyileştirmek, bağırsak bariyer işlevini güçlendirmek ve koruyucu bağışıklık tepkilerini oluşturmak gibi çok sayıda faydası vardır. Birçok viral enfeksiyon, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisi ile ilişkilidir ve ciddi GİS enfeksiyonlarına yol açar. Bu nedenle, probiyotik tedavisinin viral enfeksiyonların engellenmesinde rolü önemli olabilir. COVID-19 kaynaklı özellikle solunum ve intestinal semptomları olan hastalar için sitokin fırtınasını önlemede probiyotik takviyesi önerilebilir. Probiyotikler, konakçı immün tepkilerini modüle edebilir ve COVID-19 enfeksiyonu sırasında üretilen “sitokin fırtınasına” karşı koyabilir. COVID-19 enfeksiyonunda belirli bir probiyotik süşunun rutin kullanımını kesin olarak destekleyecek herhangi klinik çalışma yoktur. Sonuç olarak, COVID-19’un önlenmesinde ve tedavisinde probiyotiklerin rolünü gösteren daha fazla bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Ozdemir O, Pala A. Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Korunma Yolları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 2020;1(Özel sayı):14-21.
- The Johns Hopkins University School of Medicine CRC. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2021 [cited 2021 April 25].
- Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health* 2020;8:186.
- Chen ZL, Zhang C, Yin J, Xin X, Li HM, Wang YP, et al. Challenges and opportunities for ovarian cancer management in the epidemic of Covid-19: lessons learned from Wuhan, China. *Journal of Ovarian Research* 2021;14(1):35.
- Sadiq FA. Is it time for microbiome-based therapies in viral infections? *Virus Research* 2021;291:198203.
- Antunes AEC, Vinderola G, Xavier-Santos D, Sivieri K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food Res Int* 2020;136:109577.
- Muñoz-Carrillo JL, Contreras-Cordero J, Gutierrez O, Villalobos-Gutiérrez P, Ramos-Gracia L, Hernández-Reyes V. Cytokine Profiling Plays a Crucial Role in Activating Immune System to Clear Infectious Pathogens. In Tyagi RK and Bisen PS (eds), *Immune Response Activation and Immunomodulation*. IntechOpen, 2018 (epub).
- Cytokines in the balance. *Nature Immunology* 2019;20(12):1557-1557.
- Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeik JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* 2020;12(3):e7355.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology* 2020;94(7):e00127-20.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine* 2020;8(4):420-422.
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2020;53:25-32.
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159(3):944-955.
- Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;69(6):1002-1009.
- Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res* 2020;285:198018.
- Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312(5778):1355-1359.
- Villanueva-Millan MJ, Perez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry* 2015;71(3):509-525.
- Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology* 2016;16(6):341-352.
- Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens* 2019;8(3):126.
- Garung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *Ebiomedicine* 2020;51:102590.
- Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, Bey M, Berthon J-Y, Bernalier-Donadille A, et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *Journal of Oncology* 2017;2017:5035371.
- Zhang Q, Li X, Liu X, Dong M, Xiao J, Wang J, et al. Association between maternal antimicrobial exposure and risk of gestational diabetes mellitus: a birth cohort study. *Chemosphere* 2020;246:125732.
- Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunology* 2012;5(1):7-18.
- Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology* 2018;20(12):e12966.
- Fanos V, Pintus MC, Pintus R, Marcialis MA. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabonomics. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2020; 9(1):e090139.
- Sundaraman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2020;104(19):8089-8104.
- Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *British Journal of Nutrition* 2013;109(Suppl 2):S35-S50.
- Plaza-Diaz J, Javier Ruiz-Ojeda F, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition* 2019;10(suppl_1):S49-S66.
- Ouweland AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* 2002;82(1-4):279-289.
- Park DM, Bae J-H, Kim MS, Kim H, Kang SD, Shim S, et al. Suitability of *Lactobacillus plantarum* SPC-SNU 72-2 as a Probiotic Starter for Sourdough Fermentation. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 2019;29(11):1729-1738.
- Ren D, Li C, Qin Y, Yin R, Du S, Liu H, et al. Evaluation of immunomodulatory activity of two potential probiotic *Lactobacillus* strains in vivo tests. *Anaerobe* 2015;35(Pt B):22-27.
- Seddik HA, Bendali F, Gancel F, Fliss I, Spano G, Drider D. *Lactobacillus plantarum* and Its Probiotic and Food Potentialities. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2017;9(2):111-122.
- Ren D-Y, Li C, Qin Y-Q, Yin R-L, Du S-W, Ye F, et al. *Lactobacilli* Reduce Chemokine IL-8 Production in Response to TNF-alpha and Salmonella Challenge of Caco-2 Cells. *Biomed Research International* 2013;2013:925219.
- Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. *Nutrients* 2013;5(6):1869-1912.
- Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L, Ivanskaya N, Sorokulova I. Anti-influenza Activity of a *Bacillus subtilis* Probiotic Strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017;61(7):e00539-17.
- Mahooti M, Abdolalipour E, Salehzadeh A, Mohebbi SR, Gorji A, Ghaemi A. Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice. *World Journal of Microbiology & Biotechnology* 2019;35(6):91.
- Lehtoranta L, Pitkaranta A, Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2014;33(8):1289-1302.
- Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2012;61(2):160-174.
- Mastromarino P, Cacciotti F, Masci A, Mosca L. Antiviral activity of *Lactobacillus brevis* towards herpes simplex virus type 2: Role of cell wall associated components. *Anaerobe* 2011;17(6):334-336.
- An HM, Lee DK, Kim JR, Lee SW, Cha MK, Lee KO, et al. Antiviral activity of *Bifidobacterium adolescentis* SPM 0214 against herpes simplex virus type 1. *Archives of Pharmacological Research* 2012;35(9):1665-1671.
- Chen CC, Baylor M, Bass DM. MURINE INTESTINAL MUCINS INHIBIT ROTAVIRUS INFECTION. *Gastroenterology* 1993;105(1):84-92.
- Kim JJ, Khan WL. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *Pathogens* 2013;2(1):55-70.
- Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133(2):405-413.
- Turner RB, Woodfolk JA, Borish L, Steinke JW, Patrie JT, Muehling LM, et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection - a randomised controlled trial. *Beneficial Microbes* 2017;8(2):207-215.
- Dongarra ML, Rizzello V, Muccio L, Fries W, Cascio A, Bonaccorsi I, et al. Mucosal Immunology and Probiotics. *Current Allergy and Asthma Reports* 2013;3(1):19-26.
- Jiang T, Zhang H, Xu X, Li H, Yang J. Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotizing enterocolitis and death: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis* 2020;138:103794.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New England Journal of Medicine* 2020;382(21):1969-1973.
- Villena J, Guadalupe Vizoso-Pinto M, Kitazawa H. Intestinal Innate Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects against Rotavirus Infection. *Frontiers in Immunology* 2016;7: 563.
- Grizzotte-Lake M, Zhong G, Duncan K, Kirkwood J, Iyer N, Smolenski I, et al. Commensals Suppress Intestinal Epithelial Cell Retinoic Acid Synthesis to Regulate Interleukin-22 Activity and Prevent Microbial Dysbiosis. *Immunity* 2018;49(6):1103-1115.e6.
- Dermysli E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology* 2017;112(1):9-23.
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Lau C, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, B-bifidum MF 20/5 on common cold episodes: A double blind, randomized, controlled trial. *Clinical Nutrition* 2005;24(4):481-491.
- Waki N, Matsumoto M, Fukui Y, Suganuma H. Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *Letters in Applied Microbiology* 2014;59(6):565-571.
- Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respiratory Care* 2020;65(5):673-685.
- Veckman V, Miettinen M, Pirhonen J, Siren J, Matikainen S, Julkunen I. *Streptococcus pyogenes* and *Lactobacillus rhamnosus* differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology* 2004;75(5):764-771.
- Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, et al. Commensal Bacteria Calibrate the Activation Threshold of Innate Antiviral Immunity. *Immunity* 2012;37(1):158-170.
- Namba K, Hatano M, Yaeshima T, Takase M, Suzuki K. Effects of *Bifidobacterium longum* BBS56 Administration on Influenza Infection, Influenza Vaccine Antibody Titer, and Cell-Mediated Immunity in the Elderly. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 2010;74(5):939-945.
- Chong H-X, Yuseff NAA, Hor Y-Y, Lew L-C, Jaafar MH, Choi S-B, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Dairy Science* 2019;102(6):4783-4797.
- Anwar F, Altayb HN, Al-Abbasi FA, Al-Malki AL, Kamal MA, Kumar V. Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* 2020;1-10 (Epub ahead of print).

59. Din AU, Hassan A, Zhu Y, Yin T, Gregersen H, Wang G. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2019;103(23-24):9217-9228.
60. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2012;9(10):599-608.
61. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Scientific Reports* 2019;9:4812.
62. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy - a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition* 2009;101(11):1722-1726.
63. Smith TJ, Rigassio-Radler D, Denmark R, Haley T, Touger-Decker R. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG (R) and *Bifidobacterium animalis ssp lactis* BB-12 (R) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *British Journal of Nutrition* 2013;109(11):1999-2007.
64. Zhang H, Yeh C, Jin Z, Ding L, Liu BY, Zhang L, et al. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synthetic and Systems Biotechnology* 2018;3(2):113-120.
65. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;35(3):327-334.
66. Chen MF, Weng KF, Huang SY, Liu YC, Tseng SN, Ojcius DM, et al. Pretreatment with a heat-killed probiotic modulates monocyte chemoattractant protein-1 and reduces the pathogenicity of influenza and enterovirus 71 infections. *Mucosal Immunology* 2017;10(1):215-227.
67. Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation* 2011;121(6):2242-2253.
68. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nature Immunology* 2019;20(10):1279-1290.
69. Forsythe P. Probiotics and Lung Diseases. *Chest* 2011;139(4):901-908.
70. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2020;323(11):1061-1069.
71. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 2020;69(6):1143-1144.
72. Saavedra JM, Bauman NA, Oung J, Perman JA, Yolken RH. FEEDING OF BIFIDOBACTERIUM-BIFIDUM AND STREPTOCOCCUS-THERMOPHILUS TO INFANTS IN-HOSPITAL FOR PREVENTION OF DIARRHEA AND SHEDDING OF ROTAVIRUS. *Lancet* 1994;344(8929):1046-1049.
73. Habib AMG, Ali MAE, Zouaoui BR, Taha MAH, Mohammed BS, Saquib N. Clinical outcomes among hospital patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Bmc Infectious Diseases* 2019;19(1):870.
74. Zhang Y, Lu Z, Wang B, Cang J, Ma Y. Gastrointestinal tract symptoms in coronavirus disease 2019: Analysis of clinical symptoms in adult patients. *medRxiv* 2020 (preprint).
75. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy* 2020;40(5):416-437.
76. Kalantar-Zadeh K, Ward SA, Kalantar-Zadeh K, El-Omar EM. Considering the Effects of Microbiome and Diet on SARS-CoV-2 Infection: Nanotechnology Roles. *Acs Nano* 2020;14(5):5179-5182.
77. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2010;7(9):503-514.
78. Lourens-Hattingh A, Viljoen BC. Yogurt as probiotic carrier food. *International Dairy Journal* 2001;11(1-2):1-17.

Nörobilim ve Psikiyatri Hemşireliğinde Kullanımı

Use in Neuroscience and Psychiatry Nursing

Rahime Aslan¹, Hülya Arslantaş²

¹ Aydın Devlet Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Aydın, Türkiye

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Rahime Aslan

Aydın Devlet Hastanesi Psikiyatri Servisi/Aydın

T: +90 507 667 20 04 E-mail: aslanrahime@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04-09-2020 Kabul Tarihi / Accepted : 12.03.2022

Orcid:

Rahime Aslan <https://orcid.org/0000-0002-8301-4656>

Hülya Arslantaş <https://orcid.org/0000-0002-3018-2314>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):202-213) DOI: 10.31832/smj.790693

Öz

Nöronların keşfi ile başlayan ve gelişerek günümüzün popüler yaklaşımlarından biri olan nörobilim, biyolojik ve psikolojik bilimler arasında tamamlayıcı ilişkinin olduğu bir disiplindir. Beyin ile ilgili anatomik, fizyolojik bilgilerin artması ve görüntüleme bulguları ile birlikte beynin incelenmesinin mümkün olması nöral bağlantıların ve psikopatolojinin anlaşılmasını sağlamıştır. Böylece psikososyal ve nörobiyolojik yaklaşımı bütünleştirerek psikiyatrinin pozitif bilim olma yolunda ilerlemesinin önü açılmıştır. Psikiyatri alanındaki bu gelişmelere paralel olarak psikiyatri hemşireliği içinde biyolojik yaklaşımlar teorikte olduğu gibi uygulamada da önem kazanmıştır. Nörobilimin psikiyatri hemşireliği ile ilişkisini anlamamız; psikofarmakolojik tedavilerin, psikoterapilerin ve psikoterapötik müdahalelerin etkilerinin nörogörüntülemelerle izlenmesi, zihinsel ve davranışsal faaliyetlerin sinirsel mekanizmalarını veya daha genel olarak beyin, zihin ve eylem arasındaki ilişkilerin incelenmesiyle nöroplastiteyi geliştirmemize ve bakım anlayışımıza katkı sağlayacaktır. Bu amaçla derlemede nörobilimin gelişmesine, psikiyatride paradigma değişimine, psikiyatrik hastalıklarda ve tedavilerde nörobilime, psikiyatri hemşireliğinde nörobilimin kullanımına ve ilgili araştırmalara yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Nörobilim; Psikiyatri hemşireliği; Nörobiyoloji

Abstract

Neuroscience, which started with the discovery of neurons and is one of the popular approaches of today, is a discipline in which there is a complementary relationship between biological and psychological sciences. The increase in anatomical and physiological information about the brain and the ability to examine the brain with imaging findings have enabled the understanding of neural connections and psychopathology. Thus, by integrating the psychosocial and neurobiological approach, psychiatry's progress towards becoming a positive science was paved. In parallel with these developments in the field of psychiatry, biological approaches in psychiatric nursing have gained importance in practice as well as in theory. Our understanding of the relationship between neuroscience and psychiatric nursing; Monitoring the effects of psychopharmacological treatments, psychotherapies and psychotherapeutic interventions with neuroimaging will contribute to our understanding of care and improving neuroplasticity by examining the neural mechanisms of mental and behavioral activities, or more generally the relationships between the brain, mind and action. For this purpose, the review includes the development of neuroscience, paradigm change in psychiatry, neuroscience in psychiatric diseases and treatments, the use of neuroscience in psychiatric nursing, and related research.

Keywords

Neuroscience; Psychiatric nursing; Neurobiology

GİRİŞ

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM 5) psikiyatrik bozukluğu, "Bir bireyin psikolojik, biyolojik veya gelişimsel işlev bozukluğuna yol açan biliş, duygu ve/veya davranışlarında klinik olarak anlamlı bozukluklarla karakterize bir sendrom olarak" tanımlanmaktadır.¹ Son yıllarda ruh sağlığı ve hastalıkları alanında yapılan biyolojik ve genetik araştırmalarla birlikte psikiyatrinin pozitif bir bilim olma yolundaki süreci hızlanmıştır ve buradaki biyolojik çerçeve sadece kavramsal olarak değil pratikte de önem kazanmıştır.² Çünkü bütüncül bir tedavi planı yapmak ve yönetmek ancak insanın bir bütün olarak ele alınması ve farklı bilimsel disiplinlerin sağladığı kaynaklar üzerine kurulan bütüncül bir yaklaşım kazanılmasıyla mümkündür.³

Nöronların keşfi ile başlayan ve gelişerek günümüzün popüler yaklaşımlarından biri olan nörobilim, biyolojik ve psikolojik bilimler arasında tamamlayıcı ilişkinin olduğu bir disiplindir. Kapsamı ise "Genlerden bilişe, moleküllerden akla" şeklinde değişmektedir.⁴ Her biri belirli bir konuya, vücut sistemine veya işlevine odaklanan nörobilimin birçok farklı dalı vardır. Bunlar; gelişimsel nörobilim, kognitif (bilişsel) nörobilim, moleküler ve hücrel nörobilim, genetik nörobilim, davranışsal nörobilim, klinik nörobilim, duyuşsal nörobilim ve nörofizyoloji gibi alt kategorilerdir.⁴

Beyin ile ilgili anatomik, fizyolojik bilgilerin çoğalması ve görüntüleme bulguları ile birlikte aktif beynin incelenebilir olmasıyla nöral bağlantılar açıklanabilmektedir.⁵ Serebral korteksin parietal, temporal, oksipital ve frontal loblarının özelleşmiş fonksiyonları ve bağlantı kortekslerinin beyin bölgeleri arasında birleştirici işlev gördüğü bilinmektedir.⁵ Serebral dominans nedeniyle dilin algılanması, el becerisi ve konuşma işlevlerinin dominant hemisfer, görsel mekânsal algı, müzik yorumlama ve yüz tanıma işlevleri non-dominant hemisfer tarafından düzenlendiği, nöroplastisitenin yaşam boyu devam ettiği ve psikoterapötik müdahalelerin nöroplastisiteyi artırıcı etkisi olduğu bilin-

mektedir.⁵

Bütüncül bir yaklaşımla hizmet veren psikiyatri hemşireleri için nörobilimin sağladığı kapsam klinik uygulama, araştırma ve eğitimi geliştirip uygulayabileceği geniş bir alan sağlar.⁶ Psikiyatri hemşireleri nörobilimi; klinik bakım formülasyonlarında nörobilim verilerini kullanarak her hastanın bakımını formüle etmek, psikiyatrik bozukluğun nöral mekanizmalarını tabloya dahil etmek, seçilen farmakolojik tedavinin klinik belirtinin altında yatan düzensiz nöral devrelere nasıl hitap ettiğini ve stres sırasında beyinde meydana gelen değişiklikleri anlayarak, hastaların semptomlarını yönetmek için stratejiler geliştirmelerine yardımcı olabilir.⁶

Nörobilim ve psikiyatri hemşireliği arasındaki ilişkiyi anlamamızı kolaylaştırmak amacıyla bu derleme ile nörobilimin gelişimi, psikiyatride paradigma değişimi, psikiyatrik hastalıklarda ve tedavilerde nörobilim, psikiyatri hemşireliğinde nörobilimin kullanımı ve ilgili araştırmalar gözden geçirilmiştir.

Nöronların Keşfi ile Nöron Kavramı Üzerinden Gelişen Nörobilim

Camillo Golgi'nin 20.yy. başında nöronları tanımlaması ve nöronun keşfedilmesi ile birlikte beynin yapısal ve fonksiyonel olarak anlaşılması için ilk adımlar atılmıştır.² Cajal (1928), nöronların birbiri ile organik bir bağı olmamasına rağmen aralarında iletişim kurabildiklerini savunmuştur.⁷ Sherrington (1952), motor korteksi ve iki nöron arasındaki sinapsı tarif etmiştir ve nöronların sinaptik aralıkta birbirleri ile iletişim kurduklarını bildirmiştir.⁸ Fonksiyonel anlamında sinaps beynin en önemli teşekküllerinden biridir.^{2,9}

Hebb'e (1949) göre beyin, çeşitli farklı varyasyonlarla sinaps bağlantılarını oluşturarak kendisini devamlı yeniden modelleyebilmektedir ve nöroplastisite kavramının temelini oluşturmuştur.¹⁰ Kandel ve Squire (2000) iki nöron arasındaki iletişimin esnek ve değişken bir şekilde ortaya

çıktığını ve bu esnekliği nöronların niteliği, sinapsın hangi beyin bölgesinde hangi amaçla kurulduğu, sürekliliği ve nöronların miktarının belirlediğini bulmuşlardır.⁴

Olds ve Milner (1954) Skinner düzeneğini kullanarak fareler üzerinde yaptıkları deneylerde farelerde elektriksel uyarı ile septal bölgede pozitif pekiştirici gerçekleştiğini, bu bölgenin beynin ödül veya keyif merkezi olabileceğini ve nöronlar arasındaki iletimden dopaminin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Gaddum (1957) beyin nörokimyasallarından biri olan serotonin varlığını ve Schildkraut (1965) ise bir diğer nörokimyasal olan noradrenalin varlığını bildirmişlerdir.^{12,13} Nöronlar arasındaki iletimde sadece küçük moleküllü nörokimyasalların değil büyük moleküllü iletilen nöropeptidlerinde görev yaptığı kanıtlanmış ve bunların açlık-tokluk hissi, haz, susama, yeme davranışı, ağrı, obezite ve strese direnç gibi birçok önemli olay ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.^{14,15} Böylece 19. yy. boyunca ve 20. yy. ortalarına kadar büyük ölçüde psikoloji, felsefe ve psikiyatri biyolojik zemine kaymaya başlamıştır. İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme tekniğininin (Functional magnetic resonance imaging- fMRI) geliştirilmesiyle öfke, üzüntü, sevinç gibi duygusal değişiklikler sırasında ya da metin okumak gibi mental aksiyonları gerçekleştirirken beyni görüntüleme ve kaydetme olanakları verilmiştir. fMRI ile birlikte devingen beyni izlemek ve beyin-eylem-düşünce değişikliklerini kaydetmek yani nöronlar arasındaki iletişimin ve nöronal aktivitenin doğrudan haritalanması mümkün olmuştur.¹⁶ Örneğin Wicker ve ark. (2003), koku duyusunun aynalanışını fMRI ile inceledikleri çalışmalarında; kötü kokudan tiksinen ve tiksindirici kokuyu yaşantılayan bir kişinin video görüntüsünü izleyen kişilerin beyinlerinde de ortak olarak insular bölgede işlev artışı olduğunu saptayarak empatinin biyolojik olarak da yaşantılanan bir süreç olduğunu kanıtlamışlardır.¹⁷

Nörobilimin Klinik Psikiyatride Entegre Edilmesi:

Bir Paradigma Değişimi

Alanda şimdiye kadar geliştirilen kategorik ve sendromik

tanılar, normal veya uyarlanabilir işlevselliği psikiyatrik hastalıklardan veya bozukluklardan belirgin ve güvenilir bir şekilde ayırabilen objektif patoloji ve belirteç ölçütlerinden hala yoksundur.¹⁸ Tanı kategorilerini oluşturmak için kullanılan yapılandırılmış görüşmeler, etiyolojik, durum ve özellik biyobelirteçleri, beyin görüntüleme ve bilişsel araştırmaları içeren diğer testler yapılmadan önce klinik tanıyı önceden tanımlar. Bu bağlamda teşhis, tartışmalı ve değer yüklü ifadelerle dayalı olarak kalırken, nedensel ve biyolojik ölçümlerin eşlik ettiği teşhisi destekleyen veya desteklemeyen veriler olması gerekir.^{19,20} Bu tanı sistemleri altta yatan psikanalitik veya organik etiyolojilerden ziyade kolayca gözlemlenebilir davranış ve semptomlara odaklanır.²¹

Araştırma Etki Alanı Kriterleri (Research Domain Criteria (RDoC)) girişimi kapsamında psikiyatrik bozuklukların yeniden sınıflandırılması, bozuklukların gözlemsel raporlara dayanma eğiliminden ziyade altta yatan patopsikofizyolojik benzerliğe göre sınıflandırıldığı öne sürülmüştür.¹⁹ Tanıya yönelik geleneksel metodolojiler üzerine inşa etmek için RDoC çok boyutlu yaklaşımı; sinirsel ağların, sistemlerin ve süreçlerin (Genomik ve molekülerden fizyoloji ve davranış biyolojisine, değerlendirme ve bilişsel işleme sistemlerinden sosyal belirleyicilere) birbiriyle iç içe geçmiş rolünü inceler. Bu nedenle, uyarlanabilir ve uyumsuz insan işleyişini anlamak için beyin süreçlerini incelemek önemlidir. Çağdaş insan nörobilimindeki ilerlemeler insan beynini; işlevsel uzmanlaşma, bölgesel aktivasyon ve ağ entegrasyonunun sinerjisi olarak zihinsel işlevi karakterize eden entegre ve dinamik bir sistem ve süreç ağı olarak kavramsallaştırmıştır. Zihinsel bozuklukların; gelişimsel ve sosyal deneyimlerin aracılık ettiği, işlevsiz dağıtılmış beyin sistemlerine sahip beyin bozuklukları olarak kabul edildiği ileri sürülmüştür.²²

Nörobilimsel yaklaşımlar, gen ekspresyonundaki varyasyonları ve etkileri incelemek için genetik epidemiyolojik çalışmalar yapılmasını mümkün kılmıştır.^{18,22} Ayrıca nörogenez ve sinaptik plastisite üzerine yapılan çalışmalar

da psikiyatrik bozuklukların patolojisine ilişkin bir fikir vermektedir. Devam eden genomik araştırmaları, mümkün olan az sayıda yeni moleküler hedefleri belirleme ve öncelik sırasına koyma yolları, gelişmiş ilaçlar geliştirmek için ön koşuldur. Biyolojik yaklaşımlar, semptom merkezli çerçevelerin sağladığı hastaların ötesine geçen hastaların yaşamlarını iyileştirme fırsatları sunmaktadır.^{23,24}

Nörobilim ve Psikiyatrik Hastalıklar

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fMRI gibi nörogörüntüleme tekniklerinin kullanımının yaygınlaşmasıyla araştırmaların çoğunluğunun beyinleri tek uyaranlara ve başkalarıyla etkileşimler dahil, geçmiş deneyimleri hatırlayarak ve geleceği öngörerek olaylara karşı gözlemlenmesini ve haritalanmasını sağlar.^{4,16} Örneğin nörobilim travma ve ayrılma tedavisini açıklar, şizofrenide pozitif ve negatif semptomların anlaşılmasını artırır ve depresyonda sinir yolu değişikliklerinin etkisinin daha geniş bir şekilde değerlendirilmesini sağlar.^{25,26,27}

Şizofreni patofizyolojisini açıklarken daha önce dopamin anormalliklerine odaklanılmış olmasına rağmen nörobilimle birlikte glutamat modeli kapsamında araştırmalar yapılmaktadır. Araştırmalarda nörogelişim sırasında glutamaterjik nöronlarda anormal budanma olması, hipokampal ve kortikal nöronlarda ekzitotoksik hasar olması ve dopamin, glutamat, Gama-Aminobütrik asit (GABA) dizgeleri arasındaki etkileşim yer almaktadır. Şizofrenide glutamat disfonksiyonu olduğunu destekleyen kanıta dayalı çalışmalar vardır.^{28,29,30} Glutamat sinaptik, yapısal ve genetik düzeylerde nöroplastisitenin düzenlenmesinde ve beyinde sinyal iletiminde merkezi bir yerde bulunmaktadır.^{31,32} Postsinaptik nöronda strese yanıt olarak glutamat reseptör ekspresyonu sinaptik uçlarda azalmaktadır. Böylece çevresel stres ve hormon salınımı glutamat nörotransmisyonunu düzenleyebilmektedir.^{33,34} Bu kanıtlar şizofrenide terapötik etki sağlayabilmek için ilgili reseptörlerin düzenlenmesini sağlayan yeni tedavi stratejilerini düşündürmektedir.²⁹

Beyin fonksiyonlarının anatomisinin ve fizyolojisinin depresyon açısından nörolojik bir bilişsel profil oluşturmasına ilgi büyüktür. Bu çalışmalar amigdala, hipokampus ve ön klonlu korteksin bazılarının dahil olduğu limbik sistemin hem duygusal durumlar hem de depresyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.^{35,36} Eugene ve ark. (2009), ön kortekste aktivasyonu değerlendirmenin önemini vurgularken, Johnstone ve ark. (2007), depresif bireylerin artan dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonu ve azalan amigdala aktivasyonu ile karakterize olduğunu bulmuşlardır.^{37,38} Sonunda, depresif bozuklukların fonksiyonel nöropatolojisinin, depresyonla ortaya çıkan beyin değişikliklerinin içsel bir ifadesi olduğu bilişsel eksikliklerin tanımlanması beklenmektedir. Depresyon hastaları genellikle psikolojik, davranışsal, fiziksel ve bilişsel semptomların bir karışımı ile acı çektiğinden, semptomların biliş ile ilgili yönetimi zor ve karmaşıktır. Depresif bozukluğu olan hastalarda bilişsel işlev bozukluğunu daha iyi tedavi etmek ve yönetmek için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.³⁸

Patolojik kaygının bazı temel özellikleri için amigdalanın lezyonları ve diğer düzensizlikleri nöroendokrin aktivite, pasif kaçınma, uyanıklık ve endişeli duygular amigdala merkezli devrelerin ortak bir nedeni temsil ettiğini düşündürmüştür. Shackman ve arkadaşlarının (2013) yaptığı gözlemler amigdala ve kaygıyla sınırlı olmamakla birlikte genişletilmiş amigdalaya odaklanan devrelerin uyumsuz anksiyetenin gelişmesine neden olduğu hipotezini desteklemiştir.³⁹

Şizofreninin nörobilişsel profiline ilgi dalgasının ardından, bipolar bozukluk çalışmalarında da benzer ilgi alanları ortaya çıkmıştır.⁴⁰ Şizofreniye benzer şekilde MR taramaları kullanan bipolar bozukluk hastalarında ventriküler, temporal ve dorsolateral prefrontal korteks anormallikleri gözlenmiştir. Ventriküler genişleme doku dejenerasyonunu düşündürür ve bu anormallikler sözel bellek ve yürütücü işlev bozuklukları bulgularıyla tutarlıdır.⁴¹

Bipolar bozukluğun akut ve remisyon döneminde karşılaşılabilen, duygusal ve bilişsel belirtilere neden olabilecek özgül yapısal ve işlevsel beyin anormalliklerinin görünlütülenmesinin bipolar bozukluk için nörobiyolojik bir belirteç olabileceği savunulmuştur. Bipolar bozuklukta duyguların düzenlenmesindeki bozulmanın ve aşırı duygusal reaktivasyon varlığının sebebi olarak ventral limbik yolaktaki işlevsel hiperaktivasyon ve kortikal-bilişsel yolaktaki hipoaktivasyon gösterilmiştir.⁴²

Bir çalışmada olumsuz erken ilişki deneyimlerinin hipotalamopitüiter aksın aktivasyonuna, bunun da beyindeki depresyon yollarının duyarlılaşmasına neden olabileceği; güvenli bağlanma biçiminin strese yanıtta hipotalamopitüiter aksın aktivasyonuna karşı bir tampon olarak görev yaptığı; güvensiz bağlanan bebeklerde bu tampon etkisinin olmadığı gösterilmiştir.⁴³

Akut strese adaptif fizyolojik yanıt allostat, fiziksel ve fizyolojik değişikliklere uyum sağlanırken beyin ve bedenin taşıdığı yük de allostatik yük olarak bilinir.⁴⁴ Allostatik yük sürekli stresin, bedendeki olumsuz sonuçlar ile nasıl ilişkili olduğunu ve yaşlılarda fonksiyonel gerilemeyi tahmin eden fizyolojik işaretçilerin nasıl tanımlandığını gösterir. Kronik stres ya da travma kaynaklı allostatik yük uzun süreli olursa, düşük seviyedeki kortizol hücre gelişimini desteklerken, hiperkortizol ve artan glutamat nöral yıkıma sebep olabilir.⁴⁵

Nörobilimin Psikiyatrik Tedavilerde Kullanımı

Nöroplastisitenin araştırılması, terapötik değişim anlayışına yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Güncel bilgilerimize göre beynin büyümesi ve farklılaşması sadece genetik olarak değil, aynı zamanda çevrenin sürekli olarak etkileşimiyle belirlenmektedir. Nöroplastisitenin araştırılması tedavi ve bakım anlayışını büyük ölçüde etkilemeye başlamıştır. Bu bağlamda Nörobilimin; Adaptif Bilgi İşleme Modeli ve psikoterapide kullanımından söz edilecektir.

1- Nörobilim ve Adaptif Bilgi İşleme Modeli (Adaptive Information Processing, AIP)

Göz hareketleri ile duyarsızlaştırma ve yeniden işleme (EMDR) tedavisi Shapiro tarafından geliştirilmiş olup daha sonra bu tedavinin bireyler üzerindeki etkilerini gözlemlemiştir.⁴⁶ AIP, insanların genellikle bilginin alınabileceği ve öğrenmenin oluşabileceği, fizyolojik uyumsal/adaptif duruma ilişkin deneyimlerini işleyen, doğal bir bilgi işleme sistemine sahip olduğunu varsaymaktadır. Bu model, beynin dinamik bir düzenleme sistemi ile hayatta kalmak için kendi iç ortamını düzenleyen ve istikrarlı ve sabit bir durumu sürdürmek için çabalayan, doğuştan gelen bir kendi kendini iyileştirme özelliği olduğunu öne sürmektedir. Kişinin yaşadığı olumlu ve olumsuz deneyimler nörofizyolojik uyumu/armoniyi etkiler. İdeal olarak, anılar diğer uyuma yönelik hafıza ağları ile ilişkili bir şekilde depolanır. Anı, nöral ağlarda depolanır ve öğrenme; “Birbirleri ile ilişkili ve erken dönem önemli olayların etrafında organize olmuş sinaptik etkinliklerin; ilişkili duygu, düşünce, görüntüler ve duyumlarla birlikte değişimi” olarak tanımlanır.⁴⁶

Birbirine bağlı nöronal ve biyokimyasal modeller, uyumlu veya uyumsuz olabilecek belirli şablonlarla etkileşim yoluyla gelecekteki deneyimlere yönelik olarak geliştirilmiştir. Beynin her tarafında bilgi yolları vardır ve senkronize/eş zamanlı salınımlar gösterirler.⁴⁶ Böylece nöral ağların her biri, diğerinin aksiyon potansiyelini etkiler. Bu senkronizasyon, sinir ağlarının etkileşimlerinden nöral haritaların oluşumuna izin verir. Nöronların bu yolları, algı, bellek, biliş ve duygulanma deneyimleri tarafından oluşturulur ve yaşam boyu yeni ve sürekli deneyimlerle sürekli olarak gözden geçirilir. Öğrenme, nöral ağlardaki reseptör paternini, yukarıdan aşağıya (korteksten subkortikale) veya soldan sağa (beynin iki yarıküresi boyunca) entegrasyon ve ara bağlantılarla değiştirir. Sol-sağ entegrasyon olumlu ve olumsuz duyguların entegre edilmesine ve duyguların kelimelerle ifade edilmesine izin verirken, yukarıdan aşağıya entegrasyon, limbik sistem ve beyin sapı yapıları tarafından oluşturulan dürtüler ve duyguların işlenmesini ve

düzenlenmesini sağlar. Bu sistemler birbirinden bağımsız değildir ve yol boyunca birçok yapıyı içerir. Adaptif işleme, olumlu duygusal ve bilişsel şemalara entegre edilmiş, deneyimlere izin veren nöral bağlantıların birleştirildiği anlamına gelir.⁴⁶

2-Nörobilim ve Psikoterapi

Psikoterapi, sosyal duygusal gelişimi, sinirsel bütünleşmeyi ve işlem karmaşıklığını destekleyen belirli bir zenginleştirilmiş ortam türü olarak düşünülebilir. Yeni nöroplastisite paradigması, bebeklik ve çocuklukta erken ilişkisel travma deneyimlerinin (Kronik geçersiz kılma, ihmal ve istismar dahil), benzer deneyimleri önceden tahmin etmek için beyni ve tüm sinir sistemlerini biyolojik olarak şekillendirdiğini kabul eder. Kişisel ve sosyal sorunları sağ beyin yollarıyla çözemeyen bir kişi, sol beyne, açık analitik muhakemeye güvenmeye başlayacaktır. Ancak sol beyin analizi, duygusal ve kişilerarası sorunları yalnızca kapsayacak ve yönetecek ama çözemeyecektir. Bireyselleşmiş beyinlerimiz, hayal ettiğimizden çok daha fazla iyileşme/yeniden bağlantı kurma yeteneğine sahiptir ve güvenli, sıcak, duyarlı ilişkiler beşiği, beynimizin doğasında olan gelişim ve iyileştirme süreçleriyle en uyumlu desteği sağlar.⁴⁷

Son yirmi yılda bir dizi beyin görüntüleme tekniğinin geliştirilmesi psikoterapötik tedaviyle ilişkili nörobiyolojik değişimin girişimsel olmayan yöntemlerle araştırılmasına izin vermiştir. Farklı klinik popülasyonların yanı sıra Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT), Kişiler Arası Terapi ve Psiko-dinamik Yaklaşımlar gibi bir dizi terapötik uygulama yapılan hastalarda önemli sayıda nörogörüntüleme çalışmaları bildirilmiştir. Psikoterapiyle elde edilen klinik iyileşmenin nörobiyolojik yansımaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte çalışmalar nöroplastisite, belleğin yeniden yapılandırılması ve gen ifadesi değişikliklerine dair bulgular üzerinde yoğunlaşmaktadır.⁴⁸

BDT, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir psikoterapi yöntemidir.⁴⁹ BDT majör depresif bozuklukta psikoterapilerin nörobiyolojik

etkilerini ele alan araştırmalarda en çok ele alınan terapi türüdür. Yapılan çalışmalarda fonksiyonel görüntüleme teknikleri (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanılarak BDT'nin nörobiyolojik etkileri gözlenmiştir. Goldapple ve ark. (2004) majör depresyon tanısı alan hastalarda psikoterapi ile farmakoterapiyi karşılaştırarak BDT tedavisinden önce ve sonra PET ile tüm beyin metabolizmasını incelemek amacıyla yaptıkları araştırmalarında her iki tedavi grubunda da depresyon şiddetinde benzer düzeyde iyileşme gözlemlenmiştir.⁵⁰ Psikoterapi grubunda tedavi sonrası hipokampus ve dorsal singulat metabolizması artmış, Fosfofruktokinaz (PFK) metabolizması normalizasyon yönünde azalmıştır. Farmakoterapi grubunda, tam tersine prefrontal aktivite artışı ile hipokampus ve singulat aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Bu çalışmadaki bulgular, psikoterapi sayesinde ruminatif ve diğer işlevsel olmayan düşüncelerin azalmasıyla PFK aktivitesindeki düşüş arasında bir ilişki olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre farmakoterapi, limbik aktiviteyi baskılamayı ve duygusal reaktiviteyi düzenlemeyi sağlamıştır.⁵⁰

Majör depresif bozukluk tanısı alan 12 hastaya BDT, 12 hastaya venlafaksin uygulanmıştır. On altı haftalık bir tedavi periyodundan sonra, beyin metabolizmasındaki değişiklikler PET ile araştırılmıştır. Bu çalışmada her iki tedavi grubunda da orbitofrontal korteks ve sol medial PFK metabolizmalarının azaldığı ve sağ oksipito temporal korteks metabolizmasının arttığı raporlanmıştır. İki tedavi grubu arasında tedavi yöntemlerinin subgenual singulat ve kaudat üzerindeki etkileri bakımından fark tespit edildiği bildirilmiştir. Yazarlar subgenual singulat'ın psikoterapide tedaviye yanıtta önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır.⁵¹

Depresyon dışında yapılan çalışmalara baktığımızda, Baxter ve ark. (1992) tarafından obsesif kompulsif hastalarda gerçekleştirilen bir PET çalışması bulunmaktadır.⁵² Araştırmacılar obsesif kompulsif hastalarda BDT'nin ve imipramin tedavisinin rostral kaudat çekirdeğinin aşırı

aktivasyonunda benzer bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.⁵² Ayrıca Furmark ve ark. (2002) ile Paquette ve ark. (2003) sırasıyla sosyal fobide ve örümcek fobisinde başarılı BDT tedavisinden sonra normalleşmiş frontal metabolizmayı rapor ederek, BDT'nin beyni fonksiyonel olarak "yeniden yapılandırabildiği" sonucuna varmışlardır.^{53,54} Bazı metodolojik eksikliklere (başta küçük ve heterojen örneklem büyüklükleri) rağmen, bu çalışmalar, farklı bozuklukların psikoterapiyle normalize edilebilen beyin bölgelerinde az çok karakteristik değişiklikler gösterdiği hipotezini desteklemektedir.^{53,54}

Psikodinamik Psikoterapi Modeli, depresyonun bilinçaltı çatışmalara ve arzulara bağlı olduğu fikrine dayanmaktadır. İnsanın davranışını ve düşüncelerini çocuklukta meydana gelen olayların ve biyolojik dürtülerin etkilediği ve böylece bilinçaltı bir mekanizmayı oluşturduğu düşünülürken bu terapi türünde, bilinçaltı dürtülerin incelenmesiyle, kişinin yaşamını geliştirecek değişimleri yapması amaçlanır. Bu alandaki ilk ve tek çalışmada, fMRI kullanılarak majör depresif bozuklukta psikodinamik psikoterapinin sol anterior hipokampus, amigdala, subgenual singulat ve medial PFK bölgelerinde neden olduğu değişiklikler araştırılmıştır. Bu çalışmada depresyon hastalarında tedavi öncesi alınan aktivasyon değerleri ve 15 ay psikodinamik terapi uygulandıktan sonra elde edilen aktivasyon değerleri karşılaştırılmıştır. Psikoterapiden sonra hem depresif semptomlarda azalma hem de terapiden önce yüksek olan singulat ve medial PFK'deki aktivitede düşüş olduğu saptanmıştır.⁵⁵

Nörobilim Hemşireliği

Hemşirelik "Sağlık ve yeteneklerin korunması, geliştirilmesi ve optimizasyonu, hastalık ve yaralanmanın önlenmesi, insan müdahalesinin tanı ve tedavisi yoluyla acı çekmenin hafifletilmesi ve bireylerin, ailelerin, toplumların ve toplumların bakımında savunuculuk" olarak tanımlanmaktadır.^{56,57} Nörobilim hemşireliği "Sinir sistemi disfonksiyonunun bir sonucu olarak biyolojik, psikolojik, sosyal ve ruhsal değişikliklere sahip bireylerin ihtiyaçlarını

ve bakımını ele alan hemşirelik uzmanlığı olarak tanımlanmaktadır".⁶¹ Buna göre nörobilim hemşireliği temel be-densel işlevlerden başlayarak insan aklının ileri süreçlerine kadar insan varlığının tüm seviyelerini kapsar. Nörobilim hemşireleri, sinir sistemi işlev bozukluğundan etkilenen fenomenlerle ilgili gerçek veya potansiyel sağlık sorunlarına verilen insan tepkilerini tanımlar ve tedavi eder. Nörobilim hemşireliği uygulamaları bağlamında ele alınan olaylar şunları içerir: Bilinç ve biliş, iletişim, sosyal destek ilişkileri kurma ve sürdürme, hareketlilik, dinlenme ve uyku, duyu, eliminasyon, cinsellik, öz bakım ve bütünleşmiş düzenlemedir. Nörobilim hemşireliği bakımının potansiyel alıcıları, sinir sistemi disfonksiyonu olan bireyler, aileleri ve yaşadıkları toplumdur.^{58,59}

Nörobilim Hemşireliğinin

Kapsamı ve Uygulama Standartları

Nörobilim hemşireliği uzmanlığı geniş bir hemşirelik uygulaması ve ortamını kapsayan bir uygulama alanına sahiptir. Bu uygulama kapsamı ifadesi nörobilim hemşirelerinin kim olduğunu ve nasıl pratik yaptıklarını açıklamaktadır. Bir nörobilim hemşiresi nörolojik disfonksiyonlu bireylerin aileleri ve topluluklar içinde yaşayan gerçek problemleri olan kişilere bakım sağlayan kayıtlı bir hemşiredir. Nörobilim hemşireleri, doğumdan ölüme kadar yaşam boyu bakım sağlar. Nörobilim hemşirelerinin ilgilenmesini gerektiren başlıca kategoriler arasında dejeneratif hastalıklar (Multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi), sinir sistemi tümörleri, nöromüsküler hastalıklar (Miyastenia gravis gibi), beyin ve omurgada travmatik yaralanma, felç ve diğer serebrovasküler hastalıklar, nöbetler, ağrı, omurga hastalıkları, hareket bozuklukları (Parkinson hastalığı ve distoni gibi) ve sinir sisteminin gelişimsel sorunlarıdır. Nörobilim hemşireleri ayrıca sağlığı geliştirme, toplumun eğitimi ve araştırma yoluyla sinir sistemi işlev bozukluğunun önlenmesine de odaklanmaktadır.⁶⁰

Başka hiçbir uzmanlık alanı nörolojik fonksiyon bozukluğu olan kişilere hitap etmemektedir. Bireysel nörobilim hemşirelerinin nörobilim hemşireliği uygulamasının top-

lam kapsamına girdiği derinlik ve genişlik, eğitim, deneyim, rol ve çalışma ortamına bağlıdır. Nörobilim hemşireliği, bilim ve sanatın ikili bileşenlerini yansıtan temel bir bilgi gövdesi üzerine inşa edilmiş öğrenilmiş bir uzmanlıktır.⁶⁰

Nörobilim hemşireliği, biyolojik, fiziksel, psikolojik, davranışsal ve sosyal bilimlerin prensiplerine dayalı olarak nörolojik fonksiyona odaklanan yargı ve beceri gerektirir. Nörobilim hemşireleri, objektif verileri, hastaların öznel deneyimlerini önemserler. Nörobilim hemşireleri tanı ve tedaviye mevcut en iyi kanıt ve araştırma verilerini uygulamak için eleştirel düşünmeyi kullanırlar. Nörobilim hemşireleri, hemşirelik uygulamalarının kalitesini ve etkinliğini sürekli olarak değerlendirir ve sonuçları optimize etmeye çalışırlar. Nörobilim hemşireliği uygulama ilkeleri olarak nörobilim hemşireliği uygulaması bireyselleştirilmiştir. Nörobilim hemşireleri ortaklıklar kurarak bakımı koordine eder. Bakım, nörobilim hemşireliği uygulamasının merkezindedir. Nörobilim hemşireliği uygulama standartları ise aynen hemşirelik sürecinde olduğu gibi veri toplama, tanı koyma, sonuçların belirlenmesi, planlama, uygulama ve değerlendirmeyi içermektedir (AANN).⁶¹

Nörobilimin Psikiyatri Hemşireliğinde Kullanımı

Amerikan Hemşireler Birliği 2007 yılında Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşiresini; “Bilim olarak psikososyal ve nörobiyolojik kuramların, araştırma bulgularının ve hemşireliğin çeşitli rollerinin kullanımı ve sanat olarak kendiliğince amaçlı kullanımı ile hizmet veren ruh sağlığı profesyoneli” şeklinde tanımlamıştır.⁶² Nörobilimin sağladığı kapsam psikiyatri hemşirelerine klinik uygulama, araştırma ve eğitimi geliştirip uygulayabileceği geniş bir alan sağlar. McIntosh (2012) göre psikiyatri hemşireleri her psikiyatrik bozukluğun kaynağının beyin patolojisinden kaynaklandığının farkındadır. Ancak nörobilim verilerini kullanarak her hastanın bakımını formüle etme ve psikiyatrik bozukluğun nöral mekanizmalarını tabloya dahil etme ve klinik dilimizin beyin davranışı bağlantılarındaki anormalliklerin hızla büyüyen nörobilimle bütünleştirilmesi

gerektiğini belirtmiştir.⁶

Psikiyatri hemşiresi sinirsel devrelerin önemini ve stres sırasında beyinde meydana gelen değişiklikleri anlayarak, hastaların semptomlarını yönetmeleri için stratejiler geliştirmelerine yardımcı olabilir. Ayrıca hemşire, nöral devreyi değiştirmek için günümüzde ve gelecekte hastalarla birlikte çalışabilir. Vücudun belirli duyuşsal uyarılara ve strese verdiği yanıtlar, nefes alma teknikleri ve olayla ilişkili eski düşünceleri rahatlatmak gibi stratejiler kolayca uygulamaya entegre edilebilir. Bir hemşire hastadaki fizyolojik değişiklikleri gözlemlediğinde, aynı şeyi vurgulayabilir ve hastaya vücudunda neler olduğunu, öznel deneyimlerini fark etmeye teşvik edebilir. Hasta gelecekte yeni deneyimler yaratmak için bedenlerine geçmiş ve şimdiki fizyolojik okumayı güncellemeleri için meydan okumaya teşvik edilebilir. Bir hemşireden hastaya yapılan olumlu bir yorum, eski bir negatif sinir yolunu önemli ölçüde değiştirebilir.⁶

Nörobilimdeki son gelişmeler doğrudan psikiyatrik bozukluklarla ilgilidir, çünkü beynin birincil görevi bir zihin yaratmaktır ve her yeni keşif, psikiyatrik bozukluklar bilmesinin başka bir parçasını sağlar. Klinik psikiyatrinin nörobilimselleştirilmesi, klinik nörobilim okuryazarlığıyla başlamalıdır. Araştırmalar, anksiyete, depresyon, mani, dürtüsellik, kompulsiyonlar, sanrılar veya hallüsinasyonlar gibi temel psikiyatrik semptomların nöral mekanizmalarını aydınlatmaya devam ederken, psikiyatrinin gerçek bir klinik nörobilim haline dönüşmesi kaçınılmazdır.⁶³

Kandel ve Squire’a (2000) göre nörobilimin kapsamı “Genlerden bilişe, moleküllerden zihne” kadar uzanmaktadır. Bu kapsam psikiyatri hemşirelerinin klinik uygulama, araştırma ve eğitimi geliştirebileceği ve genişletebileceği geniş bir alan sağlar.⁴ Örneğin nörobilim, travma ve çözülme tedavisi hakkında bilgi verir. Psikiyatri hemşiresi, sinirsel devrelerin önemini ve beyinde stres sırasında meydana gelen değişiklikleri anlayarak, danışanlara üzücü semptomatolojiyi yönetmek için stratejiler geliştirmede yardımcı

olabilir. Ayrıca hemşire, günümüzde ve gelecekte nöral devreleri değiştirmek için hastalarla birlikte çalışabilir. Belirli duyuşsal uyarılara ve strese karşı vücut tepkilerinin farkındalığı, nefes alma teknikleri ve olayla ilişkili zorlayıcı eski düşünceler gibi stratejileri kolaylıkla uygulamaya entegre edilebilir. Bir hemşire danışanındaki fizyolojik değişiklikleri gözlemlediğinde, aynı şeyi vurgulayabilir ve danışanı kendi bedeninde neler olduğunu, öznel deneyimlerini fark etmeye teşvik edebilir. Danışan, gelecekte yeni deneyimler yaratmak için vücudunu geçmiş ve şimdiki zaman hakkındaki fizyolojik bilgileri güncellemeye davet etmeye teşvik edilir. Bir hemşirenin danışana verdiği olumlu bir yorum eski bir olumsuz sinir yolunu önemli ölçüde değiştirebilir. Örneğin, bir danışanın cinsel istismar deneyiminin doğrulanması ile yıllarca kendisine inanılmadan gevşemek için çok şey yapan danışanın hemşire ile bu durumunu paylaşması ile birlikte hemşire yeni sinir yollarının yaratılmasını teşvik edebilir. Bu da, danışanların duygularını ve davranışlarını kendi kendilerine düzenlemeleri için yeni stratejiler geliştirmelerine yardımcı olabilir. Özellikle de borderline kişilik bozukluğu tanısı almış danışanlar için bu durum önemlidir.⁶⁴ Bir psikiyatri hemşiresi özellikle çocukluk çağı travmasından kurtulan yetişkinlerle çalışırken nörobilimsel bilgisinin uygulamaya katkısını hissedebilir. Nörobilim bu tür müdahalelerin nöral yol değişiklikleri yaratmadaki etkinliğini göstermektedir. Psikanalizde, psikodramada ve bağlanma teorisinde nörobilim ve psikodinamik modeller arasında tamamlayıcı ilişkilere dair kanıtlar ortaya sunmaktadırlar.^{65,66,67} Farkındalık, kabul ve kararlılık terapisi, müzik ve sanat terapisi gibi yöntemler de beynin yeni bağlantılar kurmasına ve bireyler için yeni anlamlar yaratmasına büyük ölçüde yardımcı olabilir. McAdams şu ifadeyi aktarmaktadır “Beni tanımak istiyorsanız hikayemi bilmelisiniz, çünkü hikayem kim olduğumu tanımlar ve eğer kendimi tanımak istersem içgörü kazanmak için kendi hayatımın anlamını yani hikayemi öğrenmeliyim” demmiştir.⁶⁸ Bu ifade, psikiyatri hemşirelerinin hastaların beyinlerinin ve zihinlerinin hikayesini anlama bağlamında kendi hikayelerini bilmelerine yardımcı olmalarının önemini çağırıştırıyor gibi görünmektedir. Da-

nışanlarla yapılan çalışmalarda onlara beynin, özellikle de limbik sistemin ve strese tepkisinin bir diyagramı gösterilebilir. Onlara çocukluk travmasında meydana gelebilecek sinirsel yol değişikliklerini ve eski senaryo ve davranışlara meydan okuyarak ve değiştirerek yeni sinir yollarının nasıl yaratılabileceği anlatılabilir. Nörobilimin psikiyatri hemşireliğine sunabileceği çok şey vardır.⁶

Nörobilimin Psikiyatri Hemşireliğinde Kullanımı ile İlgili Yapılan Araştırmalar

Nörobilim nöral yol değişiklikleri yaratmada bu tür müdahalelerin etkinliğini gösterdiğinden, eğitimde bu kadar belirgin olan psikodinamik yaklaşımlar yeniden ortaya çıkmaktadır. Psikanalizde, psikodramada ve bağlanma teorisinde nörobilim ve psikodinamik modeller arasında tamamlayıcı ilişkilere dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır.^{65,66,67}

Ross ve ark. (2017) travma sonrası stres bozukluğundan yola çıkarak psikiyatri hemşirelerinin nörobilimi kullanmaları gerektiğini savunmuşlardır. Travma sadece psikolojik değil aynı zamanda nörobiyolojiktir ve her ikisi de klinik bir vakanın formüle edilmesinde bakım formülasyonlarına dahil etmelerini ve seçilen farmakolojik tedavinin klinik belirtinin altında yatan düzensiz nöral devrelere nasıl hitap ettiğini belirlemeleri gerektiğini ileri sürmüştür.⁶⁹

Kadınlardaki depresyon için bir risk faktörü olarak çocukluk çağı cinsel kötüye kullanımının psikososyal ve nörobiyolojik ilişkisini tanımlamak amacı ile yapılan bir çalışmada çocuklukta cinsel istismarın hem erkeklerde hem de kadınlarda yetişkinlikte başlayan depresyon ile ilişkili olduğu ve bu tür istismarın kızlarda erkeklerden daha yaygın olduğu bulunmuştur. Hem hayvan hem de insan çalışmalarından, erken stresörlerin depresyonlu hastalarda görülenlere benzer şekilde hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde uzun vadeli düzensizlik ürettiğine ve bu tür düzensizliğin yetişkinlikte stresörlere farklı bir yanıtla sonuçlandığına dair kanıtlar sunmuştur. Ek olarak, kadınlarda HPA ekseninin, stresin neden olduğu düzensizliğe

daha duyarlı olabileceği ve bunun da yetişkinlikte depresyona karşı savunmasızlık yarattığı bulunmuştur. Çocukluk çağı cinsel istismarının, HPA ekseninin düzensizliği yoluyla bireyleri yetişkin başlangıçlı depresyona yatkın hale getirebilecek önemli bir erken stres etkeni olduğu belirlenmiştir.⁷⁰

Anksiyete ve diğer psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojik temelini destekleyen bilimsel verilerin zenginliği olağan üstüdür. Psikiyatri hemşireleri, karmaşık nörobiyolojik süreçleri anksiyete bozukluklarının nörodavranışsal tezahürlerine bağlayan mevcut kanıta dayalı bulgulara ayak uydurmalıdır. Benzer şekilde, bu bulguları uygulamalarına entegre etmeli ve etkili tedavi planlaması ve olumlu sonuçlar geliştirmek için danışanlar, aileler ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları ile işbirliği yapmalıdırlar. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleleri entegre etmek, anksiyete bozuklukları yaşayan hastalar için bir dizi tedavi seçeneği sağlar.⁷¹

Şizofreni hastaları için fiziksel egzersizin nörobiyolojik etkilerini belirlemek amacı ile yapılan bir sistematik derlemede fiziksel egzersizi takiben hipokampal hacim değişiklikleri ile ilgili veriler çelişkiliyken, diğer beyin alanlarında fiziksel egzersize bağlı değişiklikler olmadığı, fiziksel egzersizi takiben hipokampal hacimde ve kısa süreli hafızada artış olduğu bulunmuştur.⁷³

SONUÇ

Psikiyatri alanında gerçekleşmeye başlayan paradigma değişimi ile birlikte psikiyatri hemşireliğinde de paralel bir şekilde değişim kaçınılmazdır. Kanıta dayalı uygulamalarla psikiyatri hemşireliği gelişmeye devam ederken nörobilim bu gelişmelere yeni fırsatlar sunabilir. Psikiyatri hemşiresi hizmet veren ruh sağlığı profesyoneli olarak psikososyal ve nörobiyolojik kuramları kullanarak nörogörüntüleme yöntemlerini de araştırmalarına dahil ederek psikopatolojinin anlaşılması, nöroplastisitenin geliştirilmesi, klinik bakım formülasyonlarının yeniden şekillendirilmesi, psikofarmakolojik tedavilerin, psikoterapilerin

ve psikoterapötik müdahalelerin etkilerinin nörogörüntülemelerle izlenmesiyle bakım anlayışına yeni bakış açısı kazandırabilir. Nörobilim hakkında daha fazla bilgi edindikçe ve disiplinin bazı yönlerini uygulamaya yansıtıkça psikiyatri hemşireleri olarak rolümüzün ve amacımızın daha fazla farkına varabiliriz.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5 st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Uzbay T. *Nöropsikofarmakoloji: Rasyonel ilaç kullanımı*. 1.Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2007.
3. Fenton W, James R, Insel T. *Psychiatry residency training, the physician-scientist, and the future of psychiatry*. *Academic Psychiatry*2004;28(4):263-266.
4. Kandel ER, Squire LR. *Neuroscience: Breaking down scientific barriers to the study of brain and mind*. *Science*2000;290(5494):1113-1120.
5. Snell S. *Klinik Nöroanatomi.Yıldırım M,editör. 1. Baskı. İstanbul: Sökmen Matbaacılık;2000.*
6. McIntosh WH. *Neuroscience and psychiatric nursing – it is worth thinking about*. This article first appeared in the Summer 2012/13 edition of *news magazine*, a quarterly publication by the Australian College of Mental Health Nurses.
7. Cajal SR. *Degeneration and regeneration of the nervous system*. Clarendon Press;1928. p.236-245.
8. Sherrington C. *The integrative action of the nervous system*. CUP Archive;1952.
9. Burke RE. *Sir Charles Sherrington's the integrative action of the nervous system: a centenary appreciation*. *Brain* 2007;130(4):887-894.
10. Hebb DO. *Organization of behavior*. New York: Wiley. J. Clin. Psychol 1949;6(3):335-307.
11. Olds J, Milner P. *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain*. *Journal of comparative and physiological psychology* 1954;47(6):419-427.
12. Gaddum JH. *Serotonin-LSD interactions*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1957;66(3): 643-648.
13. Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. *American journal of Psychiatry* 1965;122(5):509-522.
14. Kladivieva MM. *The history of neuropeptides II*. *Frontiers in neuroendocrinology* 1996;17(1):126-153.
15. De Herder WW. *Heroes in endocrinology: nobel prizes*. *Endocrine connections* 2014;3(3):R94-R104.
16. Kim SG, Ogawa S. *Insights into new techniques for high resolution functional MRI*. *Current opinion in neurobiology* 2002;12(5):607-615.
17. Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. *Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust*. *Neuron* 2003;40(3):655-664.
18. Insel TR, Quirion R. *Psychiatry as a clinical neuroscience discipline*. *Jama* 2005;294(17):2221-2224.
19. Maes M, Bruin J, Bonifacio K, Barbosa D, Vargas H, Michelin AP, Nunes S. *Towards A New Model and Classification of Mood Disorders based on Risk Resilience, Neuro-Affective Toxicity, Staging, and Phenome Features Using the Nomothetic Network Psychiatry Approach*. *Preprints 2020, 2020090610*.
20. Simeonova D, Stoyanov D, Leunis JC, Murdjeva M, Maes M. *Construction of a nitro-oxidative stress-driven, mechanistic model of mood disorders: A nomothetic network approach*. *Nitric Oxide*. 2021;106:45-54.
21. Stoyanov D, Maes MH. *How to construct neuroscience-informed psychiatric classification? Towards nomothetic networks psychiatry*. *World J Psychiatr* 2021;11(1): 1-12
22. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Wang PW. *Research Domain Criteria (RDoC): Developing a valid diagnostic framework for research on mental disorders*. *American Journal of Psychiatry* 2010;167(7):748-751.
23. Duman RS. *Depression: a case of neuronal life and death?*. *Biological psychiatry*2004;56(3):140-145.
24. Rumpel S, LeDoux J, Zador A, Malinow R. *Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning*. *Science* 2005;308(5718):83-88.
25. Bradshaw RA, Cook A, McDonald MJ. *Observed & experiential integration (OEI): Discovery and development of a new set of trauma therapy techniques*. *Journal of Psychotherapy Integration* 2011;21(2):104.
26. Rolls ET, Deco G. *The noisy brain: stochastic dynamics as a principle of brain function*. 1 st ed. New York: Oxford university press;2010.
27. Koster EH, De Lissnyder E, Derakshan N, De Raedt R. *Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: The impaired disengagement hypothesis*. *Clinical psychology review* 2011;31(1):138-145.
28. Howes O, McCutcheon R, Stone J. *Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century*. *J Psychopharmacol* 2015;29:97-115.
29. Gargiula PA, De Gargiulo AIL. *Glutamate and modeling of schizophrenia symptoms: review of our findings: 1990-2014*. *Pharmacological Reports* 2014;66(3):343-352.
30. Patemi SH, Clayton PJ. *The Medical Basis of Psychiatry*. 3 st ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p.85-108.
31. Coyle JT. *Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis*. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26:365-384.
32. Kotan Z, Sarandol A, Eker SS, Akkaya C. *Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler*. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar* 2009;1:22-35.
33. Eker MC, Eker OD. *Depresyon Patofizyolojisinde Hippokampusun Rolü/The Role of Hippocampus in the Pathophysiology of Depression*. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar* 2009;1:11-21.
34. Hammond JC, Shan D, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE. *Evidence of Glutamateergic Dysfunction in the Pathophysiology of Schizophrenia*. In: Popoli M, Diamond D, Sanacora G. (eds) *Synaptic Stress and Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders*. New York: Springer;2014.p.265-294 https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1056-4_15
35. Gotlib IH, Hamilton JP. *Neuroimaging and depression: Current status and unresolved issues*. *Current Directions of Psychological Science*. 2008; 17:159-163.
36. Ochsner KN, Gross JJ. *Cognitive emotion regulation: Insights from social cognitive and affective neuroscience*. *Currents Directions in Psychological Science* 2008;17(1):153-158.
37. Eugene F, Joormann J, Cooney R, Atlas L, Gotlib IH. *Neural correlates of inhibitory deficits in depression*. *Psychiatry Research* 2011;181(1):30-35.
38. Johnstone T, van Reekum C, Urry H, Kalin N, Davidson R. *Failure to regulate: Counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression*. *Journal of Neuroscience* 2007; 27:8877-8884.
39. Shackman AJ, Fox AS, Oler JA, Shelton SE, Davidson RJ, Kalin NH. *Neural mechanisms underlying heterogeneity in the presentation of anxious temperament*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013;110:6145-6150.
40. Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. *Cognitive impairment in bipolar disorder*. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc* 2011;155(1):19-26.
41. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. *A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry*. *Brain* 2004;127(11):2433-2440.
42. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. *A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder*. *Mol Psychiatry* 2008;13:833-857.
43. Beatson J, Taryan S. *Predisposition to depression: the role of attachment*. *Predisposition to depression: the role of attachment*. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2003;37(2):219-225.
44. Charney DS. *Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress*. *American journal of Psychiatry* 2004;161(2):195-216.
45. Bergmann U. *Neurobiological foundations for EMDR practice*. New York: Springer;2012.
46. Shapiro F. *Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Basic principles, protocols and procedures*. 2 st ed. New York: Guilford Press;2001.
47. Shewfelt M. *The relationship is the therapy: applying interpersonal neurobiology in psychotherapy*. *The Neuropsychotherapist* 2018;6 (12):62-71.
48. Erbay LG, Unal S. *Terapi beyinde ne yapar? Türkiye Klimikleri Çocuk Psikiyatrisi-Özel Konular* 2017;3(2):163-168.
49. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Penguin;1979.
50. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. (2004). *Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: Treatment-specific effects of cognitive behavior therapy*. *Archives of General Psychiatry* 2004;61(1):34-41.
51. Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV, Lau MA, Bieling PJ, McIntyre RS, Mayberg HS. *Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial*. *American Journal of Psychiatry*2007;164(5):778-788.
52. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Phelps ME. *Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder*. *Archives of General Psychiatry* 1992;49(9):681-9.
53. Furmark T, Tillfors M, Martensdotter I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, Fredrikson M. *Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy*. *Archives of General Psychiatry* 2002;59(5):425-33.
54. Paquette V, Lévesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgoin P, Beauregard M. *"Change the mind and you change the brain": effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia*. *Neuroimage* 2003;18(2):401-9.
55. Gabbart GO, Bennett TJ. *Psychodynamic psychotherapy of depression*. *Gabbart's treatments of psychiatric disorders*. Alptekin K, Öztürk Ö, çeviri editörü. 1. Baskı. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık;2001.p.433-38.
56. American Nurses Association (ANA). *Nursing's social policy statement: The essence of the profession*. Silver Spring, MD: Nursesbooks.org;2010a.
57. American Nurses Association (ANA). *Nursing: Scope and standards of practice*. 2 st ed. Silver Spring, MD: Nursesbooks.org;2010b.
58. Thompson HJ, Kirkness CJ, Mitchell PH, Webb DJ. *Fever management practices of neuroscience nurses: national and regional perspectives* *J Neurosci Nurs*. 2007;39(3):151-162. doi:10.1097/01376517-200706000-00005
59. <https://everynurse.org/careers/neuroscience-nurse/> Accessed: 26.08.2020.
60. Bader MK, Littlejohns L. *AANN Core Curriculum for Neuroscience Nursing*. 5 st ed. Chicago: Wolters Kluwer Health;2010.
61. <https://radiologykey.com/scope-of-neuroscience-nursing-practice/> Accessed: 26.06.2020.
62. Varcarolis EM, Halter MJ. *Essentials of Psychiatric Mental Health Nursing: A Communication Approach to Evidence-Based Care*. 3 st ed. China: Saunders Elsevier;2009.
63. Nasrallah HA. *Advancing clinical neuroscience literacy among psychiatric practitioners*. *Current Psychiatry* 2017;16(9):17-18.
64. Hughes AE, Crowell SE, Uyeji I, Coan JA. *A developmental neuroscience of borderline pathology: Emotion dysregulation and social baseline theory*. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2012;40(1):21-33.
65. Northoff G, Bermpohl F, Schoenich F, Boeker H. *How does our brain constitute defence mechanisms? First-person neuroscience and psychoanalysis*. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2007;76:141-153.
66. Yaniv D. *Dynamics of creativity and empathy in role reversal: Contributions from neuroscience*. *Review of General Psychology* 2012;16(1):70-77.
67. Cozolino L. *The neuroscience of human relationships: Attachment and the developing brain*. 1 st ed. New

York: W.W. Norton;2006.

68. Casey B, Long A. Re conciling voices. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 2002;9 (5):603-610.

69. Ross DA, Travis MJ, Arbuckle MR. The future of psychiatry as clinical neuroscience: why not now?. *JAMA psychiatry*2015;72(5): 413-414.

70. Weiss RP. *The Wave of the Brain, Training & Development* 2000; p.21-24.

71. Antai-Otong D. The neurobiology of anxiety disorders: Implications for psychiatric nursing practice. *Issues in Mental Health Nursing* 2000;21(1):71-89.

72. Vancampfort D, Probst M, Hert MD, Soundy A, Stubbs B, Stroobants M, Herdt AD Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disability and Rehabilitation*2014;36(21):1749-54.

Assessment of Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy Adults in Turkey

Türkiye'de Sağlıklı Erişkinlerde Optik Sinir Kılıfı Çapının Değerlendirilmesi

Abdullah Algın, Serdar Özdemir

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Serdar Özdemir

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

T: +90 505 267 32 92

E-mail: dr.serdar55@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : **18.06.2021** Kabul Tarihi / Accepted : **21.02.2022**

Orcid:

Abdullah Algın <https://orcid.org/0000-0002-9016-9701>

Serdar Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-6186-6110>

(Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2022, 12(1):214-216) DOI: 10.31832/smj.954495

Dear Editor

We have read the article titled “Assessment of Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy Adults in Turkey” prepared by Gökçen et al. with great interest.¹ We thank the authors for this informative and successful manuscript. We also would like to mention an important point about sonographic measurement of optic nerve sheath diameter.

There are several studies in the literature showing that optic nerve sheath diameter is associated with cranial pressure.² It can be used as an indirect indicator of cranial pressure because it is easily accessible and does not require patient transfer, especially in the evaluation of critical patients.² Most important limitation in studies of sonographic measurement of optic nerve sheath diameter is to quantify the intra- and inter-observer variations.³⁻⁵ An observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath study conducted by radiologists revealed low intra- and inter-observer variation between three observers.³ They reported inter-observer variation as ± 0.2 mm.³ Authors emphasized the importance of standardization of examination technique in their study.³ Another observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter study conducted by neurologists revealed low intra- and inter-observer variation between three observers.⁴ They reported interobserver variation in a high range of 0.92 and 0.97.⁴ In a study conducted by emergency physicians, it was reported that highly reliable method both in longitudinal and transverse planes the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter.⁵

References

1. Gökçen E, Çaltekin İ, Albayrak L, Savrun A, Atik D, Vural S, et al. Assessment of Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy Adults in Turkey. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2021; 11(1): 85-90.
2. Kim DY, Kim SY, Hong DY, Sung BY, Lee S, Paik JH, et al. Comparison of ultrasonography and computed tomography for measuring optic nerve sheath diameter for the detection of elevated intracranial pressure. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 May;204:106609. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106609.
3. Ballantyne SA, O'Neill G, Hamilton R, Hollman AS. Observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults. *Eur J Ultrasound*. 2002 Oct;15(3):145-9. doi: 10.1016/s0929-8266(02)00036-8.
4. Bäuerle J, Lochner P, Kaps M, Nedelmann M. Intra- and interobserver reliability of sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in healthy adults. *J Neuroimaging*. 2012 Jan;22(1):42-5. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00546.x.
5. Cimilli Ozturk T, Demir H, Yorulmaz R, Ozdemir S, Isat G, Ecmel Onur O. Assessment of intra-interobserver reliability of the sonographic optic nerve sheath diameter measurement. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Aug;31(8):432-6. doi: 10.1016/j.kjms.2015.06.004.