

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 12

Sayı / Issue: 3

Eylül / September. 2022



Dergimizin değerli okuyucuları,

10 yılı aşkın süredir, 46 sayı ile düzenli olarak yayınlanan Sakarya Tıp Dergimiz, ulusal ve uluslararası tıp literatürüne katkıda bulunmaya devam ediyor.

Bu sayımızda 1 derleme, 25 orijinal araştırma ve 3 ilginç olgu sunumunu sizlerle paylaşıyoruz.

Derlemede ülkemizde Tüberküloz verilerine güncel bir bakış yaparken, araştırma makalelerimizde pandemi döneminde Tıp Fakültesi öğrencilerinin yaşadığı sorunları, kemoterapi alan hastaların psikolojik duygu durumlarını, Covid-19'un kalp üzerine etkilerini, kırıklarda direkt grafi ile bilgisayarlı tomografinin karşılaştırılmasını, akut kolesistitte ameliyat kararında kullanılacak biyobelirteçleri ele alıyoruz ve daha birçok ilginç makaleleri ilgiyle okuyacağımızı umuyoruz.

Başta hakemlerimiz ve yazarlarımız olmak üzere, emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Yusuf AYDEMİR
Baş editör

**EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ**

Prof. Dr. Oğuz KARABAY

BAŞ EDİTÖR

Prof. Dr. Yusuf AYDEMİR

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

Doç. Dr. Gamze GÜNEY ESKİLER

Doç. Dr. Selçuk YAYLACI

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

Prof. 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

Tel:0.264.295 54 54

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 Tekelioğlu	Sakarya
Ali Mert	İstanbul	Kazım Karaaslan	İstanbul
Ali Özer	Malatya	Leman Yel	USA
Ali Savaş Çilli	Sakarya	Mehmet Bülent Vatan	Sakarya
Ali Yıldırım	Sivas	Mehmet Emin Büyükokuroğlu	Sakarya
Alper Çelik	İstanbul	Mehmet Emin Özdoğan	Ankara
Alptekin Yasım	K.Maraş	Mehmet Güven	Sakarya
Arda Isık	Erzincan	Mehmet Halit Yılmaz	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 Özgönenel	USA	Metin Ingeç	Erzurum
Cem Akın	USA	Muhsin Akbaba	Adana
Cengiz Isık	Bolu	Murat Aral	K.Maraş
Davut Ceylan	Sakarya	Murat Elevli	İstanbul
Doğan Atılgan	Tokat	Mustafa Altındis	Sakarya
Elvan Şahin	Sakarya	Mustafa Çelik	K.Maraş
Erdal Uysal	Gaziantep	Mustafa Tarık Ağaç	Sakarya
Ersan Tatlı	Sakarya	Namık Özkan	Denizli
Ertan Ural	Kocaeli	Nihat Uluocak	Tokat
Eyüp Murat Yılmaz	Aydın	Oğuz Karabay	Sakarya
Fahrettin Yılmaz	İstanbul	Özlem Güneysel	İstanbul
Fatih Altıntoprak	Sakarya	Öznur Küçük	İstanbul
Fatih Meteroğlu	Diyarbakır	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 Cevrioğlu	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 Yıldız	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 Dalları ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yaz 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 olması gereklidir. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayının oranında 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 onun 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 kurumlarının 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 haklemeye gönderilir.

Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvuru; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksikleri 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) yazılarca imzalanmış), DergiPark sistemi üzerinden göndermelidir.

- 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 ilgisiz oldukları yazılarda bir çalışmaları yayınlanacaktır.
- SCI, SCIE, SCIF, ESCI veya A&HCI'de
- indekslenen dergilerde yayınlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayınlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre 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 belgelmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

Yazımın Hazırlanması

- Derleme türündeki bilimsel çalışmalar için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgusunu anlatan 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 basit 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 bilgili 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 gösterimlerde 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.

Yazımın 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 noktalamaya 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 yazısı 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 notlamlarlar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

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

Örnek:

- Yabancı dilde yayınlanan 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; Gökçöğ 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 olması ve şunları kapsamlıdır:

- 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 noktalamaya 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 the 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. Ahmet BAYDİN	Dr. Öğr. Üyesi Fatih YIĞMAN
Prof. Dr. Hayriye GONULLU	Dr. Öğr. Üyesi Selim ARPACIOĞLU
Prof. Dr. İlknur ERENLER	Dr. Öğr. Üyesi Sitar HEZER
Prof. Dr. Numan KONUK	Dr. Öğr. Üyesi Adem YÜKSEL
Prof. Dr. Sema SOYDAN	Dr. Öğr. Üyesi Erdal Yavuz
Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK	Dr. Öğr. Üyesi Levent ALBAYRAK
Prof. Dr. Gürses ŞAHİN	Dr. Öğr. Üyesi HARİKA TOPAL ÖNAL
Prof. Dr. Mustafa Tark AĞAÇ	Dr. Öğr. Üyesi Ümit KARAKAŞ
Doç. Dr. Enis DİKİCİER	Dr. Öğr. Üyesi Elif YILMAZ
Doç. Dr. Ebubekir GÜNDEŞ	Dr. Öğr. Üyesi Abidin KILINÇER
Doç. Dr. Bilgehan ÇATAL	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif Aydın -
Doç. Dr. Barış YILMAZ	Op. Dr. Ersan EROĞLU
Doç. Dr. Turgay ŞİMŞEK	Op. Dr. Mahmut TUNÇEZ
Doç. Dr. Muzaffer TEMUR	Op. Dr. Tolga ONAY
Doç. Dr. Kamil ŞAHİN	Op. Dr. Muammer BOZKURT
Doç. Dr. Serdar OLT	Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KOCAYİĞİT
Doç. Dr. Atilla ÖNMEZ	Dr. Öğr. Üyesi Özlem TEKİR
Doç. Dr. Kağan ÖZKUK	Uzm. Dr. Yusuf YAVUZ
Doç. Dr. Banu ORDAHAN	Uzm. Dr. Göksu Bozdereli BERİKOL
Doç. Dr. Ayşe Melda PAYASLIOĞLU	Uzm. Dr. Şerif Bora NAZLI
Doç. Dr. Mehmet Bülent VATAN	Uzm. Dr. Ekrem ERGENÇ
Doç. Dr. Adil BAYRAMOĞLU	Uzm. Dr. Abdurrahman ÖZDEMİR
Doç. Dr. Emre MAT	Uzm. Dr. Mehmet Tolga KIRIŞ
Doç. Dr. Gazi YILDIZ	Uzm. Dr. Attila BEŞTEMİR
Doç. Dr. Bahar İNKAYA	Uzm. Dr. Ayşe KELEŞ
Doç. Dr. Aynur GÖRMEZ	Uzm. Dr. Muhammed Bahaddin DURAK
Doç. Dr. Bahri GÖK	Uzm. Dr. Sümeyra YILDIRIM
Doç. Dr. Altuğ ÖSKEN	Uzm. Dr. Metin YALÇIN
Doç. Dr. Ömer Erkan YAPÇA	Uzm. Dr. Emre YILMAZ
Doç. Dr. Deniz KIZMAZOĞLU	
Doç. Dr. Hacı İbrahim ÇİMEN	

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (378-571)

- 378 **Çocuklarda Ön Fontanel Boyutları ve Kapanma Zamanının Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi**
Evaluation of Anterior Fontanelle Sizes and Closure Time in Children with Computed Tomography
Saliha Ciraci, Öner Özdemir
- 384 **Birinci Trimester Ultrasonografi Bulgularından İntrakranial Saydamlık Ölçümlerinin Persentile Göre Dağılımının İncelenmesi**
Determination the Distribution of Intracranial Translucency Which is One of the First Trimester Ultrasonography Findings According to Percentile
Gülşah Aynaoglu Yıldız, Hasan Süt
- 390 **Ayaktan Kemoterapi Alan Kanserli Hastaların Spiritüel İyilik Hali ve Psikolojik Dayanıklılık Düzeyi Arasındaki İlişki**
Relationship Between Spiritual Well-Being and Psychological Endurance Level in Cancer Patients Receiving Outpatient Chemotherapy
Nurşen Ölmez, Ezgi Karadağ
- 403 **Levels of Anxiety and Relationship of Anxiety with Coping Styles and Related Factors in Medical Students During COVID-19 Pandemic**
COVID-19 Pandemisi Sırasında Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Anksiyete Düzeyleri ve Anksiyetenin Başa Çıkma Stilleri ve İlgili Faktörler ile İlişkisi
Alperen Kılıç, Mehmet Buğrahan Gürcan, Zekeriya Kökrek
- 416 **Hipertansiyon Tanılı Covid-19 Hastalarında Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi**
Investigation of Biochemical Parameters in Covid-19 Patients with Hypertension
Deniz Çekiç, Ahmed Cihad Genç, Kubilay İşsever, İlhan Yıldırım, Didar Şenocak, Sümeyye Çekiç, Ahmed Bilal Genç, Hamad Dheir, Selçuk Yaylacı, Ali Tamer
- 422 **Long Term Effects of Mild Severity COVID-19 on Left Ventricular Functions**
Hafif Şiddette COVID-19'un Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerindeki Uzun Dönem Etkileri
Osman Bektaş, Ahmet Karagöz, Feyza Nur Topçu Yenerçay, Seçkin Dereli, Celali Kurt, Yasemin Kaya
- 430 **Toplum Ruh Sağlığı Merkezinden Takipli Bakımında veya Aileleriyle Birlikte Yaşayan Psikoz Hastalarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**
Comparison of The Clinical Features of Patients With Psychosis Living in A Nursing Home or with Their Families, Followed by The Community Mental Health Centers
Batuhan Ayık, Hatice Kaya, Rümeyza Tasdelen, Alper Alnak, Muhammet Raşit Aydın
- 438 **Covid-19 Pandemisi Öncesi ve Pandemi Döneminde Endometrium Kanseri Vakalarının Karşılaştırılması: Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Örneği**
Comparison of Endometrial Cancer Cases Before and During the Covid -19 Pandemic: An Example of a Training and Research Hospital
Osman Köse, Orhan Ünal, Elif Köse, Koray Gök, Mehmet Suhha Bostancı, Selçuk Özden
- 444 **Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Ergenlerin ve Annelerinin Obsesif İnançları ve Çıkarımsal Karmaşaları Arasındaki İlişki**
Relationship Between Obsessive Beliefs and Inferential Confusion of Adolescent with Obsessive Compulsive Disorder and their Mothers
Eşengül Ekici, Hesna Gül, Mustafa Dinçer, Kadir Özdel, M. Ayhan Cöngöçlü
- 453 **Çocuk Resimlerinin Cinsel Gelişim Açısından İncelenmesi**
Examining Child Paintings in Terms of Sexual Development
Ayşe Alptekin, Aysegül Sarıkaya, Alper Yusuf Köroğlu
- 462 **Üst Gastrointestinal Endoskopilerinde Tespit Edilen Poliplerin Özelliklerinin Histopatolojik Tipleri ile İlişkileri**
Relationship Between The Characteristics of Polyps Detected in Upper Gastrointestinal Endoscopies and Their Histopathological Types
Recayı Çapoğlu, Emre Gönüllü, Zülfi Bayhan, Hakan Demir, Merve Yiğit, Umur Aka, Emre Sabuncu
- 468 **De Quervain Tenosinovitinde Endoskopik Yardımlı Tek Portal Birinci Ekstansör Kompartment Gevşetme: Endoskopik De Quervain Cerrahisi**
Endoscopic Assisted Single Portal First Extensor Compartment Release in De Quervain Tenosynovitis: Endoscopic De Quervain Surgery
Kaya Turan
- 474 **Çocuklarda Diffüz İntrensek Pontin Gliomu: Tek Merkez Deneyimi**
Diffuse Intrinsic Pontine Glioma in Children: A Single Center Experience
İbrahim Kartal, Ayhan Dağdemir, Oğuz Salih Dinçer, Şükriye Bilge Gürsel, Meltem Ceyhan Bilgici
- 482 **Does Computed Tomography Provide an Advantage over X-ray in the Treatment of Intertrochanteric Fractures?**
Bilgisayarlı Tomografi İntertrokanterik Kırık Tedavisinde X-ray'e Göre Avantaj Sağlar mı?
Murat Kaya, Hayati Kart, Fevzi Sağlam, Özgür Baysal, Shikhalı Isgandarlı, Omer Buyukyopcu
- 489 **Akut Kolesistitte Kolesistektomi veya Kolesistostomi Yapılması Gerekecek Hastaların Ayırt Edilmesinde Biyolojik İndeksler Kullanılabilir mi?**
May Biological Indices Be Used to Differentiate Patients Who Will Require Cholecystectomy or Cholecystostomy in Acute Cholecystitis?
Emre Gönüllü, İ. Furkan Küçük, Zülfi Bayhan, Tarık Hamantepe, Recayı Çapoğlu
- 496 **Yıllık 300 milyon Hasta Muayenesi; Türkiye'de 2. ve 3. Basamak Kamu Sağlık Tesisleri Acil Servis ve Poliklinik Hizmetlerinin Değerlendirilmesi**
300 million Patient Examinations per year; Evaluation of Emergency and Polyclinic Services of 2nd and 3rd Stage Public Health Facilities in Türkiye
Atilla Beştemir, Hakan Aydın
- 503 **Biparametric Prostate MRI Shows Similar Diagnostic Accuracy Rates for Prostate Cancer Detection with Multiparametric MRI**
Biparametrik Prostat MRG, Multiparametrik MRG ile Prostat Kanseri Tespiti İçin Benzer Tanısal Doğruluk Oranları Gösterir
Aysegül Gormez, Osman Melih Topcuoğlu, Faruk Yencilek
- 510 **Factors Affecting Early Morbidity and Mortality in Patients with Complete Cytoreduction for Peritoneal Carcinomatosis**
Peritoneal Karsinomatoz için Komplet Sitoreduksiyon Yapılan Hastalarda Erken Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler
Yiğit Mehmet Özgün, Volkan Oter, Muhammet Kadri Colakoglu, Erol Piskin, Osman Aydın, Erdal Birol Bostancı

- 518 **Phenolization vs SILaC Laser: Which is More Successful in the Treatment of Pilonidal Sinus Disease?**
Fenolizasyon ve SILaC Laser: Pilonidal Sinüs Hastalığının Tedavisinde Hangisi Daha Başarılı?
Mustafa Yener Uzunoglu, Omer Yalkin
- 527 **Relationship Between Subclinical Hyperthyroidism and Ventricular Repolarization Markers**
Subklinik Hipertiroidizm ile Ventriküler Repolarizasyon Belirteçleri Arasındaki İlişki
Emre Yılmaz, Kadem Arslan, Ercan Aydın
- 536 **Seminal Vesicle Cyst with or without Unilateral Renal Agenesis: Diagnosis and Treatment Options**
Tek Taraflı Renal Agenezili veya Agenezisiz Seminal Vezikül Kisti: Tanı ve Tedavi Seçenekleri
Anil Erdik, Yavuz Tarık Atik, Deniz Gül, Hacı İbrahim Cimen, Osman Köse
- 544 **The Relationship of Mitral Anular Calcification with Mortality and Myocardial Injury in COVID-19 Patients**
COVID-19 Hastalarında Mitral Anülere Kalsifikasyonun Mortalite ve Miyokard Hasarı ile İlişkisi
Savaş Özer, Eser Bulut, Ercan Aydın, Dilek Cahide Haznedar Kırcı, Ali Gökhan Özyıldız, Mustafa Peker, Oğuzhan Ekrem Turan
- 552 **COVID-19 Pandemisi Sırasında Anti Romatizmal İlaçlara Halkın İlgisi: Türkiye'deki Google Trends Analizi, Kesitsel Çalışma**
Public Interest in Anti-rheumatic Drugs During the COVID-19 Pandemic: Google Trends Analysis in Turkey, Cross-sectional Study
Hidayet Yücesoy Ayhan, Ebru Atmaca Aydın, Fatih Karaarslan
- 560 **Investigation of Anti-Inflammatory Activity of Hydroxyzine Hydrochloride in Macrophage Cells**
Hidroksizin Hidroklorürün Makrofaj Hücrelerinde Anti-inflamatuar Aktivitesinin Araştırılması
Derya Yetkin
- 566 **Stomach Polyps; 264 Retrospective Analysis of Upper Gastrointestinal System Endoscopy**
Mide Polipleri; 264 Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Retrospektif Analizi
Himmet Durgut, Yusuf Yavuz

OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (572-585)

- 572 **Moksifloksasine Bağlı Anafilaksi Sonrası Bigemine Ventriküler Ekstrasistol Gelişen Olgu**
A Case Developing Bigemina Ventricular Extrasystole After Moxifloxacin-Induced Anaphylaxis
Burak Hasgöl, Halil İbrahim Akdoğan, Serhat Karaman, Arif İsmet Çatak
- 577 **High-Grade Serous Carcinoma Arising in Postmenopausal Ovarian Endometrioma: A Rare Case**
Postmenopozal Ovarian Endometrioma Kaynaklı Yüksek Dereceli Over Seröz Karsinomu: Nadir Bir Olgu
Esra Keles, Canan Kabaca, Burak Giray
- 581 **Acil Serviste Psödoanevrizma Yönetimi: Olgu Sunumu**
Pseudoaneurysm Management In The Emergency Department: A Case Report
Nuray Aslan, Gürkan Danişan, Veli Emre Türkmen, Şebnem Kılıç, Necip Gökhan Güner, Yusuf Yürümez

DERLEME / REVIEW (586-595)

- 586 **Tüberkülozda Ülkemiz Verilerine Güncel Bir Bakış**
An Up-To-Date Overview of Our Country's Data on Tuberculosis
Ahmet Aktaş, Yaşar Nakipoğlu, Dilek Şatana

Çocuklarda Ön Fontanel Boyutları ve Kapanma Zamanının Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Anterior Fontanelle Sizes and Closure Time in Children with Computed Tomography

Saliha Ciraci¹, Öner Özdemir²

¹ Pediatric Radiology, Department of Radiology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey,

² Pediatric Allergy/Immunology, Department of Pediatrics, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Saliha Ciraci

Department of Radiology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

T: +90 506 367 24 36

E-mail : atasaliha@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.07.2022

Kabul Tarihi / Accepte: 02.09.2022

Orcid :

Saliha Ciraci <https://orcid.org/0000-0002-3680-9368>

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):378-383) DOI: 10.31832/smj.1145060

Öz

Amaç	Bu çalışmada 0-24 ay arası çocuklarda ön fontanel (ÖF) kapanma zamanı ve boyutlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın ikincil amacı ise ÖF boyutu ve subaraknoid mesafe genişliği arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.
Yöntem ve Gereçler	Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmada Ocak 2020 ve Ekim 2021 tarihleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT) çekilen olguların görüntüleri değerlendirildi. 3D BT görüntüleri üzerinde ön fontanel kapanması (ÖFK) değerlendirildi ve açık olanlarda ÖF alanı ölçüldü. Aksiyal BT görüntülerde subaraknoid mesafe ölçümleri gerçekleştirildi.
Bulgular	BT çekilen 602 çocuk çalışmaya dahil edildi. 0-24 ay arasında her aylık yaş grubunda 23-25 olgu mevcuttu. K/E oranı 284/317 idi. Radyolojik olarak 0-6 ay arası, klinik olarak 0-2 ay arası ÖFK izlenmedi. Klinik ÖFK 3. ayda başlayıp 13. ayda %66'ya 15. ayda %90'ın üzerine, radyolojik ÖFK ise 7. ayda başlayıp, 16. ayda %65'e ve 24. ayda %84'e ulaşmıştır. Ortalama ÖF alanı doğumdan 2. aya kadar artmış, 3-9 aylarda azalan dalgalı bir seyir göstermiş ve 9. aydan 2 yaşa kadar ise giderek azalmıştır. ÖF alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasında zayıf ilişki saptandı (r:0,256, p<0,01).
Sonuç	Bu çalışma ile aylık yaş gruplarında ÖF kapanma oranları ve ortalama ÖF alanı normal değerleri belirlendi. Klinik ölçütler göz önüne alınarak belirlediğimiz bu değerler referans olarak kullanılabilir. Bunun yanında ÖF alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasında zayıf ilişki olduğunu gösterdik.
Anahtar Kelimeler	Bilgisayarlı tomografi; çocuk; ön fontanel; subaraknoid boşluk

Abstract

Introduction	In this study, we aimed to evaluate anterior fontanelle (AF) dimensions and closure time in children aged 0-24 months. The secondary aim of this study is to investigate the relationship between AF area and subarachnoid space width.
Materials and Methods	In this descriptive research, computed tomography (CT) scans of patients between January 2020 and September 2021 were evaluated. On 3D CT images, anterior fontanelle closure (AFC) was detected and the dimensions were measured in those with open AF. Subarachnoid distance measurements were performed on axial CT images.
Results	Six hundred two children who underwent CT were included in the study. There were 23-25 cases in each monthly age group between 0-24 months. The F/E ratio was 284/317. AFC was not observed between 0-6 months radiologically and 0-2 months clinically. Clinical AFC started at age 3 months and reached 66% at age 13 months, and over 90% at age 15 months, and radiological AFC started at age 7 months and reached 65% at age 16 months and 84% at age 24 months. The mean AF area increased from birth to age 2 months, showed a decreasing fluctuating course at age 3-9 months, and gradually decreased from age 9 months to 2 years. There was a weak relationship between AF area and subarachnoid space width (r:0.256, p<0.01).
Conclusion	In this study, AFC rates and normal values of average AF area were determined in monthly age groups. These values can be used as reference since we have determined them by considering clinical criteria. In addition, we showed that there is a weak relationship between AF area and subarachnoid space width.
Keywords	Anterior fontanelle; child; computed tomography; subarachnoid space

GİRİŞ

Bebeklerde doğumda, kafatası kemiklerinin açılı henüz oluşmadığından fontanel adı verilen membranöz boşluklar bulunur. En büyük ve sistematik olarak palpe edilen ön fontanel (ÖF) elmas şeklindedir.¹ Boyutları ve kapanması fizik muayene ile değerlendirilmektedir.² Ortalama ön-arka çapı 1.5-2.5 cm'dir. Kapanması, doğum sonrası 3. ayda başlar. Boyutu genellikle kranial gelişimin ve kemik olgunlaşmasının bir göstergesi olarak kabul edilir.^{1,3}

Ön fontanel boyutunda artış, kafa içi basınç yüksekliği, osteogenezis imperfekta, akondroplazi, hipotiroidizm veya diğer iskelet sistemi anomalilerini, azalma ise kraniyosinnoz, hipertiroidizm ve mikrosefaliyi yansıtabilir.^{3,4} Genişliği fizik muayene ile kafa derisinin altında palpasyonla eşkenar dörtgen şeklinde belirlenerek değerlendirilmektedir. Ancak ön fontanelin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerde ölçümü fizik muayeneye kıyasla daha objektif bulgular sağlar.^{5,6}

Toplumumuzda ön fontanel kapanması (ÖFK) veya ÖF boyutuna yönelik araştırmalar fontanel açıklığının fizik muayene ile değerlendirildiği süt çocuğu (infant) popülasyonunu içermekte olup, radyografik verilerin dahil edildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.⁷ Bu çalışma ile, aylık yaş gruplarında ÖFK sıklığı ve ÖF yüzey alanı değerlerinin geniş bir infant grubunda BT ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Benign eksternal hidrosefalide (BEH) baş çevresi artışı ile birlikte subaraknoid boşluklarda özellikle frontal düzeyde genişleme görülür.⁸⁻¹⁰ Daha az sayıda çalışmada ise ÖF dolgunluğu, kafa venlerinde genişleme ve frontal çıkıntı gibi bulgular bildirilmiştir.⁹ Bu çalışma ile ÖF alanı ve subaraknoid mesafe genişliği arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının araştırılması da amaçlanmıştır. Literatürde bu konuda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın birincil amacı matür infantlarda kafa BT ile aylık yaş gruplarında ÖFK sıklığı ve ortalama ÖF yüzey

alanı normal değerlerinin belirlenmesidir. Çalışmamızın ikincil amacı ise ÖF alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Etik hususlar, hastalar ve çalışma tasarımı

Bu retrospektif çalışma, Sakarya Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay tarihi/numarası:30.11.2021/83292-509). Ocak 2020 ve Ekim 2021 tarihleri arasında hafif kafa travması nedeniyle BT çekilmiş olguların görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Glaskow Koma Skalası 13-15 arasında değişen, hastanede yatışı 48 saatten kısa süren ve 20 dakikadan kısa bilinç değişikliğinin eşlik edebildiği travmalar hafif kafa travması olarak tanımlanmıştır.¹¹ Travma sonucunda kafatası kırığı ya da intrakraniyal kanama saptanan olgular, kraniosinotuz, hidrosefali, tümör, konjenital malformasyon ve benzeri diğer patolojiler saptanan olgular ve prematür doğum öyküsü bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Görüntüleme prosedürleri ve verilerin analizi

16 MDBT cihazı (Tohsiba Alexion, Otowara, Japan) kullanılarak görüntülenen hastaların 5 mm aralıklarla taranan beyin BT incelemeleri değerlendirildi.

3D BT görüntüleri üzerinde fontanelin açık olup olmadığı belirlendi. Açık olanlarda fontanelin ön-arka ve transvers boyutları ölçülerek fontanel alanı hesaplandı. Fontanel alanı ön-arka ve transvers boyutların çarpımının 2'ye bölünmesi ile bulundu.²

Radyolojik ÖFK sıklığını klinik tekniklerle kıyaslamak için dijital palpasyon olarak da tanımlanan Pindrik yöntemi kullanıldı. Orta parmak distal ucunun yüzey alanı olan 114 mm² eşik değer olarak alındı ve BT ölçümlerinde bu değer altında fontanel alanına sahip olan olgular klinik ÖFK olarak kabul edildi.¹²

Subaraknoid mesafe ölçümleri aksiyal BT görüntülerde gerçekleştirildi. Bir girusun tepesinden kafatası iç tabaka-

sına kadar subaraknoid boşluğun en geniş olduğu yerden kraniokortikal mesafe ölçümleri alındı.¹⁰

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS version 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler ortalama ve standart deviasyon (SD), kategorik değerler frekans ve yüzde olarak verildi.

Her aylık yaş grubunda radyolojik ve klinik ÖFK gerçekleşen olgu sayısı ve ÖF yüzey alanı ortalama değerleri hesaplandı.

Subaraknoid mesafe genişlikleri ve fontanel yüzey alanı ortalama değerlerinin 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 ve 20-24 aylık yaş gruplarında dağılımı hesaplandı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Fontanel alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasındaki ilişki tüm olgularda ve 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 ve 20-24 aylık yaş gruplarında Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

p <0.05 değeri istatistiksel eşik olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hafif kafa travması nedeniyle BT çekilen 602 olgu çalışmaya dahil edildi. 0-24 ay arasında her aylık yaş grubunda 23-25 olgu mevcuttu. K/E oranı 284/317 idi.

Her ay grubunda radyolojik ve klinik ÖFK gerçekleşen olgu sayısı/yüzdesi ve ortalama ÖF yüzey alanı dağılımı tablo halinde gösterildi (Tablo 1).

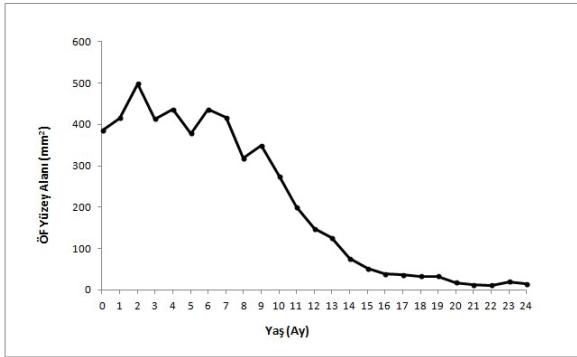
Radyolojik olarak 0-6 ay arası, klinik olarak 0-2 ay arası ÖFK izlenmedi. Klinik ÖFK 3. ayda başlayıp 13. ayda %66'ya, 15. ayda %90'ın üzerine, radyolojik ÖFK ise 7. ayda başlayıp 16. ayda %65'e ve 24. ayda %84'e ulaşmıştı.

Tablo 1. Klinik ve radyolojik ÖFK sıklığı ve ortalama ÖF alanlarının dağılımı

Yaş (ay)	N	Klinik ÖFK sıklığı (%)	Radyolojik ÖFK sıklığı (%)	Ortalama ÖF alanı (SD) (mm ²)
0	23	0 (0)	0 (0)	384,89 (173,09)
1	24	0 (0)	0 (0)	415,53 (179,84)
2	25	0 (0)	0 (0)	477,03 (231,61)
3	25	1 (4)	0 (0)	413,33 (239,62)
4	23	1 (4,23)	0 (0)	437,13 (174,51)
5	25	2 (8)	0 (0)	378,65 (222,25)
6	23	2 (8,69)	0 (0)	435,81 (236,61)
7	25	3 (12)	2 (8)	416,63 (369,57)
8	25	6 (24)	4 (16)	318 (258,27)
9	23	6 (26,08)	3 (13,04)	349,34 (294,50)
10	24	8 (33,33)	5 (20,83)	275,51 (248,46)
11	25	9 (36)	5 (20)	200,64 (153,84)
12	25	11 (44)	6 (24)	147,66 (146,05)
13	24	16 (66,66)	5 (20,83)	126,45 (137,84)
14	24	18 (75)	11 (45,83)	75,67(126,10)
15	24	22 (91)	12 (50)	50,93 (91,62)
16	23	22 (95,65)	15 (65,21)	38,44 (80,41)
17	23	22 (95,65)	15 (65,21)	35,97 (94,30)
18	25	23 (92)	17 (68)	32,98(68,11)
19	23	22 (95,65)	16 (69,56)	32,87 (81,26)
20	24	23 (95,83)	18 (75)	17,74 (38,61)
21	24	23 (95,83)	19 (79,1)	12,84 (40,21)
22	24	23 (95,83)	19 (79,1)	11,35 (31,67)
23	24	22 (91,66)	20 (83,3)	19,73 (59,44)
24	25	24 (96)	21 (84)	14,39 (38,54)

* ÖFK: Ön fontanel kapanması, ÖF: Ön fontanel, SD: Standart deviasyon, N:Hasta sayısı

ÖF alanı ortalama değerlerinin aylara göre dağılımı şekil halinde gösterildi (Şekil 1). Ortalama ÖF alanı doğumdan 2. aya kadar artmış, 3-9 aylarda azalan dalgalı bir seyir göstermiş ve 9. aydan 2 yaşa kadar ise giderek azalmıştır. Spearman korelasyon testi ile 0-24 ay arası olgularda ÖF alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasında zayıf derecede ilişki saptandı (r:0,256, p<0,01).



Şekil 1. 0-24 aylarda ortalama ön fontanel alanı.

Ortalama subaraknoid mesafe genişliği ve fontanel yüzey alanı dağılımı 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 ve 20-24 aylık yaş gruplarında tablo halinde gösterildi (Tablo 2). Ön fontanel alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasında yaş grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ilişki saptanmadı. Spearman korelasyon testi ile her grup için hesaplanan r ve p değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Ortalama subaraknoid mesafe genişliği ve ortalama fontanel yüzey alanının katılımcıların yaş gruplarına göre korelasyonel incelenmesi

Yaş (ay)	N	Subaraknoid mesafe genişliği (SD) (mm)	Fontanel yüzey alanı dağılımı (SD) (mm ²)	r	P
0-4	120	4,41 (1,83)	426,15 (201,92)	0,039	0,673
5-9	121	4,44 (2,22)	374,84 (265,05)	0,194	0,032
10-14	122	3,97 (1,64)	165,01 (178,96)	0,128	0,163
15-19	118	3,56 (2,02)	38,34 (82,17)	0,041	0,659
20-24	121	3,3 (1,74)	15,20 (42,09)	0,038	0,679

* r: Spearman korelasyon katsayısı, SD: Standart deviasyon, N:Hasta sayısı

TARTIŞMA

Bebeklerde anormal fontanel ciddi problemlere işaret edebileceğinden fontanel değerlendirmesi rutin fizik muayenenin bir parçasıdır. Anormal fontanel saptanan olgularda görüntüleme ventrikül boyutları ve subaraknoid mesafe genişliklerinin değerlendirilmesi, yer kaplayıcı lezyonlar ve diğer birçok patolojinin dışlanmasında ultrasonografi (US), BT ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılabilir. Ancak BT'nin radyasyon maruziyeti, MR'ın ise

maliyeti ve sedasyon gerektirmesi gibi dezavantajları olduğundan fontaneli açık olgularda US tercih edilmektedir.^{3,9} Transfontanel US nedeniyle radyolojiye yönlendirilen hastaların önemli bir kısmını fontanel anormallikleri teşkil eder. Normal dağılımın bilinmesi, anormal fontanelin saptanması ve buna sebep olabilecek patolojilerin dışlanması amacıyla hastanın görüntülemeye yönlendirilmesi açısından önemlidir.

Bebeklerde ÖF boyutlarını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda fontanel açıklığı fizik muayene ile değerlendirilmiş ve fontanel boyutları Popich ve Smith'in tariflediği yöntemle ön-arka ve transvers boyutlarının toplamının 2'ye bölünmesi ile hesaplanmıştır.¹³ Az sayıda çalışmada ise fontanel boyutları alan olarak verilmiştir. Bu çalışmaların ortak sonucu fontanel boyutlarının 0-2 aylar arasında artarak 2. ayda en yüksek değere ulaştığı ve sonrasında ise giderek azaldığıdır.^{2,5,7,14,15} Çalışmamızda da benzer dağılım mevcuttur.

ÖF alanını ilk olarak yenidoğanlarda Davies ölçmüş ve matür infantlarda $220,2 \pm 28,6 \text{ mm}^2$ bulmuştur.¹⁶ Pedroso ve ark. ilk 1 yaştaki bebeklerde fontanel alanını FM ile değerlendirmiş ve ortalama ÖF alanını yenidoğanlarda $1,77 \pm 0,99 \text{ cm}^2$, 2. ayda ise $2,5\text{-}3 \text{ cm}^2$ arası bulmuştur.² BT ile yaptığımız bu çalışmada ortalama ÖF alanını 0. ayda $384,89 \pm 173,09 \text{ mm}^2$, 2. ayda $477,03 \pm 231,61 \text{ mm}^2$ bulduk. FM ile yapılan çalışmalara göre daha yüksek değerler elde ettik.

Pindrik ve ark. ÖF boyutlarını 0-24 ay grubunda BT ile değerlendirmiş ve ÖF alanını 0. ayda $769,3 \text{ mm}^2$ ($216,0\text{-}1651,9$), 2. ayda $1022,2 \text{ mm}^2$ ($143,8\text{-}1324,4$) ortanca (min-max) değerleri ile belirtmişlerdir.⁶ Bu çalışmanın çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan temel farkı ortanca değerlerin verilmiş olmasıdır. Ayrıca bu çalışma travma, baş ağrısı, nöbet gibi değişik etiyolojide hasta grubundan oluşmakta iken çalışmamız hafif kafa travması nedeniyle BT çekilen ve kırık/kanama tespit edilmeyen sağlıklı popülasyona yakın olgulardan oluşmaktaydı. Ayrıca ırk fark-

lılığını da göz önünde bulundurmamak gerekmektedir.

Toplumumuzda yapılan ÖF boyutlarının alan olarak belirtildiği çalışma mevcut değildi. Boran P. ve ark. 321 sağlıklı term bebeğin ele alındığı çalışmada doğumdan 24 aya kadar olgularda ÖF boyutlarını Popich yöntemi ile belirlemiş ve yüzdelik çizelgeler oluşturmuştur. Bu çalışmada ortalama fontanel kapanma süresini 9.7 ± 5.0 ay olarak belirtmişlerdir.⁷ Çalışmamızda klinik ÖFK 3. ayda başlayıp 13. ayda %66'ya 24. ayda ise %96'ya ulaşmıştır.

Çalışmamızda klinik ÖFK 3. ayda başlarken, radyolojik ÖFK 7. ayda başlamıştı ve her ay grubunda klinik kapanma radyolojik kapanmaya göre daha yüksekti. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer şekilde radyolojik ve klinik kapanma farklı idi ve toplumlar arasında aylara göre kapanma oranları arasında da anlamlı farklılıklar mevcuttu.¹² Bizim belirttiğimiz sonuçlar klinisyenlere toplumumuzdaki klinik ve radyolojik ÖFK dağılımını göstermesi açısından önemlidir.

Bu çalışmanın diğer bir amacı ise fontanel alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi idi. Literatürde bu konuda herhangi bir çalışma mevcut değildi. Subaraknoid boşlukların genişlemesi çoğunlukla makrosefalinin önemli bir nedeni olan BEH'de görülmektedir. BEH'li bebeklerin çoğunlukla gevşek fontanelle sahip olduğu bilinmekle birlikte, bazı araştırmacılar ÖF dolgunluğu, frontal çıkıntı gibi bulgular belirtmiştir.⁸⁻¹⁰ Geniş bir hasta grubu ile yaptığımız bu çalışmada ÖF alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasında zayıf ilişki mevcuttu. Ancak yaş grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ön fontanel alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasında ilişki saptanmadı. Bunun sebebi alt gruplara ayrıldığı zaman hasta sayısının azalması olabilir.

Geniş ÖF ya da ÖF kapanmasında gecikme birçok hastalık ile ilişkili olabileceği gibi normal varyasyon olarak da görülebilir. Akondroplazi, konjenital hipotiroidizm, Down sendromu, raşitizm ve artmış kafa içi basıncı en yaygın

görülen patolojilerdendir.^{3,17} Çalışmamızda ÖF alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasında zayıf ilişki saptandı. Bu bulgu, ÖF genişlemesine ya da kapanmasındaki gecikmeye sebep olan durumlardan biri olarak subaraknoid mesafe genişlemesinin yani BEH'in de göz önünde bulundurulabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın birkaç sınırlaması mevcuttur. Hafif kafa travması nedeniyle başvuran normal BT bulguları olan hastalardan oluşan retrospektif bir çalışma olması ilk limitasyonudur. Çalışma grubu bu özellikleri ile sağlıklı çocuk popülasyona benzer olarak düşünülmüştür. BT ile alınan radyasyon maruziyeti göz önüne alındığında, radyografik verileri içeren bu çalışmanın normal popülasyon ile tasarlanması mümkün değildi. Çalışmanın diğer bir limitasyonu ise yüzey alanı ölçüm yöntemidir. ÖF dörtgen şeklinde varsayılarak ön-arka ve transvers boyutlarının çarpımının ikiye bölünmesiyle alan hesaplandığından, gerçek yüzey alanını yaklaşık olarak yansıtmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak; bu çalışma ile, aylık yaş gruplarında ÖF kapanma oranlarını ve ÖF yüzey alanı ortalama değerlerini belirledik. Bunun yanında ÖF alanı ile subaraknoid mesafe genişliği arasında zayıf ilişki olduğunu da gösterdik. Çalışmamızda BT ile elde edilmiş objektif radyografik veriler sağlanmasının yanı sıra, bu verilerin klinik ölçütlere uyarlanmasıyla referans olarak kullanılacak klinik değerler de belirtilmiştir.

Finansal Kaynak

Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Amiel-Tison C, Gosselin J, Infante-Rivard C. Head growth and cranial assessment at Neurological examination in infancy. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:643-648.
2. Fleming Salvador Pedrosa FS, Rotta N, Quintal A, Giordani G. Evolution of anterior fontanel size in normal infants in the first year of life. *J Child Neurol.* 2008;23:1419-1423.
3. Kiesler J, Ricer R. The abnormal fontanel. *Am Fam Physician.* 2003;67:2547-2552.
4. Duc G, Largo RH. Anterior fontanel: size and closure in term and preterm infants. *Pediatrics.* 1986;78:904-908.
5. Noorizadeh N, Kazemi K, Grebe R, Helfroush MS, Wallois F. Evaluation of anterior fontanel size and area in the newborn using CT images. *J Intell Fuzzy Syst.* 2015;29:443-450.
6. Pindrik J, Ye X, Ji BG, Pendleton C, Ahn ES. Anterior fontanelle closure and size in full-term children based on head computed tomography. *Clin Pediatr.* 2014;53:1149-1157.
7. Boran P, Oğuz F, Furman A, Sakarya S. Evaluation of fontanel size variation and closure time in children followed up from birth to 24 months. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;22:323-329.
8. Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K. Benign external hydrocephalus: a review, with emphasis on management. *Neurosurg Rev.* 2011;34:417-432.
9. Khosroshahi N, Nikkhah A. Benign Enlargement of Subarachnoid Space in Infancy: "A Review with Emphasis on Diagnostic Work-Up". *Iran J Child Neurol.* 2018;12:7-15.
10. Tucker J, Choudhary AK, Piatt J. Macrocephaly in infancy: benign enlargement of the subarachnoid spaces and subdural collections. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18:16-20.
11. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA. Disability caused by minor head injury. *Neurosurgery* 1981; 9: 221-228.
12. Kirkpatrick J, Bowie S, Mirjalili SA. Closure of the anterior and posterior fontanelle in the New Zealand population: A computed tomography study. *J Paediatr Child Health.* 2019;55:588-593.
13. Popich GA, Smith DW. Fontanels: range of normal size. *J Pediatr.* 1972;80:749-752
14. Esmaili M, Esmaili M, Sharbaf FG, Bokharai S. Fontanel Size from Birth to 24 Months of Age in Iranian Children. *Iran J Child Neurol.* 2015;9:15-23.
15. Omotade OO, Kayode CM, Adeyemo AA. Anterior fontanelle size in Nigerian children. *Ann Trop Paediatr.* 1995;15:89-91.
16. Davies DP, Ansari BM, Cooke TJ. Anterior fontanelle size in the neonate. *Arch Dis Child.* 1975;50: 81-83.
17. Rothman SM, Lee BC. What bulges under a bulging fontanel? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:100-101.

Birinci Trimester Ultrasonografi Bulgularından İntrakranial Saydamlık Ölçümlerinin Persentile Göre Dağılımının İncelenmesi

Determination the Distribution of Intracranial Translucency Which is One of the First Trimester Ultrasonography Findings According to Percentile

Gülşah Aynaoğlu Yıldız, Hasan Süt

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gülşah Aynaoğlu Yıldız

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

T: +90 532 481 19 08 E-mail : gulsahayna@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.06.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 15.08.2022

Orcid :

Gülşah Aynaoğlu Yıldız <https://orcid.org/0000-0002-3283-7783>

Hasan Süt <https://orcid.org/0000-0003-0982-3356>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 12(3):384-389) DOI: 10.31832/smj.1138119

Öz

Amaç Birinci trimester ultrasonografi bulgularından intrakranial saydamlık ölçümlerinin persentile göre dağılımını incelemek.

Yöntem ve Gereçler Çalışmamız retrospektif olarak Ocak 2022 - Nisan 2022 tarihleri arasında Tıp Fakültesi Perinatoloji polikliniğinde 535 hastanın verileri değerlendirilerek yapılmıştır. Gestasyonel yaş (GA), son adet tarihinin ilk gününden itibaren hesaplandı ve baş-popo uzunluğu (CRL) ölçülerek doğrulandı. CRL ölçümleri 45-84 mm arasında olan tekil gebelikler çalışmaya dahil edildi. Yapısal veya kromozom anomalisi olan, NT ≥ 3 mm olan, ultrasonografide spina bifida saptanan veya intrauterin ex fetüs saptanan gebelikler çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular 535 gebe hasta değerlendirilmiş, 15 ikiz gebelik, yapısal veya kromozomal anomalili fetüsler (dördü kistik higroma, ikisi down sendromlu, ikisi ensefalosel ve biri vertebral anomalili), intrauterin ex fetüs (n=2), NT ölçümleri ≥ 3 mm olan (n=5) toplam 31 gebe çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 504 gebe, CRL ölçümleri 45-54 mm, 55-64 mm, 65-74 mm ve 75-84 mm olacak şekilde gruplandırılarak; IT ve BPD'nin 5., 50. ve 95. persentil değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca IT ve BPD'nin 5., 50. ve 95. persentil değerleri, gebelik haftaları 11-11 hafta 6 gün, 12-12 hafta 6 gün, 13-13 hafta 6 gün ve 14-14 hafta 2 gün olarak gruplandırılarak hesaplanmıştır.

Sonuç Mevcut popülasyonda açık spina bifida, anöploidi ve yapısal kraniyal anomalilerin taranmasında, 11-14 haftalar arasında BPD ve IT için belirlenen <5 ve >95 persentil değerlerini ortaya koyduk.

Anahtar Kelimeler biparietal çap; intrakranial saydamlık; nöral tüp defekti

Abstract

Introduction We aimed to evaluate the distribution of intracranial translucency measurements during first trimester according to percentile.

Materials and Methods This retrospective study was conducted in Medical Faculty hospital between January-April 2022 by evaluating the 535 patients. Singleton pregnant women who applied to for the first-trimester scan between 11-14th GA within this time interval were included in and pregnancies with the structural or chromosomal anomalies, NT ≥ 3 mm, spina bifida detected in direct examination of the fetal spine, or in-utero ex fetuses were excluded from the study.

Results 535 pregnant women were analyzed. Fifteen women who had twin pregnancies, fetuses with structural or chromosomal anomalies (four with cystic hygroma, two with down syndrome, two with encephalocele, and one with vertebral anomaly), intrauterin ex fetuses (n=2), whose NT ≥ 3 mm (n=5) were excluded from the study. The remaining 504 pregnant women were grouped as CRL= 45-54 mm, 55-64 mm, 65-74 mm and 75-84 mm; the 5th, 50th and 95th percentiles of IT and BPD were calculated. The 5th, 50th and 95th percentile values of IT and BPD were calculated by grouping the GA as 11-11 weeks 6 days, 12-12 weeks 6 days, 13-13 weeks 6 days and 14-14 weeks 2 days.

Conclusion We revealed <5 th and >95 th percentiles for BPD and IT between 11-14 weeks of gestation, for screening aneuploidy and cranial anomalies.

Keywords biparietal diameter; intracranial translucency; spina bifida

GİRİŞ

Nöral Tüp Defekti (NTD), santral sinir sisteminin en sık görülen anomalisidir. Spina Bifida bu anomalilerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır¹. Çoğu açık spina bifida vakası, α -fetoprotein serum taraması, omurların doğrudan ultrason muayenesi ve ikinci trimesterde limon işareti veya muz işareti gibi dolaylı kraniyal bulgular ile tespit edilebilir². Erken teşhis, ebeveynler için gebeliğin terminasyonu veya in-utero cerrahi olarak kapatılması açısından çok önemlidir³. Bu nedenle ilk trimesterde rutin ultrason muayenesi yaygın hale gelmektedir. Son dönemdeki çalışmalar, 11-14. haftalarda yapılan ultrasonografik taramanın, anöploidilerin yanı sıra majör fetal anomalilerin çoğunu tanımlayabildiğini bildirmiştir⁴. Ancak spina bifida tanısı genellikle ilk trimester taramasında atlanır. İlk trimester taramalarında spina bifidayı saptamak için son yirmi yılda birçok sonografik belirteç tanımlanmıştır. Fetal omurganın doğrudan muayenesi, küçük biparietal çap (BPD), sisterna magna (CM), intrakraniyal saydamlık (IT) ölçümü, beyin sapı (BS)/ beyin sapı-okspital kemik mesafesi (BSOB) oranı, ön-maksiller yüz açısı, ve dört çizgi görüntüsü/üç arka beyin hipokoik alanı en sık kullanılanlardır⁵. Tüm ölçümlerin ciddi bir zaman alacağı ve farklı kesitlere ihtiyaç duyulacağından çok pratik olmayacağı göz önüne alındığında, IT'nin değerlendirilmesi ve nukal kalınlık (NT) ölçümü ve burun kemiği değerlendirmesinin yapıldığı fetal başın mid-sagittal düzleminde ölçülebilen, dört çizgi görüntüsü/üç arka beyin hipokoik alanı, en az zaman alan ölçümler olarak görünmektedir. Ayrıca oldukça basit bir değerlendirme olan BPD ölçümü ilk trimester taramasında önerilir. Kraniyal kemik yapısının ve falks serebrinin değerlendirilmesinin aksiyal planda yapılması önerilmektedir.

Biz bu çalışmamızda, 11-14. gebelik haftaları için IT ve BPD yüzdelik değerleri oluşturmayı ve IT ölçümünün persentile göre dağılımını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız tanımlayıcı tipte çalışma olup, Ocak 2022 - Ni-

san 2022 tarihleri arasında Tıp Fakültesi Perinatoloji polikliniğinde 535 hastanın verileri değerlendirilerek yapılmıştır. Bu süre içerisinde 11-14. gebelik haftaları arasında ilk trimester taraması için başvuran tekil gebeler çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma (kurumsal Etik Kurul) Üniversite Tıp Fakültesi Etik komisyonu tarafından, 21.04.2022 tarih ve 104-201-22 karar numarası ile onaylandı. Gestasyonel yaş (GA), son adet tarihinin ilk gününden itibaren hesaplandı ve baş-popo uzunluğu (CRL) ölçülerek doğrulandı. CRL ölçümleri 45-84 mm arasında olan tekil gebelikler çalışmaya dahil edildi. 84 mm CRL ölçümü 14 hafta 2 günlük gebelik haftasına denk geldiği için çalışma için üst sınır 14 hafta 2 gün olarak belirlendi. Yapısal veya kromozom anomalisi olan, NT ≥ 3 mm olan, ultrasonografide spina bifida saptanan veya intrauterin ex fetüs saptanan gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Midsagittal kesitte, görüntü fetüsün başı ve üst göğüs kafesi tüm ekranı kaplayacak şekilde büyütülerek fetal profil, burun kemiği, NT, diensefalon ve maksillar kemiğin tümü görüntü alanında olacak şekilde ölçümlerin alındığı kayıtlardan tespit edildi. Normal mid-sagittal planda izlenen dört çizgi ve üç hipokoik alan görüntüsü sırasıyla, beyin sapının (BS) üst sınırına, BS'nin alt sınırına, koroid pleksusa ve oksipital kemiğine karşılık gelir. Yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla BS, IT ve sisterna magnadan (CM) oluşan üç hipokoik alan izlenmiştir. IT, ölçüm çubuğu BS'nin alt sınırı ile dördüncü ventrikülün koroid pleksusu arasındaki en geniş mesafede dıştan dışa olacak şekilde yerleştirilmiştir (şekil 1). BPD, fetal başın en büyük gerçek simetrik aksiyal düzleminde ölçülmüştür. Üç ölçüm yapılmış ve her hasta için ortalamaları nihai veri olarak not edilen değerler kaydedilmiştir. Ölçümler genellikle transabdominal olarak yapılmış, ancak maternal obezite veya uygun olmayan fetal pozisyon durumunda transvajinal ultrasonografi tercih edilmiştir.

Tüm ultrasonografik değerlendirme ve ölçümlerin, en az 10 yıllık deneyime sahip uzmanlar tarafından yapıldığı ve Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH & Co OG) cihazının kullanıldığı bilinmektedir.



Şekil 1. intrakraniyal saydamlığın (IT) ultrasonografik ölçümü.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS sürüm 26 kullanıldı. Normal dağılımı saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramlar kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler için medyan (min-maks) kullanıldı. Kategorik değişkenler n (%) olarak verildi. Her gebelik yaşı ve CRL aralığı için 5., 10., 25., 50., 75. ve 95. değerlerin medyan ve persentil referans değerleri hesaplandı. Korelasyon analizi için Spearman testi kullanıldı. P değeri 0,05'den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Ocak-Nisan 2022 tarihleri arasında Tıp Fakültesi Perinatoloji polikliniğine birinci trimester tarama testi için başvuran 535 gebe değerlendirildi. 15 ikiz gebelik, yapısal veya kromozomal anomalili fetüsler (dördü kistik higroma, ikisi down sendromlu, ikisi ensefalosel ve biri vertebral anomalili), intrauterin ex fetüs (n=2), NT ölçümleri \geq 3 mm olan (n=5) toplam 31 gebe çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan toplam 504 gebe hastanın verileri analiz edildi. Muayenelerin büyük çoğunluğu transabdominal olarak yapılırken, sadece %2'sinin (11/504) transvajinal muayeneyi kabul ettiği gözlemlendi. Median anne yaşı ve vücut kitle indeksi (VKİ) sırasıyla 28 (min-maks: 18-44) ve 24,9 kg/m² (min-maks: 14,7-46,8) idi. Gebelik yaşı (GA), CRL, BPD ve IT median değerleri sırasıyla; 12.2 hafta (min-

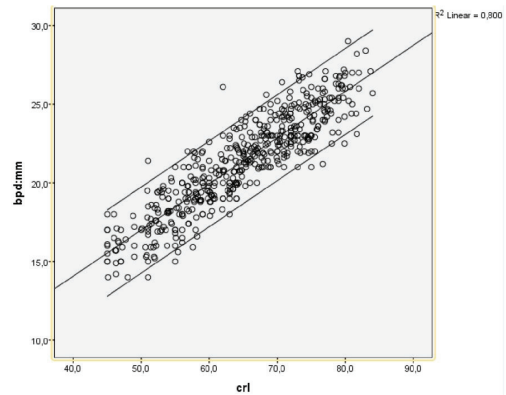
maks: 11.2-14.2), 65.1 mm (min-maks: 45.0-84.0), 21,6 mm (min-maks: 14.0-29.0) ve 1.8 mm (min-maks: 1.0-3.2) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Maternal yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), baş popo mesafesi (CRL), biparietal çap (BPD), intrakraniyal saydamlık (IT) 'a ait median (min-max) değerleri.

	N	Median	Min	Max
Maternal yaş (yıl)	504	28	18	44
Maternal BMI (kg/m ²)	504	24.9	14.7	46.8
CRL (mm)	504	65.1	45	84
BPD (mm)	504	21.6	14.0	29.0
IT (mm)	504	1.8	1.0	3.2

Kolmogorov-Smirnov test and histogramlar kullanıldı. Normal dağılımı olmayan değerler nedeniyle median (min-max) hesaplandı.

IT ve CRL değerleri arasında pozitif korelasyon vardı. Korelasyon hesaplanma formülü: IT (mm) = [0.02 x CRL (mm)] + 0.85, r= .464; p<.001'dir (Şekil 2). Ayrıca BPD ve CRL değerleri arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Korelasyon hesaplanma formülü: BPD (mm) = [0.29 x CRL(mm)] + 2.23, r= .896; p<.001'dir (Şekil 3).



Şekil 2. intrakraniyal saydamlığın (IT) ve baş popo mesafesinin (CRL) 5, 50 ve 95. Yüzeliklere göre dağılım grafiği

Tablo 3. CRL'ye göre IT ve BPD yüzdelikleri

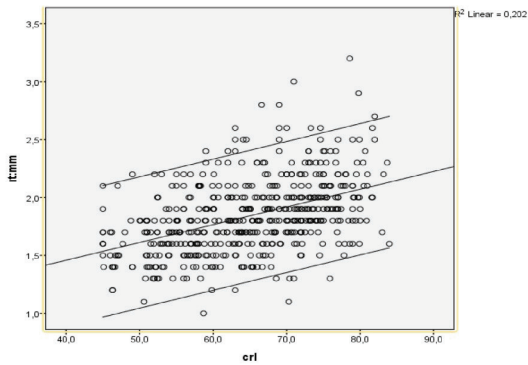
CRL (mm)	N	YÜZDELİKLER					
		IT (mm)			BPD (mm)		
		5	50	95	5	50	95
45-54	86	1.3	1.6	2.1	14.4	17.0	19.7
55-64	159	1.4	1.8	2.3	16.6	19.8	22.9
65-74	178	1.4	1.9	2.5	21.0	23.0	25.8
75-84	81	1.6	2.0	2.6	22.0	25.2	27.2

IT: intrakranial saydamlık, BPD: biparietal çapı, CRL: baş popo mesafesi

Tablo 3. Gestasyonel haftaya göre IT ve BPD yüzdelikleri

CRL (mm)	N	YÜZDELİKLER					
		IT (mm)			BPD (mm)		
		5	50	95	5	50	95
11-11 ⁶	58	1.2	1.5	2.1	14.0	16.3	19.6
12-12 ⁶	214	1.4	1.7	2.3	16.9	19.8	23.3
13-13 ⁶	208	1.5	1.9	2.5	21.0	23.4	26.5
14-14 ²	24	1.6	2.1	2.8	22.7	26.0	28.9

IT: intrakranial saydamlık, BPD: biparietal çapı, GA: gestational hafta



Şekil 3. Biparietal çap (BPD) ve baş popo mesafesinin (CRL) 5, 50 ve 95. Yüzdeliklere göre dağılım grafiği

CRL ölçümleri 45-54 mm, 55-64 mm, 65-74 mm ve 75-84 mm olacak şekilde gruplandırılarak; IT ve BPD'nin 5., 50. ve 95. persentil değerleri hesaplandı (Tablo 2). Ayrıca IT ve BPD'nin 5., 50. ve 95. persentil değerleri, gebelik haftaları 11-11 hafta 6 gün ,12-12 hafta 6 gün, 13-13 hafta 6 gün ve 14-14 hafta 2 gün olarak gruplandırılarak hesaplandı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Birinci trimester anöploidi taraması sırasında NT ve burun kemiği mid-sagittal planda rutin olarak değerlendirilir. BPD ölçümü ve serebral dokuların değerlendirilmesi aksiyel düzlemde yapılmaktadır. Sırasıyla midsagittal düzlemde IT ve aksiyel düzlemde BPD hesapladık ve yerel bir popülasyon olan Türk toplumu için referans değerleri belirledik. Bu değerlendirme ve ölçüm için muayene süresi kaydedilmemiş olsa da, iki ölçüm birinci trimester taraması için ayrılan süreyi önemli ölçüde uzatmadı. IT ve BPD'nin ölçümü tarama süresini, sağlayacağı katkıyı düşündüğümüzde önemli oranda arttırmadı. Bu nedenle ilk trimesterde açık spina bifida taramasında kullanılan yöntemlerden IT ve BPD persentilinin kullanılmasının pratik bir yöntem olabileceğini düşünüyoruz.

İlk trimesterde NTD taraması için IT ölçümü tartışmalıdır⁶. Bazı yazarlar çalışmalarında, ilk trimesterdeki IT değerlerinin NTD olgularında normal referans değerler içinde olduğunu bildirirken⁷⁻⁹ bir kısmı ise tüm spina bifida olgularında normal aralıkta olmadığını iddia etmişlerdir¹⁰⁻¹². Literatürde IT'nin spina bifida tespit oranı %29-50 arasında değişmektedir¹³⁻¹⁶. Çalışmamızda direkt muayene sırasında iki oksipital ensefalosel ve bir vertebral anomalili olgu tespit ettik. Vertebral anomalili (kifoskolyoz) fetüste CRL'ye göre IT ölçümünün 5. persentilde olduğunu saptadık. İkinci trimester ultrason taramasında fetüslerin hiçbirinde açık spina bifida saptanmadı.

Birinci trimesterde büyük dördüncü ventrikül çapı anöploidiler, posterior fossa kistleri ve Dandy-Walker malformasyonu ile ilişkilidir¹⁷. Ancak bizim çalışmamızda down sendromlu bir fetüsün IT değeri normal sınırlar içindeydi. Tüm hastalar dört çizgi görüntüsü/ üç hipokoik alan açısından değerlendirildi. Üç fetüste anormal belirtiler bildirdik, ancak bunlardan sadece birinde vertebral anomalili vardı ve diğer ikisi yapısal olarak normaldi. Luculano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bu bulgunun açık spina bifida tespit oranı %88 bulunmuştur¹⁸. BPD değerlendirmesi, limon işareti-muz işareti gibi dolaylı kraniyal

bulgular, ikinci trimesterde açık spina bifida tanısı için önemlidir. Bu bulguyu gebeliğin ilk trimesterinde saptayamayız. Engels ve arkadaşları açık spina bifidalı fetüslerin yaklaşık % 45-55'inde BPD'nin daha küçük olduğunu bulmuşlardır¹⁹. Bunun için her gebelik haftası için BPD yüzdelik değerlerini hesaplayarak nomogram oluşturduk (tablo 3).

Literatürü incelediğimizde farklı etnik kökenler için farklı IT referans değerleri olduğunu bulduk.^{10, 20-23} Chen FC ve diğerleri²² ortalama IT değerini 2.1mm olarak hesaplarken, Peixoto ve arkadaşları²⁰ 45 ila 84 mm CRL için ortalama IT değerlerini 1.6-2.0 mm olarak hesaplamış, Chen M ve arkadaşları²¹ 45 ila 84 mm CRL için ortalama IT değerini 1.35-2.6 mm, Adiego B ve arkadaşları¹¹ ise ortalama IT değerini 1.7 mm olarak hesaplamıştır. Biz ise bu çalışmamızda, median IT değerini Peixoto ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde 1.8 mm olarak bulduk. Çalışmamızda, yukarıda bahsedilen çalışmalarda da tartışıldığı gibi, CRL ile IT arasında pozitif bir ilişki bulduk.

Çalışmamızın güçlü yanı, tüm kayıtların perinatoloji kliniğimizde ultrasonografi görüntüleri de dahil olmak üzere sağlam olarak tutulması, ultrasonografi ölçümlerinin ise deneyimli hekimler tarafından yapılmış olmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılığı ise, takip sırasında açık spina bifidalı (OSB) hiçbir fetüsün saptanmamış olmasıdır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen gebelerin tek ilden olması normal olarak tanımlanan aralıkları etkileyebilmektedir. Bu sınırlılığı ortadan kaldırmak için daha büyük örneklerle ve ülkede yaşayan tüm etnik kökenleri kapsayan çalışmalar yapmalıyız.

IT ve BPD, ilerleyen gebelik haftası ve CRL ile doğrusal olarak artar. Rutin birinci trimester anöploidi taraması sırasında ve ekstra zaman harcamadan değerlendirilebilecek 11-14 haftalık IT ve BPD persentil değerlerini ortaya koyduk.

Katkı Oranı Beyanı

Gülşah Aynaoğlu Yıldız: Çalışmanın planlanması, makalenin yazımı, araştırma kaynaklarının sağlanması, makalenin düzenlenmesi

Hasan Süt: Verilerin işlenmesi, formal analiz, araştırma kaynaklarının sağlanması

Çatışma Beyanı

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyanında bulunmamaktadır.

Çalışmamız (kurumsal Etik Kurul) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik komisyonu tarafından 104-201-22 karar numarası ile 21.04.2022 tarihinde onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Timbolschi D, Schaefer E, Monga B, Fattori D, Dott B, Favre R, et al. Neural tube defects: The experience of the registry of congenital malformations of Alsace, France, 1995-2009. 2015;37(1):6-17.
2. Campbell J, Gilbert W, Nicolaidis K, Campbell SJO, Gynecology. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs in a high-risk population. 1987;70(2):247-50.
3. Sacco A, Simpson L, Deprest J, David ALJPD. A study to assess global availability of fetal surgery for myelomeningocele. 2018;38(13):1020-7.
4. Becker R, Wegner RDJUiO, Obstetrics GTOJotISoUi, Gynecology. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. 2006;27(6):613-8.
5. Meller C, Aiello H, Otaño LJCNS. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. 2017;33(7):1101-6.
6. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G, Orlandi FJTJoM-F, Medicine N. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. 2016;29(14):2363-7.
7. Kavalakis I, Souka AP, Pilalis A, Papastefanou I, Kassanos DJPD. Assessment of the posterior brain at 11-14 weeks for the prediction of open neural tube defects. 2012;32(12):1143-6.
8. Scheier M, Lachmann R, Pêtroš M, Nicolaidis KJUiO, gynecology. Three-dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. 2011;38(6):625-9.
9. Solt I, Acuna JG, Adeniji BA, Mirocha J, Kim MJ, Rotmensch SJJJoM-F, Medicine N. First-trimester visualization of the fourth ventricle in fetuses with and without spina bifida. 2011;30(12):1643-7.
10. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling K, Nicolaidis KJUiO, Obstetrics GTO-JotISoUi, et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. 2009;34(3):249-52.
11. Adiego B, Illescas T, Martinez-Ten P, Bermejo C, Perez-Pedregosa J, Wong AE, et al. Intracranial translucency at 11-13 weeks of gestation: prospective evaluation and reproducibility of measurements. 2012;32(3):259-63.
12. Iliescu D, Comănescu A, Antsaklis P, Tudorache S, Ghiluşi M, Comănescu V, et al. Neuroimaging parameters in early open spina bifida detection. Further benefit in first trimester screening. 2011;52(3):809-17.
13. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13 week scan using three anatomical features of the posterior brain. 2013;42(4):416-20.
14. Chaoui R, Benoit B, Heling K, Kagan K, Pietzsch V, Sarut Lopez A, et al. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. 2011;38(6):722-6.
15. Garcia Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, Figueras F, Borrell AJUiO, et al. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. 2013;41(5):515-20.
16. Fong K, Toi A, Okun N, Al Shami E, Menezes RJUiO. Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13 week scan. 2011;38(6):630-4.
17. Volpe P, Contro E, Fanelli T, Muto B, Pilu G, Gentile MJUiO, et al. Appearance of fetal posterior fossa at 11-14 weeks in fetuses with Dandy-Walker malformation or chromosomal anomalies. 2016;47(6):720-5.
18. Iuculano A, Zoppi MA, Piras A, Arras M, Monni GJTJoM-F, Medicine N. Brain stem/brain stem occipital bone ratio and the four-line view in nuchal translucency images of fetuses with open spina bifida. 2015;28(12):1428-31.
19. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, De Catte L, Baud D, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. 2016;36(3):266-73.
20. Peixoto AB, Caldas TM, Lasmar LA, Martins WP, Pares DB, Araujo Júnior EJTJoM-F, et al. Reference range for the fetal intracranial translucency measurement between 11 and 14+2 weeks of gestation in a Brazilian population. 2016;29(16):2588-91.
21. Chen M, Chen H, Yang X, Wang HF, Yeung Leung T, Singh Sahota D, et al. Normal range of intracranial translucency (IT) assessed by three-dimensional ultrasound at 11+0 to 13+6 weeks in a Chinese population. 2012;25(5):489-92.
22. Chen FC-K, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich WJUiD-M-EJoU. Detection of spina bifida by first trimester screening—results of the prospective multicenter Berlin IT-Study. 2017;38(02):151-7.
23. Papastefanou I, Souka A, Pilalis A, Panagopoulos P, Kassanos DJPD. Fetal intracranial translucency and cisterna magna at 11 to 14 weeks: reference ranges and correlation with chromosomal abnormalities. 2011;31(12):1189-92.

Ayaktan Kemoterapi Alan Kanserli Hastaların Spiritüel İyilik Hali ve Psikolojik Dayanıklılık Düzeyi Arasındaki İlişki

Relationship Between Spiritual Well-Being and Psychological Endurance Level in Cancer Patients Receiving Outpatient Chemotherapy

Nurşen ÖLMEZ¹, Ezgi KARADAĞ²

¹ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sultangazi/İSTANBUL

² Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Onkoloji Hemşireliği Anabilim Dalı, İnciraltı/İZMİR

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ezgi Karadağ

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Onkoloji Hemşireliği Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı/İZMİR

T: +90 232 412 69 72 E-mail : ezgikaradag44@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.02.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 15.08.2022

Orcid :

Nurşen Ölmez <https://orcid.org/0000-0002-2137-2714>

Ezgi Karadağ <https://orcid.org/0000-0001-8001-387X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):390-402) DOI: 10.31832/smj.1075527

Öz

Amaç Bu çalışma kanserli hastaların, spiritüel iyilik hali ve psikolojik dayanıklılık düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacı ile planlandı.

Yöntem ve Gereçler Korelasyonel ve tanımlayıcı nitelikte olan bu çalışma, Eylül 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi kemoterapi ünitesinde tedavi gören, 293 hasta ile yapılmıştır. Çalışmada; Anket formu, Spiritüel İyilik Ölçeği (FACIT SP12) ve Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği (PDÖ) kullanılmıştır.

Bulgular Bu çalışma sonucunda spiritüel iyilik hali ile psikolojik dayanıklılık puan ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur ($r=0.867$, $p<0.001$).

Sonuç Onkoloji hemşireleri, rutin olarak kanser hastalarının spiritüel iyilik hali ve psikolojik dayanıklılık durumunu tanımlamalı ve hemşirelik bakım planlarına, psikolojik dayanıklılığın artırılması ve spiritüel iyilik halinin iyileştirilmesine yönelik girişimleri eklemeli ve uygulamalıdır.

Anahtar Kelimeler Kanser; Spiritüel İyilik Hali; Psikolojik Dayanıklılık

Abstract

Introduction This study was planned to examine the relationship between the level of spiritual well-being and psychological resilience of cancer patients.

Materials and Methods This correlational and descriptive study was conducted with 293 patients who received chemotherapy treatment in the chemotherapy unit of Istanbul Haseki Training and Research Hospital between September 2019 and December 2020. In the study; Questionnaire form, Spiritual Well-Being Scale (FACIT SP12) and Psychological Resilience Scale (PRS) were used.

Results As a result of this study, it was found that there was a significant positive correlation between the spiritual well-being and the mean scores of psychological resilience ($r=0.867$, $p<0.001$).

Conclusion Oncology nurses should routinely diagnose the spiritual well-being and resilience of cancer patients and reflect and implement initiatives to increase resilience and improve spiritual well-being in their nursing care plans.

Keywords Cancer; Spirituality; Spiritual Well-Being; Resilience

GİRİŞ

Kanser, ölüm nedenleri içinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer alan günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir.¹ Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından üretilen GLOBOCAN 2020 kanser insidansı ve mortalite tahminlerine göre 2020 yılında dünya çapında 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü meydana geldiği bildirilmiştir.^{2,3}

Kanser tanısı alan birçok hasta, hastalık ve tedavisi ile baş edebilmek için spiritualiteyi bir güç kaynağı olarak kullanmaktadır.⁴ Spiritualitenin kelime anlamı; maneviyat, din, inanç gibi kavramlar ile ilişki kurularak günümüze kadar çeşitli anlamlarda kullanılmıştır. İlk olarak insan yaşamının psikolojik tarafını tanımlamak, daha ileri ki dönemlerde ise din adamlarının görev tanımlarını belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Günümüze bakıldığında, spiritualite kavramının dini inançların ötesinde daha geniş bir kavram olduğu kabul görmektedir. “Nefes almak”, “canlı olmak” anlamlarına gelen spiritualite, Latince kökenli “spiritus”tan türetilmiş olup daha geniş bir kavram olarak yaşamı hissetmek ve anlamak olarak tanımlanabilir.⁵ Spiritualite, kişinin dini ritüeller yoluyla Tanrı ile ilişki araması dışında yaşamın anlam ve amacını oluşturan unsurları da kapsamaktadır. Spiritualizm, ruh ve beden etkileşimi yani “birleştirici güç” şeklinde de tanımlanmaktadır.⁶⁻⁸

Kanser, hastanın yaşam için anlamını, kendisiyle ve çevresiyle olan ilişkisini tehdit edebilmektedir. Birçok hasta, korku ve belirsizlik yaşamaktadır ve bu korkularla başa çıkma, olumlu bir bakış açısı kazanma, sevgi verme ve alma ve Tanrı ya da daha yüksek bir varlık ile ilişki kurma konusunda yardıma ihtiyaç duyduğunu ifade etmektedirler. Birçok çalışma, spiritüel iyilik haline sahip olan kanserli hastaların bu tür ihtiyaçları karşılama ve hastalık deneyimiyle başa çıkma konusunda daha az zorlandığını göstermiştir. Buna ek olarak tüm bu ihtiyaçlar hemşireler tarafından iyi bir gözlem sonucunda belirlenmeli ve spiritüel bakım sonrası hastaların spiritüel iyilik hali sağlanma-

lıdır. Spiritüel bakım, aynı zamanda hastaların psikolojilerini olumlu yönde etkilemektedir.^{6,9} Bu anlamda spiritüel iyilik hali hastaların psikolojik dayanıklılığı üzerinde de etkili olabilir.¹⁰

Kanser potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir hastalıktır ve insan yaşantısında psikolojik, sosyal, fiziksel ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Kanser tanısı alan birey; gelecek ile ilgili büyük bir kaygı yaşamakta, yalnızlık ve çaresizlik duyguları ağır basmakta ve hastalığı kabulleneme gibi sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır. Buna ek olarak, kanser tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapi kullanımına bağlı olarak da hastalar; bulantı, kusma, alopesi, oral mukozit gibi fiziksel semptomlar deneyimlemekte olup bunun yanı sıra; kişilik bozuklukları, öfke, depresyon, anksiyete, geleceğe umutsuz bakma ve tedaviye uyum bozuklukları gibi birçok psikolojik semptomlar da yaşamaktadır.¹¹ Tüm bu farklı stres kaynaklarıyla karşı karşıya kalan kanserli hastaların yaşadıkları bu zorlu durumlar karşısında psikolojik dayanıklılık düzeyi, bireyi koruyan önemli bir özellik olarak ifade edilmektedir.¹²⁻¹⁵

Kanser tanısı almış olmak, hastalık nedeniyle ortaya çıkan semptomlar, hastanın bilgi eksikliği, yaşamını kontrol altına alamayacağı düşüncesi ve hastalık prognozunun belli olmayışı hastaların belirsizlik yaşamalarına sebep olmakta ve bu durum psikolojilerini olumsuz yönde etkilemektedir.^{16,17} Bu noktada psikolojik dayanıklılık olgusu kanser hastaları için önemli bir yere sahiptir. Psikolojik dayanıklılık, tüm bu zorluklar karşısında bireyin kendisini toparlama gücü ya da yaşamış olduğu değişimin üstesinden başarılı bir şekilde gelebilme yeteneğidir.¹³

Yapılan bazı çalışmalarda spiritüel iyilik halinin psikolojik dayanıklılığı etkileyen önemli bir parametre olduğu bulunmuştur. Bunlar; Kavak'ın son dönem gastrointestinal kanserli hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, artan spiritüel iyilik hali düzeyleriyle birlikte psikolojik dayanıklılıklarının da arttığını bulmuştur.¹⁰ Albayrak'ın meme kanserli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, spiritüel iyilik

hali yüksek olan hastaların düşük depresyon düzeylerine ve daha etkin başa çıkma becerilerine sahip oldukları belirlenmiştir¹⁸. Kavas, spiritüel iyilik halinin, kanser hastalarına pozitif yaşam tarzlarını destekleyerek kendilerini daha yüksek bir düzeyde fark etmelerine yardım ettiğini göstermiştir.¹⁹ Gonzalez ve ark. ise spiritüel iyilik halinin, kanserli hastaların psikolojik iyilik halini arttırdığını ortaya koymuştur.²⁰

Smith ve ark., spiritüel iyilik halinin sağlıklı davranışları, olumlu duyguları, yaşam doyumunu, aile bağlarını ve sosyal desteği artırdığını; ve buna bağlı olarak psikolojik dayanıklılığı da arttırdığını bulmuştur.²¹ Fombuena ve ark.'nın ilerlemiş hastalığı olan palyatif bakım hastaları üzerinde yaptığı çalışmada spiritüel iyilik hali ile psikolojik dayanıklılık arasındaki ilişki vurgulanmıştır.²² Tuck, ruhsal sorunları olan bireylerin iyileşmesi için spiritüelite ve psikolojik dayanıklılığın önemini vurgulamıştır.²³ Yaşamda meydana gelen olumsuz olaylar deneyimi, bir kişinin yaşamın zorluklarıyla nasıl başa çıkacağını öğrenmesine, bunların üstesinden gelme gücü kazanmasına, büyümesine ve bunlar tarafından olumlu bir şekilde dönüştürülmesine yardımcı olabilir. Spiritüelite, kanser veya diğer kronik hastalıkları olan hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek için adaptasyonu ve dayanıklılığı destekleyen bir kaynaktır.²⁴

Spiritüel iyilik hali, fiziksel ve ruh sağlığını tehlikeye karşı korumada önemli bir rol oynamaktadır. Bireyde bulunan spiritüel iyilik hali, stres veren yaşam olaylarının oluşmasına engel olarak fiziksel ve psikolojik hastalık riskinin oluşumunu önlemektedir. Spiritüel iyilik halinin önemli işlevlerinden birisi stres verici yaşam olaylarının ve yaşam boyunca devam eden zorlukların yarattığı psikolojik zararları en aza indirerek ya da denge sağlayarak tampon görevi görmesidir. Ek olarak spiritüel iyilik hali, kanserli hastaların arasında her aşamada ortaya çıkabilecek olan kriz dönemlerinin aşılmasında ve hastalığın yarattığı sıkıntı ve zorluklara karşı sabır ve dayanıklılığı artırarak ruh sağlığını doğrudan etkilemektedir.²⁵

Bireyi fiziksel, sosyal, kültürel, psikolojik ve spiritüel özellikleri ile bir bütün olarak değerlendiren hemşirelik mesleğinde, bireylere holistik bir sağlık bakım hizmeti sunulması hemşirelik bakımının temelidir. Hemşirenin kanserli hastaların, spiritüel iyilik ve psikolojik dayanıklılık durumunu ve etkileyen faktörleri tanımlaması ve bu doğrultuda hastanın spiritüel iyi oluş halini artıracak girişimler yapılması, hastanın psikolojik dayanıklılığını da artırmada etkili olabilir. Fakat Türkiye'de kanserli hastaların spiritüel iyilik hali ile psikolojik dayanıklılık arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bulunmamakta, yurtdışında ise sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu çalışma, literatüre bu konuda yeni veriler sağlayacaktır. Bu çalışma kanserli hastaların, spiritüel iyilik hali ve psikolojik dayanıklılık düzeylerinin değerlendirilmesi ve kanserli hastalarda, spiritüel iyilik hali ve psikolojik dayanıklılık düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacı ile planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın tipi

Bu çalışma tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi kemoterapi ünitesinde ayaktan kemoterapi tedavisi gören tüm hastalar oluşturmaktadır. Hastaların sayısı bilinmediği için örneklem büyüklüğü hesaplanırken sayısı bilinmeyen evrenden örneklem seçim formülü kullanılmış $(n=t^2 \cdot p \cdot q / d^2)$ $[n=(1.96)^2 \cdot (0.30) \cdot (1-0.30) / (0.05)^2]$ ve örneklem büyüklüğü 293 olarak hesaplanmıştır.

Bu doğrultuda çalışmanın örneklemini, Eylül 2019 - Aralık 2020 tarihleri arasında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi kemoterapi ünitesinde kemoterapi tedavisi gören, araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan ve araştırmaya katkı sağlamayı kabul eden 293 hasta oluşturmuştur (n=293)

Araştırmaya dahil olma kriterleri;18-65 yaş arası, iletişim kurmakta güçlük yaşayacak bir engelinin bulunmaması,

Türkçe konuşma-anlama probleminin olmaması, okuma-yazma bilmesi, tanısını bilmesi, en az bir kür kemoterapi almış olması, çalışmaya gönüllü katılmak istemesidir.

Veri Toplama Araçları

Çalışmamızda; sosyodemografik veriler ve hastalık ile ilgili verileri içeren toplam 18 sorudan oluşan bir Hasta Tanıtım Formu ile Spiritüel İyilik Ölçeği (Spiritual Well-Being Scale) (FACIT SP12) ve Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği (PDÖ) kullanılmıştır.

Hasta Tanıtım Formu

Bu form, araştırmacı tarafından oluşturulan, katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve hastalığa ilişkin özelliklerinin belirlendiği 18 maddelik bir soru formudur.

Hastaların sosyodemografik özellikleri; (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, sağlık güvencesi durumu, gelir durumunu ve çocuk sayısı) ve hastalıklarına ilişkin verileri; (bakım verenin olup olmaması ve kimin olduğu, kanser tipi, hastalık evresi, hastalığın tanı konma süresi, metastaz varlığı, kemoterapi tedavisi kür sayısı, kronik hastalık varlığı, var ise kronik hastalık ve ECOG performans ölçeği puanı) içeren toplam 18 soruluk bir soru formudur.

Spiritüel (Manevi) İyilik Ölçeği

(Spiritual Well-Being Scale) (FACIT SP12)

Peterman tarafından 2002 yılında geliştirilen FACIT-SP 12 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being Scale)'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği çalışması 2017 yılında Aktürk ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.^{26,27}

Spiritüel iyilik ölçeği kanser hastalarının ya da diğer kronik hastalıklarda bireylerin manevi iyiliğini belirlemek amacıyla oluşturulmuştur. m3 alt boyutu olan ölçek (barış, anlam ve inanç) manevi iyiliğin tüm bileşenlerini derinlemesine araştırmaya yardımcı olur. Ölçek likert tipi olup 12 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin maddeleri 0 ile 4 arası

(0-Hiç, 4-Çok fazla) numaralandırma sistemine sahiptir. Anlam alt boyutu (Madde 2,3,5,8) toplam 0-16 puan aralığında, Barış alt boyutu (madde 1,4,6,7) toplam 0-16 puan aralığında, İnanç alt boyutu (Madde 9,10,11,12) toplam 0-16 puan aralığında olup ölçek toplam puanı 0-48 puandır. Ölçek puanının yüksek olması manevi iyiliğin daha iyi olduğunu ifade etmektedir. Bu çalışma sonucunda Cronbach alfa katsayısı 0.87 bulunmuştur. Alt grupları için ise α değerleri 0.78 ile 0.93 arasında değişmiştir.²⁷ Bizim çalışmamızda ise Cronbach alfa katsayısı 0,95 bulunmuştur. Alt grupları için ise α değerleri 0,88 ile 0,93 arasında değişmiştir.

Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği (PDÖ)

Yetişkinler için psikolojik dayanıklılık ölçeği, Friborg ve arkadaşları (2005) tarafından geliştirilmiştir. Basım ve Çetin (2011) tarafından ise Türkçe'ye çevirisi yapılmıştır.^{13,28} Toplam 33 maddeden oluşan ölçek; gelecek algısı, kendilik algısı, yapısal stil, sosyal yeterlilik, aile uyumu ve sosyal kaynaklar olmak üzere toplam altı boyuttan oluşmaktadır. Yapılan bu çalışmada toplam ölçek puanı kullanılmış olup alt boyutlar ile analiz yapılmamıştır. Ölçekteki maddelerin değerlendirilmesi orijinal çalışmadaki gibi serbest bırakılmıştır. Aşinalık önyargısından kurtulmak için hazırlanan ve yanıtların karşısında bulunan beş kutucuk beşli likert şeklinde düşünülerek istenilen şekilde değerlendirme yapılabilmektedir. Puanlar arttıkça psikolojik dayanıklılığın da artması isteniyorsa, cevap kutucuklarının soldan sağa yani 12345 şeklinde değerlendirilmesi gerekmektedir.^{13,29}

Bu çalışmada, puanlar arttıkça psikolojik dayanıklılığın da artması seçeneği tercih edilerek değerlendirme yapılmıştır. Orijinal ölçek için toplam cronbach alfa katsayısı 0.83, Türkçe formunun toplam Cronbach Alfa katsayısı 0,86 olarak saptanmıştır¹³. Bizim çalışmamızda ise Cronbach alfa katsayısı 0,96 bulunmuştur. Alt grupları için ise α değerleri 0,88 ile 0,92 arasında değişmiştir.

Verilerin analizi

İstatistiksel analizler için R version 2.15.3 programı (R

Core Team, 2013) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde Bağımsız gruplar t testi, ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde Tek yönlü varyans analizi, anlamlılık gözlenmesi durumunda Bonferroni test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde Mann-Whitney U test, ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde Kruskal-Wallis test, anlamlılık gözlenmesi durumunda Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişki düzeyinin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İç tutarlılık düzeylerinin belirlenmesinde Cronbach alfa katsayısı kullanılmıştır. Ölçek puanlarına etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla GLM (Genel Lineer Model) ve lineer regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın yürütülebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'ndan etik kurul izni alınmıştır (Karar No: 2019/14-45 Tarih: 12.06.2019). Ayrıca araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllü hastalardan çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı onam alınmıştır.

BULGULAR

Hastaların tanımlayıcı özellikleri ve hastalık özelliklerine ilişkin bulgular

Tabloda gösterilmemekle birlikte; Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ortalamasının 58.28 ± 13.85 yıl olduğu, %57,3'ünün kadın, %77,5'inin evli, %54,6'sının ilköğretim mezunu olduğu, %78,2'sinin çalışmadığı, %92,5'inin sağlık güvencesinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca; hastaların %82,3'ü gelir durumunu orta olarak belirtmiş, %63,8'i ise 1-3 arası sayıda çocuk sahibi olduğunu bildirmiştir. Hastaların %62,1'i bakım vericisi olduğunu belirtmiş, %26,3'ü eşinin bakım vericisi olduğunu bildirmiştir. Kanser tipi olarak sırasıyla hematolojik kanserler (%32,1), meme kanseri (%30,4), prostat ve mesane/renal ca (%12,6) en

yüksek orandaki kanser tipleridir. Hastaların; %33,8'inin kanser evresi 4, %65,2'sinin metastaz varlığı mevcut olup, %64,5'ünün kemoterapi kür sayısı 10 dan azdır, %51,2'sinin kronik hastalığı mevcuttur, %96,6'sının ECOG puanı 2 ve altıdır.

FACIT SP12 ölçeği toplam ve alt boyut puan ortalamaları FACIT SP12 ölçeği anlam alt boyutu puan ortalaması $10,05 \pm 4,30$ iken, barış alt boyutu puan ortalaması $8,32 \pm 4,51$, inanç alt boyutu puan ortalaması $10,19 \pm 4,07$, FACIT SP12 ölçeği toplam puan ortalaması ise $28,56 \pm 12,08$ olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Spiritüel İyilik Ölçeği (FACIT SP12) ölçeği toplam puan ortalamaları ve ölçeğin alt boyut puan ortalamaları (N=293)

	Madde sayısı	Min./Max	Medyan	Ort±ss	İç tutarlılık
Anlam	4	0-16	11	$10,05 \pm 4,30$	0,887
Barış	4	0-16	9	$8,32 \pm 4,51$	0,931
İnanç	4	0-16	11	$10,19 \pm 4,07$	0,883
Toplam	12	1-48	31	$28,56 \pm 12,08$	0,957

PDÖ toplam ve alt boyut puan ortalamaları

PDÖ kendilik algısı alt boyutu puan ortalaması $18,69 \pm 6,87$, gelecek algısı $10,83 \pm 5,31$, yapısal stil alt boyutu puan ortalaması $12,56 \pm 4,91$ iken, sosyal yeterlilik alt boyutunun puan ortalaması $18,92 \pm 6,64$, aile uyumu alt boyutu puan ortalaması $22,51 \pm 6,50$, sosyal kaynaklar alt boyutunun puan ortalaması $23,95 \pm 7,99$ olduğu saptanmıştır. PDÖ toplam puan ortalamasının ise $107,45 \pm 32,01$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği (PDÖ) toplam ve alt boyut puan ortalamaları (N=293)

	Madde sayısı	Min./Max	Medyan	Ort±ss	İç tutarlılık
Kendilik algısı	6	6-30	20	18,69±6,87	0,910
Gelecek algısı	4	4-20	10	10,83±5,31	0,924
Yapısal stil	4	4-20	12	12,56±4,91	0,897
Sosyal yeterlilik	6	6-30	20	18,92±6,64	0,880
Aile uyumu	6	6-30	25	22,51±6,50	0,907
Sosyal kaynaklar	7	7-35	26	23,95±7,99	0,919
Toplam	33	33-164	111	107,45±32,01	0,967

FACIT SP12 Toplam puanı için gerçekleştirilen regresyon analizleri sonucunda elde edilen son modelin beta katsayıları, test değerleri ve anlamlılık düzeyleri

FACIT SP12 toplam puanına etki eden faktörleri belirlemek amacıyla GLM (Genel Lineer Model) analizi gerçekleştirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde FACIT SP12 Toplam puanı üzerine anlamlı etkileri olduğu saptanan tanı konma süresi, medeni durum, çocuk sayısı, bakım veren kişi, kanser tipi, kanser evresi, metastaz varlığı değişkenleri GLM analizine bağımsız değişkenler olarak dahil edilmiştir. Geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak, yani her basamakta p değeri en büyük olan değişken modelden çıkarılarak geriye kalan değişkenler yeni basamakta kullanılmış, modelde sadece istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler kalana kadar bu işlem tekrar edilmiştir. Bu modelin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı ve modelde bulunan değişkenlerin sonuç değişkenine ait varyansın %22.7'sini açıkladığı bulunmuştur (F=7.615, p<0.001, R²adj=0.227). Son modelde tanı konma süresi, çocuk sayısı, kanser tipi ve kanser evresi değişkenlerinin etkilerinin anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p=0.030) (Tablo 3).

Tablo 3: Spiritüel İyilik Ölçeği (FACIT SP12) Toplam puanı için gerçekleştirilen regresyon analizleri sonucunda elde edilen son modelin beta katsayıları, test değerleri ve anlamlılık düzeyleri

Toplam	Beta (%95 Güven Aralığı)	t	p
Sabit	28,506 (22,88;34,132)	9,974	<0,001**
Tanı konma süresi	-0,499 (-0,728; -0,27)	-4,288	<0,001**
Çocuk sayısı			
0	Referans		
1-3	11,665 (7,008;16,322)	4,931	<0,001**
4-6	9,574 (4,378; 14,77)	3,627	<0,001**
7 ve üstü	4,788 (-2,952;12,528)	1,218	0,224
Kanser tipi			
Hematolojik	Referans		
Meme	-2,853 (-6,027, 0,32)	-1,770	0,078
Prostat/mesane/renal	-2,909 (-7,156, 1,337)	-1,349	0,179
Kolorektal ve karaciğer	-7,828 (-11,998,-3,658)	-3,696	<0,001**
Jinekolojik	-11,235 (-17,251,-5,219)	-3,676	<0,001**
Mide ve özofagus	-13,333 (-19,605,-7,061)	-4,185	<0,001**
Diğer	-10,496 (-17,872,-3,119)	-2,801	0,005**
Kanser evresi			
Evre 1	Referans		
Evre 2	-1,798 (-6,391, 2,795)	-0,771	0,442
Evre 3	-4,54 (-9,136, 0,057)	-1,944	0,053
Evre 4	-5,954 (-10,624,-1,284)	-2,510	0,013*

Tanı konma süresinde gerçekleşecek 1 birimlik artışın FACIT SP12 Toplam puanında 0.499 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -0.499 (-0.728, -0.27), p<0.001]. Tanı konma süresinin artması spiritüel iyilik halini olumsuz etkileyen bir değişkendir.

Çocuk sayısının 1-3 arası olması durumunun FACIT SP12 Toplam puanında 11.665 artışa neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= 11.665 (7.008, 16.322), p<0.001]. Çocuk sayısının 4-6 arası olması durumunun FACIT SP12 Toplam puanında 9.574 artışa neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= 9.574 (4.378, 14.77), p<0.001]. Çocuk varlığı spiritüel iyilik halini olumlu etkileyen bir değişkendir.

Kanser tipinin kolorektal/karaciğer kanseri olması durumunun FACIT SP12 Toplam puanında 7.828 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -7.828 (-11.998, -3.658), $p<0.001$]. Kanser tipinin jinekolojik kanser olması durumunun FACIT SP12 Toplam puanında 11.235 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -11.235 (-17.251, -5.219), $p<0.001$]. Kanser tipinin mide/özofagus ca olması durumunun FACIT SP12 Toplam puanında 13.333 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -13.333 (-19.605, -7.061), $p<0.001$]. Kanser tipinin “diğer tür” ca olması durumunun FACIT SP12 Toplam puanında 10.496 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -10.496 (-17.872, -3.119), $p=0.005$]. Kanser tipinin mide/özofagus kanseri olma durumu, spiritüel iyilik halini en fazla olumsuz etkileyen değişken olduğu görülmüştür. Kanser evresinin Evre 4 olması durumunun FACIT SP12 Toplam puanında 5.954 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -5.954 (-10.624, -1.284), $p=0.013$]. Kanser evresinin Evre 4 olması spiritüel iyilik halini olumsuz etkileyen bir değişkendir.

PDÖ Toplam puanı için gerçekleştirilen regresyon analizleri sonucunda elde edilen son modelin beta katsayıları, test değerleri ve anlamlılık düzeyleri

PDÖ Toplam puanına etki eden faktörleri belirlemek amacıyla GLM (Genel Lineer Model) analizi gerçekleştirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde PDÖ Toplam puanı üzerine anlamlı etkileri olduğu saptanan tanı konma süresi, medeni durum, çalışma durumu, çocuk sayısı, kanser tipi, kanser evresi, metastaz varlığı değişkenleri GLM analizine bağımsız değişkenler olarak dahil edilmiştir. Geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak, yani her basamakta p değeri en büyük olan değişken modelden çıkarılarak geriye kalan değişkenler yeni basamakta kullanılmış, modelde sadece istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler kalana kadar bu işlem tekrar edilmiştir. Modelin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı ve modelde bulunan değişkenlerin sonuç değişkenine ait varyansın %17.6’sını açıkladığı bulunmuştur ($F=5.787$, $p<0.001$, $R^2_{adj}=0.176$). Son modelde tanı konma süresi, çocuk sayısı, kanser tipi ve kanser evresi değiş-

kenlerinin etkilerinin anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.028$) (Tablo 4).

Tablo 4: Psikolojik dayanıklılık ölçeği (PDÖ) Toplam puanı için gerçekleştirilen regresyon analizleri sonucunda elde edilen son modelin beta katsayıları, test değerleri ve anlamlılık düzeyleri

PDÖ - Toplam	Beta (%95 Güven Aralığı)	t	p
Sabit	109.719 (94.321, 125.116)	14.027	<0.001**
Tanı konma süresi	-1.216 (-1.843, -0.59)	-3.820	<0.001**
Çocuk sayısı			
0	Referans		
1-3	28.473 (15.728, 41.217)	4.398	<0.001**
4-6	21.259 (7.039, 35.48)	2.943	0.004**
7 ve üstü	19.213 (-1.97, 40.395)	1.785	0.075
Kanser tipi			
Hematolojik	Referans		
Meme	-7.338 (-16.023, 1.347)	-1.663	0.097
Prostat/mesane/renal	-4.24 (-15.862, 7.382)	-0.718	0.473
Kolorektal ve karaciğer	-18.321 (-29.732, -6.909)	-3.160	0.002**
Jinekolojik	-27.524 (-43.988, -11.059)	-3.291	0.001**
Mide ve özofagus	-27.741 (-44.906, -10.576)	-3.181	0.002**
Diğer	-19.154 (-39.342, 1.034)	-1.868	0.063
Kanser evresi			
Evre 1	Referans		
Evre 2	-7.674 (-20.244, 4.896)	-1.202	0.230
Evre 3	-17.159 (-29.738, -4.58)	-2.685	0.008**
Evre 4	-15.273 (-28.053, -2.492)	-2.352	0.019*

* $p<0.05$, ** $p<0.0$

Tanı konma süresinde gerçekleşecek 1 birimlik artmanın PDÖ Toplam puanında 1.216 düşüşe neden olduğu bulunmuştur [Beta (%95 GA)= -1.216 (-1.843, -0.59), $p<0.001$]. Tanı konma süresinin artması psikolojik dayanıklılık durumunu olumsuz etkileyen bir değişkendir.

Çocuk sayısının 1-3 arası olması durumunun PDÖ Toplam puanında 28.473 artışa neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= 28.473 (15.728, 41.217), $p<0.001$]. Ço-

cuk sayısının 4-6 arası olması durumunun PDÖ Toplam puanında 21.259 artışa neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= 21.259 (7.039, 35.48), p=0.004]. Çocuk varlığı ve sayısının fazla olması psikolojik dayanıklılık durumunu olumlu etkileyen bir değişkendir.

Kanser tipinin kolorektal/karaciğer ca olması durumunun PDÖ Toplam puanında 18.321 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -18.321 (-29.732, -6.909), p=0.002]. Kanser tipinin jinekolojik ca olması durumunun PDÖ Toplam puanında 27.524 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -27.524 (-43.988, -11.059), p=0.001]. Kanser tipinin mide/özofagus ca olması durumunun PDÖ Toplam puanında 27.741 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -27.741 (-44.906, -10.576), p=0.002]. Kanser tipinin mide/özofagus kanseri olma durumu, psikolojik dayanıklılık durumunu en fazla olumsuz etkileyen değişken olduğu görülmüştür.

Kanser evresinin Evre 3 olması durumunun PDÖ Toplam puanında 17.159 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -17.159 (-29.738, -4.58), p=0.008]. Kanser evresinin Evre 4 olması durumunun PDÖ Toplam puanında 15.273 düşüşe neden olduğu saptanmıştır [Beta (%95 GA)= -15.273 (-28.053, -2.492), p=0.019]. Kanser evresinin artması ile psikolojik dayanıklılık olumsuz etkilenmiştir.

FACIT SP12 ölçek puanları ve PDÖ puanları arasındaki ilişki

FACIT-SP 12 Anlam alt boyut puanları ile PDÖ gelecek algısı, kendilik algısı, yapısal stil, sosyal yeterlilik, aile uyumu ve sosyal kaynaklar alt boyut puanları ve PDÖ toplam puan ortalamaları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla; r=0.690, r=0.704, r=0.501, r=0.650, r=0.630, r=0.747, r=0.791, p<0.001) (Tablo 5). FACIT-SP 12 Anlam alt boyut puanı arttıkça PDÖ Gelecek algısı, Kendilik algısı, Yapısal stil, Sosyal yeterlilik, Aile uyumu ve Sosyal kaynaklar alt boyut puanının ve PDÖ toplam puanının arttığı saptanmıştır.

Tablo 5: FACIT SP12 ölçek puanları ve PDÖ puanları arasındaki ilişki (N=293)

PDÖ	FACIT SP12				
	Anlam	Bariş	İnanç	Toplam	
Kendilik algısı	r	0.690	0.771	0.693	0.767
	p	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**
Gelecek algısı	r	0.704	0.785	0.659	0.766
	p	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**
Yapısal stil	r	0.501	0.560	0.498	0.556
	p	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**
Sosyal yeterlilik	r	0.650	0.724	0.682	0.732
	p	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**
Aile uyumu	r	0.630	0.557	0.682	0.662
	p	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**
Sosyal kaynaklar	r	0.747	0.764	0.788	0.817
	p	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**
Toplam	r	0.791	0.836	0.811	0.867
	p	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**

Pearson korelasyon analizi **p<0.01

FACIT-SP 12 Bariş alt boyut puanları ile PDÖ Gelecek algısı, Kendilik algısı, Yapısal stil, Sosyal yeterlilik, Aile uyumu ve Sosyal kaynaklar alt boyut puanları ve PDÖ ölçek toplam puanları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (sırasıyla; r=0.771, r=0.785, r=0.560, r=0.724, r=0.557, r=0.764, r=0.836, p<0.001). FACIT-SP 12 Bariş alt boyut puanı arttıkça PDÖ Gelecek algısı, Kendilik algısı, Yapısal stil, Sosyal yeterlilik, Aile uyumu ve Sosyal kaynaklar alt boyut puanının ve PDÖ Toplam puanının arttığı bulunmuştur.

FACIT-SP 12 İnanç alt boyut puanları ile PDÖ Gelecek algısı, Kendilik algısı, Yapısal stil, Sosyal yeterlilik, Aile uyumu ve Sosyal kaynaklar alt boyut puanları ve ölçek toplam puanları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (sırasıyla r=0.693, r=0.659, r=0.498, r=0.682, r=0.682, r=0.788, r=0.811, p<0.001). FACIT-SP 12 İnanç alt boyut puanı arttıkça PDÖ Gelecek algısı, Kendilik algısı, Yapısal stil, Sosyal yeterlilik, Aile

uyumu ve Sosyal kaynaklar alt boyut puanının ve PDÖ Toplam puanının arttığı saptanmıştır.

FACIT-SP 12 Toplam puanları ile PDÖ Toplam puanları arasında pozitif yönde 0.867 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur ($r=0.867$, $p<0.001$). FACIT-SP 12 Toplam puanı arttıkça PDÖ Toplam puanının arttığı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ayaktan kemoterapi alan kanserli hastaların spiritüel iyilik hali ve psikolojik dayanıklılık düzeyi arasındaki ilişki ve bu ilişkiyi etkileyen tanımlayıcı ve klinik özelliklerine ilişkin bulgular belirlenip, literatür doğrultusunda tartışılmıştır. Kanser hastaları tanı aldıkları andan itibaren yaşamın devamına yönelik endişe ve korku duymaya başlarlar. Hastaların manevi değerlere yönelimi artar ve karşılaştıkları bu sorun ile başa çıkmaya çalışırlar. Hastalar spiritüel anlamda ne kadar iyi ise hastaların psikolojik dayanıklılıkları da doğru orantılı bir şekilde yükselecektir. Spiritüel iyilik hali ve psikolojik dayanıklılık arasındaki ilişki farklı örneklem gruplarında incelenmesine karşın, kanser tanılı hastalarda yeterince incelenmemiştir. Kanser hastalarının bütüncül bakımında önem taşıyan bu konu hakkında çalışmalar yetersiz olup, bu çalışma ile birlikte literatüre katkıda bulunmak hedeflenmektedir.

FACIT-SP Spiritüel İyilik Hali Ölçeği'ne İlişkin Bulguların Tartışılması

Bu çalışmada; FACIT-SP 12 Spiritüel İyilik Ölçeği toplam puan ortalaması $28,56 \pm 12,08$ olarak bulunmuştur. Hastaların spiritüel iyilik hallerinin orta seviyede olduğu tespit edilmiştir. Literatürde kanserli hastaların spiritüel iyilik düzeylerini belirlemeye yönelik olarak yapılan bazı çalışmalarda; FACIT-Sp 12 Spiritüel İyilik Ölçeği toplam puan ortalaması, Purnell ve ark. (2009)'nın yaptıkları çalışmada $36,66 \pm 8,01$, Kavalalı Erdoğan (2019)'ın yaptığı çalışmada $39,9 \pm 9,8$, Öner (2012)'in yaptığı çalışmada $31,88 \pm 8,44$, Yüksel (2019)'in yaptığı çalışmada ise $32,73 \pm 5,86$ olarak saptanmıştır. Yapılan bu çalışmalar, kanserli hastaların

spiritüel iyilik düzeylerinin bizim çalışmamıza oranla orta düzey üstünde olduğunu göstermektedir. Spiritüel iyilik hali birçok faktörden etkilenmekte birlikte çalışma sonucumuzun diğer çalışma ortalamalarının gerisinde kalma nedeni hastaların farklı başa çıkma mekanizması kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁰⁻³³

Yetişkinler İçin Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği'ne İlişkin Bulguların Tartışılması

Bu çalışmada, Yetişkinler İçin Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği toplam puan ortalaması $107,45 \pm 32,01$ olarak bulunmuştur. Hastaların psikolojik dayanıklılık düzeyinin orta seviyenin üstünde olduğu söylenebilir. Eren, yaptığı çalışmada hematoloji hastalarının psikolojik dayanıklılık ölçeği puanını $132,38 \pm 20,74$ olarak bulmuştur. Akyüz, yaptığı çalışmada meme kanseri olan hastaların psikolojik dayanıklılık ölçeği puanını $130,91 \pm 18,26$ olarak bulmuştur. Yalçın, yaptığı çalışmada meme kanseri olan bireylerin psikolojik dayanıklılık ölçeği puanını $123,68 \pm 17,45$ olarak bulmuştur. Sonuçlar birbirleri ile benzerlik göstermekle birlikte çalışmamızda daha düşük puan elde edilmiştir.³⁴⁻³⁶ Çalışma sonucumuzun bu çalışmalara göre daha düşük çıkmasının, hastaların farklı kanser türlerine sahip olması, tedavilerin daha agresif seyretmesi, prognozun daha kötü olması gibi nedenlere bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca hastaların etkin başa çıkma mekanizmasına sahip olup olmaması da psikolojik dayanıklılığı etkilemektedir. Kronik strese maruz kalan kanser hastaları, psikolojilerini olumsuz yönde etkileyen bir takım sağlık sorunları ile karşı karşıya kalmaktadır. Kanser hastalarının stres deneyimine; kişilik özellikleri, cinsiyet, din, inançlar ve kültür gibi bireysel faktörlerin aracılık edebileceğini anlamak önemlidir.³⁷

FACIT SP 12 Toplam Puanına Etki Eden Faktörlerin Tartışılması

Bu çalışmada; tanı konma süresi, çocuk sayısı, kanser tipi ve kanser evresi değişkenlerinin, spiritual iyilik haline etkilerinin anlamlı olduğu bulunmuştur. Hastaların tanı konma süresi arttıkça spiritual iyilik hali puanlarının azal-

dığı saptanmıştır. Kanser, tanı konulduğu andan itibaren başlayarak tedavi süreci boyunca psikososyal, fiziksel, ve ruhsal sorunları da beraberinde getiren bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda tanı konma süresinin uzamasına ek olarak tanı aldıktan sonraki ilk süreçte de spiritüel iyilik hali puan ortalaması düşmektedir. Çalışmamızda ulaştığımız bu sonuç doğrultusunda tanı konma süresinin uzamasına bağlı maneviyatta yaşanan düşüş, bireyin belirsizlik duygusu yaşaması ve bireyde meydana gelen belirtilerin korku ve kaygıya neden olması gibi nedenlerle açıklanabilir. Çalışma sonucumuzla örtüşmemekle birlikte, Kılıçkap'ın yaptığı çalışmada, 6 ay-2yıl önce tanı almış hastaların spiritüel iyilik puan ortalamasının yeni tanı konulan hastalara oranla daha yüksek çıkması, hastaların kanserle baş etmede spiritualiteyi zaman içinde daha çok kullandıklarını göstermektedir.³⁸

Çalışmamızda çocuğu olan hastaların spiritual iyilik hali üzerinde daha güçlü bir olumlu etkiye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Phenwan ve ark.'ın yaptığı çalışmada hastaların aile bağlarının kuvvetli olması ve özellikle çocuk sahibi olmaları spiritüel iyilik halini olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. Yüksel (2019)'in çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde çocuk sahibi olmanın spiritüel iyilik halini arttırdığı sonucu bulunmuştur.^{33,39} Spiritualite, bireyin yaşamının anlam ve amacını arayışı tanımından yola çıktığımızda, çocuk sahibi olmanın çoğu birey için yaşamlarının en büyük amacı olduğu görülmektedir. Aynı zamanda çocuklar en güçlü sosyal destek ağını oluşturmaktadır. Çalışmamızda da çıkan sonuçlar çocuk faktörünün spiritüel iyilik hali artışındaki etkisini açıkça göstermektedir.

Çalışmamızda kanser tipinin mide/özofagus kanseri olma durumu, spiritüel iyilik halini en fazla olumsuz etkileyen değişken olduğu görülmüştür. Kanser tansının daha agresif olması, metastaz varlığı ve ileri evre kanser tanısı almış olma durumu hasta durumu hasta tarafından hastalığın ilerlediği ve ölümün yaklaştığı şeklinde algılanmaktadır. Bu nedenle hastanın spiritüel iyilik hali olumsuz yönde etkilenebilmektedir.³¹

Çalışmamızda; kanser evresinin Evre 4 olması spiritüel iyilik halini olumsuz etkileyen bir değişkendir. Yapılan bazı çalışmalarda ileri evre kanser hastalarının spiritüel endişe yaşadığı, aynı zamanda depresyon ve anksiyete yaşayan hastaların spiritüel iyilik halinin azaldığı ve spiritüel acı yaşadığı bulunmuştur.⁴⁰ Kahraman'ın yaptığı çalışmada metastaz olma durumunun spiritüel iyilik halini etkilemediği bulunmuştur. Öner'in yaptığı çalışmada ise istatistiksel olarak çok fazla anlamlı sayılmasa da metastaz olmayan hastaların spiritual iyilik toplam puan ortalamasının yüksek olduğu bulunmuştur.^{31,41}

Hastaların kanser evresine göre spiritüel iyilik hali değerlendirildiğinde ise çoğunlukla evresi 1 ve 2 olan hastaların puanlarının 3 ve 4 olan hastaların puanlarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak metastaz gelişen hastaların metastaz gelişmeyen hastalara oranla spiritüel iyilik hali daha düşük bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda ileri evre kanser hastalarının spiritüel endişe yaşadığı, aynı zamanda depresyon ve anksiyete yaşayan hastaların spiritüel iyilik halinin azaldığı ve spiritüel acı yaşadığı bulunmuştur.⁴⁰ Kahraman'ın yaptığı çalışmada metastaz olma durumunun spiritüel iyilik halini etkilemediği bulunmuştur. Öner'in yaptığı çalışmada ise istatistiksel olarak çok fazla anlamlı sayılmasa da metastaz olmayan hastaların spiritual iyilik toplam puan ortalamasının yüksek olduğu bulunmuştur.^{31,41} Kanser tansının daha agresif olması, metastaz varlığı ve ileri evre kanser tanısı almış olma durumu hasta durumu hasta tarafından hastalığın ilerlediği ve ölümün yaklaştığı şeklinde algılanmaktadır. Bu nedenle hastanın spiritüel iyilik hali olumsuz yönde etkilenebilmektedir.³¹

PDÖ Toplam Puanına Etki Eden Faktörlerin Tartışılması

Çalışmamızda; tanı konma süresinin artması psikolojik dayanıklılık durumunu olumsuz etkileyen bir değişken olarak bulunmuştur. Eren'in yaptığı çalışmada hematoloji tanı hastaların, tanı süreleri ile psikolojik dayanıklılık ölçek puanları arasında anlamlı bir fark olmadığı bulun-

muştur.³⁴ Tanı konma süresinin uzaması bireyde belirsizlik ve korku duygusuna neden olmaktadır. Bu durumda hastanın psikolojisini olumsuz yönde etkileyerek psikolojik dayanıklılığı azalttığını söyleyebiliriz.

Bu çalışmada; çocuk varlığı ve sayısının fazla olması psikolojik dayanıklılık durumunu olumlu etkileyen bir değişken olarak saptanmıştır. Güngör'ün yaptığı çalışmada çocuk sahibi olan bireylerin PDÖ Aile uyumu alt boyutundan, çocuk sahibi olmayanların ise Gelecek algısı alt boyutundan daha yüksek puan aldıkları bulunmuştur.^{34,42} Çocuk sahibi olmak çoğu birey için yaşamın anlamını ifade etmektedir. Çocuklar; yaşamak için bir neden, her konuda destek alınan candan bir parça, en büyük güç kaynağı olarak düşünülürse psikolojik dayanıklılığı arttırmada oldukça etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Bu çalışmada; Kanser tipinin mide/özofagus kanseri olma durumu ve kanser evresinin artması, psikolojik dayanıklılık durumunu olumsuz etkileyen değişkenler olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda evre sayısının artması, yaşanan semptomların şiddetinin artmasına ve ölüme yakın olma düşüncesi hastanın anksiyete yaşamasına neden olarak psikolojik dayanıklılığı azaltmaktadır. Atay'ın kemoterapi tedavisi gören kanser hastalar ile yaptığı çalışmada ise son evre kanser hastalarının kemoterapi semptomlarını daha fazla yaşadığı buna bağlı olarak da psikolojik dayanıklılıklarının azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuç çalışmamızla benzerlik göstermektedir.^{43,44}

FACIT SP12 Spiritüel İyilik Hali Ölçeği ve Yetişkinler İçin Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği Arasındaki İlişkinin Tartışılması

Çalışmamızda; spiritual iyilik hali puanı arttıkça psikolojik dayanıklılık toplam puanının arttığı bulunmuştur. Gültekin ve ark.'nın karaciğer nakli olan hastalarla yaptıkları çalışmanın sonucuna göre hastaların spiritüel iyilik hali ile psikolojik dayanıklılığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Karaciğer nakli yapılan hastaların spiritüel iyilik hali arttıkça psikolojik dayanıklılıkları da

artmaktadır. Çalışmamız bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.⁴⁵ Kasapoğlu, COVID-19 salgını ile ilgili yapmış olduğu çalışmada spiritualitenin psikolojik dayanıklılık ile ilgili hem doğrudan hem de dolaylı olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ Uysal ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada psikolojik dayanıklılığın olumlu bir şekilde dinî başa çıkma ile pozitif yönde ve anlamlı bir ilişkisinin olduğu; olumsuz bir şekilde dinî başa çıkma ile ise negatif yönde ve anlamlı bir ilişkisinin olduğu saptanmıştır.⁴⁷ Türker'in yapmış olduğu araştırma sonucuna göre yetişkinlerde dindarlık ve psikolojik dayanıklılık arasında anlamlı bir neden ilişkisi saptanmamıştır. Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği Aile Uyumu alt boyutu ile Dindarlık Ölçeği Tecrübe ve İnanç alt boyutları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.⁴⁸ Mahdian ve Ghaffari'nin kanser hastaları ile yaptığı çalışmada ise spiritüel iyilik halinin umut üzerindeki etkisine psikolojik dayanıklılığın ve algılanan sosyal desteğin aracılık ettiği sonucu ortaya çıkmıştır.⁴⁹ Bireyin psikolojik sağlığı tehlikeye girdiğinde, anksiyete, depresyon, yalnızlık duygusu, hayattaki anlam kaybı gibi psikolojik rahatsızlıklar meydana gelebilir ve bireyin yaşam adaptasyonu bozulabilir.⁵⁰ Spiritüel iyilik hali, kanser teşhisi konulan hastalarda hayal kırıklığına uğrama ve yaşamın sonlanması düşüncelerinin en büyük savaşıdır. Özellikle terminal dönemde olan hastalar için psikolojik ve dinsel rahatlığa sahip olmak fiziksel sağlıktan daha önemlidir.⁴⁹ Kanser tanısı almış olmak gibi strese neden olabilecek bir durum ile karşılaşıldığında bu duruma karşı direnç kaynağı görevi gören psikolojik dayanıklılık, kişinin spiritüel iyilik halini oluşturan destek sistemi ile entegre bir şekilde ilerlemektedir.⁴⁸⁻⁵³

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma sonucunda, FACIT SP 12 ve PDÖ toplam puanına etki eden faktörleri belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizinde; tanı konma süresi, çocuk sayısı, kanser tipi ve kanser evresi değişkenlerinin etkilerinin anlamlı olduğu saptanmıştır. Hastaların spiritüel iyilik halleri arttıkça, psikolojik dayanıklılık düzeylerinin de arttığı söylenebilir. Kanser tanısı alan hastalar, hastalık sürecinde tıbbi,

sosyal, psikolojik ve ekonomik boyutları olan çok çeşitli sorunlarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Hastalık sürecinde bireyin spiritual gereksinimleri artmakta ve bu nedenle spiritual gereksinimleri karşılanamayan kanser hastaları hastalığın etkilerinden daha çok zarar görmekte ve psikolojik dayanıklılıkları etkilenmektedir. Aile (çocuklar vb); kanser tanısı alan hastalar için en önemli sosyal destek sistemini oluşturur. Bu nedenle, hastaların psikolojik dayanıklılıklarını artırmak için eşler, çocuklar ve diğer aile üyelerinin hastalarına destek olmalarının önemi konusunda bilgilendirilmesi ve yönlendirilmesi önerilir.

Sağlık profesyonellerinin belirli aralıklarla hastaların spiritüel iyilik halini ve psikolojik dayanıklılık durumunu tanınması, hasta ve bakım verenler ile terapötik ilişki kurma becerilerini geliştirmesi gerekmektedir. Kemoterapi alan kanser hastalarına yönelik çalışmamıza benzer çalışmaların daha büyük örneklerle yapılması önerilir.

Bilgilendirilmiş Onam

Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Araştırmanın yürütülebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'ndan etik kurul izni alınmıştır (Karar No: 2019/14-45 Tarih: 12.06.2019).

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkıları

Fikir – NÖ; Denetleme-NÖ; Malzemeler – NÖ; Veri toplanması ve/veya işlemesi- NÖ,EK; Analiz ve/veya yorum –NÖ,EK; Yazıyı yazan – NÖ,EK.

Kaynaklar

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 4th Edition (İnternet). 2018 (Erişim Tarihi: 15.02.2019) Erişim adresi: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
2. Türkiye Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri (İnternet). 2014 (Erişim Tarihi:12.02.2019). Erişim Adresi: <http://www.kanser.saglik.gov.tr/>
3. Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow (İnternet). 2020 (Erişim Tarihi 26.02.2021). Erişim Adresi: Global Cancer Observatory (iarc.fr)
4. Canada AL, Murphy PE, Fitchett G, Peterman AH, Schover LR. A 3-factor model for the FACIT-Sp. *Psycho-Oncology*. 2008; 17: 908-916.
5. Surbone A, Baider L. The spiritual dimension of cancer care. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2010; 73: 228-235.
6. Çınar F, Eti Aslan F. Spiritüalizm ve Hemşirelik: Yoğun bakım hastalarında spiritüel bakımın önemi. *G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN*. 2017; 3(1): 37-42.
7. Rohde G, Kersten C, Vistad I, Mesel T. Spiritual well-being in patients with metastatic colorectal cancer receiving noncurative chemotherapy. *Cancer Nursing*. 2017; 40(3): 209-216.
8. Halıcı Kurtulan M, Karamak Ö. Ölüm Kaygısı, Tinsellik, Dindarlık Eğilimi ve Varoluş Kaygısı Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi: *Spiritual Psychology and Counseling*, 2016;1: 163-187.
9. Visser A, Garssen B, Vingerhoets A. Spirituality and well-being in cancer patients: a review. *Psycho-Oncology*. 2010; 19: 565-572.
10. Kavak F, Özdemir A, Dural G. The Relation between spiritual wellbeing and psychological resilience among patients diagnosed with advanced gastrointestinal cancer. *Current Psychology (İnternet)*. 2019 (Erişim Tarihi 12.02.2021). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s12144-018-0116-0>
11. Hintistan S, Pekmezci H, Nural N, Güner GS. Kemoterapi alan hastalarda psikolojik semptomlar. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*. 2015; 4(1): 1-9.
12. Kararınak Ö. Psikolojik sağlamlık, risk faktörleri, ve koruyucu faktörler. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*. 2006; 3 (26): 130-139.
13. Basım NH, Çetin F. Yetişkinler için Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği'nin Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011; 22:2, 104-114.
14. Kararınak Ö, Çetinkaya RŞ. Benlik saygısının ve denetim odağının psikolojik sağlamlık üzerine etkisi: Duyguların aracı rolü. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*. 2011; 4 (35): 30-43.
15. Terzi Ş. Üniversite öğrencilerinin psikolojik dayanıklılıkları ve algıladıkları sosyal destek arasındaki ilişki. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*. 2008; 29: 1-9.
16. Karakaş S. Kanser hastalarında hastalığı değerlendirme biçimlerinin anksiyete depresyon ve yaşam kalitesine etkisi (Yüksek Lisans Tezi). *Erzurum: Atatürk Üniversitesi*; 2007.
17. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: *Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol*. 2012; 23(7): 139-154.
18. Albayrak A, Kurt E. Relationship between depression levels due to pain and loss of limb (mastectomy) and quality of life and religiosity in patients with breast cancer. *DEÜİFD Din Psikolojisi Özel Sayısı*. 2016; 41-81.
19. Kavas E, Kavas N. Spiritual support perception scale development, validity and reliability. *International Periodical for the languages, literature and History of Turkish or Turkic*. 2014; 9: 905-915.
20. Gonzalez P, Castaneda SF, Dale J, Medeiros AE, Buelna C, Nunez A, et al. Spiritual well-being and depressive symptoms among cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*. 2014; 22: 2393-2400.
21. Smith L, Webber R, Defrain J. Spiritual well-being and its relationship to resilience in young people: A mixed methods case study. *SAGE Open*. 2013; 3: 1-16.
22. Fombuena M, Galiana L, Barreto P, Olive A, Pascual A, Rubio AS. Spirituality in patients with advanced illness: The role of symptom control, resilience and social network. *Journal of Health Psychology*. 2016; 21(12): 2765-2774.
23. Tuck I, Anderson L. Forgiveness, flourishing, and resilience: The influences of expressions of spirituality on mental health recovery. *Issues in Mental Health Nursing*. 2014; 35(4): 277-282.
24. Hunter-Hernandez M, Costas-Muniz R, Gany F. Miss opportunity: Spirituality as a bridge to resilience in Latinos with cancer. *Journal of Religion and Health*. 2015; 54(6): 2367-2375.
25. Rabow MW, Knish SJ. Spiritual well-being among outpatients with cancer receiving concurrent oncologic and palliative care. *Supportive Care in Cancer*. 2014; 23(4): 919-923.
26. Peterman A, Fitchett G, Brady LM, et al. Measuring spiritual well-being in people with cancer: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Spiritual Well-Being Scale. *Annals of Behavioral Medicine*. 2002; 24(1): 49-58.
27. Aktürk Ü, Erci B, Araz M. Functional evaluation of treatment of chronic disease: Validity and reliability of the Turkish version of the Spiritual Well-Being Scale. *Palliative and Supportive Care*. 2017; 15: 684-692.
28. Frnborg O, Barlaug D, Martmussen M, Rosenvinge JH, Hjemdal O. Resilience in Relation to Personality and Intelligence. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2005; 14(1): 29-42.
29. Dane E, Olgun N. Hemodiyaliz Hastalarının Psikolojik Dayanıklılık Durumları ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*. 2016; 11(1): 43-54.
30. Purnell JQ, Andersen BL, Wilmot JP. Religious practice and spirituality in the psychological adjustment of survivors of breast cancer. *Couns Values*. 2009; 53(3): 165.
31. Öner H. Cerrahi onkolojik hastalarda spiritualite ve yaşam kalitesi (Yüksek Lisans Tezi). *Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi*; 2012.
32. Kavalalı Erdoğan T. Onkoloji Hastalarında Yalnızlık Ve Ölüm Algısı İle Spiritüel İyilik Hali Arasındaki İlişki (Yüksek Lisans Tezi). *Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi*; 2019.
33. Yüksel Ş. Onkolojik Cerrahi Geçiren Hastaların Spiritualite Ve Umud Durumlarının Belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi). *Gaziantep: Hasan Kalyoncu Üniversitesi*; 2019.
34. Eren B. Hematoloji Hastalarında Psikolojik Sağlamlık Ve Etkileyen Faktörler (Yüksek Lisans Tezi). *İstanbul: İstanbul Üniversitesi*; 2019.
35. Akçyüz M. Meme Kanseri Tanılı Hastalarda, Dindarlık Düzeyi ile Psikolojik Dayanıklılık ve Travma Sonrası Büyüme Arasındaki İlişkinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi). *Malatya: İnönü Üniversitesi*; 2017.
36. Yalçın Y. Meme Kanseri Tanısı Almış Hastaların Teşhisten Önce Stresli Yaşam Olaylarıyla Karşılaşma Durumları Ve Psikolojik Dayanıklılık Düzeylerinin Belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi). *Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi*; 2015.
37. A Al Eid N, Alqahtani M, Marwa K, Arnout B, Alswailem H, Al Toaimi A. Religiosity, Psychological Resilience, and Mental Health Among Breast Cancer Patients in Kingdom of Saudi Arabia. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2020; 14: 1-13.
38. Kılıçkap S. Kanser hastalarında yaşam kalitesi ile hastalığın klinopatolojik özellikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (Yüksek Lisans Tezi). *Ankara: Hacettepe Üniversitesi*; 2009.
39. Phenwan T, Peerawong T, Tulathamki JK. The meaning of spirituality and spiritual well-being among thai breast cancer patients: A qualitative study. *Indian J Palliat Care*. 2019; 25(1).
40. Delgado-Guay M, Parsons H, Hui D, De La Cruz M, Govan K, Bruera E, et ark. The impact of spirituality, religiosity, and spiritual pain in coping strategies and quality of life (QOL) of caregivers of advanced cancer patients (CACP) in the palliative care (PC) setting. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011; 41(1): 282.
41. Kahraman BN. Akciğer Kanseri Hastalarında Spiritüel İyilik Halinin Hastalık Algısına Etkisi (Yüksek Lisans Tezi). *Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi*; 2020.
42. Güngör E. Kanser Tanısı Alan Bireylerde Travma Sonrası Büyüme Ve Psikolojik Dayanıklılık Düzeylerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). *Erzurum: Atatürk Üniversitesi*; 2019.
43. Sevim E. Kemoterapi Alan Kanser Hastalarının Psikolojik Dayanıklılık Ve Umud Düzeylerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). *İstanbul: Okan Üniversitesi*; 2018.
44. Atay M. Kemoterapi tedavisi gören kanser hastalarında psikolojik dayanıklılık ve hayatın anlamının yaşanan semptomlar üzerine etkisi (Yüksek Lisans Tezi). *İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi*; 2019.
45. Gültekin A, Kavak F, Özdemir A. The correlation between spiritual well-being and psychological resilience in patients with liver transplant (İnternet). 2019 (Erişim Tarihi 09.03.2021) Erişim Adresi: doi: 10.5455/medscience.2018.07.8997.
46. Kasapoğlu F. COVID-19 Salgının Sürecinde Kaygı ile Manevîyat, Psikolojik Sağlamlık ve Belirsizliğe Tahammülsüzlük Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi. *Electronic Turkish Studies*. 2020; 15(4): 599-614.
47. Uysal V, Kaya Göktepe A, Karagöz S, İlerisoy M. Dinî Başa Çıkma ile Umud, Hayat Memnuniyeti ve Psikolojik Sağlamlık Arasındaki Etkileşim Üzerine Bir Araştırma. *Marmara Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*. 2017; 52(52): 139-160.
48. Türker N.T.Y. Yetişkinlerde dindarlık ve psikolojik sağlamlık ilişkisi üzerine bir araştırma. (Yüksek Lisans Tezi) *Bursa: Uludağ Üniversitesi*; 2018.
49. Mahdian Z, Ghaffari M. The mediating role of psychological resilience, and social support on the relationship between spiritual well-being and hope in cancer patients. *Journal of Fundamentals of Mental Health*. 2016; 18(3): 130-8.
50. Craven RF, Hirnle CJ. *Fundamental of nursing: Human health and function*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. 1383-92.
51. Öcalan S, Uzar Özçetin YS. Kanser Deneyiminde Ruminasyon, Tükenmişlik ve Psikolojik Sağlamlık. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2020; 12(3):421-433.
52. Uzar-Özçetin YS, Hiçdurmaz D. Effects of an empowerment program on resilience and posttraumatic growth levels of cancer survivors: A randomized controlled feasibility trial. *Cancer Nurs*, 2019;42:1-13.

Levels of Anxiety and Relationship of Anxiety with Coping Styles and Related Factors in Medical Students During COVID-19 Pandemic

COVID-19 Pandemisi Sırasında Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Anksiyete Düzeyleri ve Anksiyetenin Başa Çıkma Stilleri ve İlgili Faktörler ile İlişkisi

Alperen Kılıç^{*1}, Mehmet Buğrahan Gürcan², Zekeriya Kökrek³

¹ İstanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, İstanbul, Turkey

² İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Department of Psychiatry, İstanbul, Turkey

³ İstanbul Sabahattin Zaim University, Faculty of Humanities and Social Sciences, Department of Psychology, İstanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Alperen Kılıç

TEM Avrupa Otoyolu Göztepe Çıkışı No: 1, 34214, Bağcılar, İstanbul, Turkey

T: +90 212 460 70 00 E-mail: alperenkilic88@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 12.05.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 15.08.2022

Orcid:

Alperen Kılıç <https://orcid.org/0000-0003-2610-1830>

Mehmet Buğrahan Gürcan <https://orcid.org/0000-0003-1490-3596>

Zekeriya Kökrek <https://orcid.org/0000-0003-0689-5952>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):403-415) DOI: 10.31832/smj.1115755

Abstract

Objective	The aim of our study is to investigate the relationship between "clinically significant anxiety" and coping styles and selected characteristics, as well as anxiety levels during the Coronavirus Disease-19 (COVID-19) outbreak in medical school students.
Materials and Methods	An online questionnaire was performed to evaluate 713 medical school students. The questionnaire included the sociodemographic data, items evaluating selected features, Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) Scale and Coping Styles Scale Brief Form (The Brief COPE).
Results	Of the 713 participants, 285 (39.97%) were normal, 261 (36.61%) were mild, 123 (17.25%) were moderate, and 44 (6.17%) had severe anxiety levels. Since 167 (23.42%) of the participants had GAD-7 scores ≥ 10 , we can say that they had "clinically significant anxiety" and these individuals needed clinical evaluation in terms of possible GAD diagnosis. Being female ($p<0.001$) and younger ($p=0.025$) were statistically significantly associated with "clinically significant anxiety". More adoption by medical school students of the ineffective coping strategies such as focus on and venting of emotions, substance use, behavioral disengagement, mental disengagement, and the problem-focused coping strategies such as suppression of competing activities are considered predictors of "clinically significant anxiety". On the contrary, those who did not have "clinically significant anxiety" have statistically significantly more adopted problem-focused coping styles such as using instrumental social support ($p=0.049$) and planning ($p<0.001$), and emotional-focused coping styles such as positive reinterpretation ($p<0.001$) and acceptance ($p=0.014$).
Conclusion	Our results emphasize the factors and functional coping styles that should be considered to protect the mental health of medical school students while fighting a disaster that has a major impact on society worldwide.
Keywords	anxiety; COVID-19; coping styles; medical collage students; outbreak

Öz

Amaç	Çalışmamızın amacı Coronavirus Hastalığı-19 (COVID-19) pandemisi sırasında tıp fakültesi öğrencilerinin anksiyete düzeylerini, ayrıca "klinik olarak anlamlı anksiyete"nin başa çıkma stilleri ve seçilmiş özellikler ile ilişkisini araştırmaktır.
Gereç ve Yöntem	713 tıp fakültesi öğrencisini değerlendirmek için çevrimiçi bir anket yapıldı. Anket sosyodemografik veriler, seçilmiş özelliklerin değerlendirildiği maddeleri, Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) Ölçeği, Başa Çıkma Stilleri Ölçeği Kısa Formu (BÇSÖ-KF) alt bölümlerini içermektedir.
Bulgular	713 katılımcının 285 (%39,97)'i normal, 261 (%36,61)'i hafif, 123 (%17,25)'i orta, 44 (%6,17)'ü ciddi seviyede anksiyeteye sahipti. Katılımcıların 167 (%23,42)'sinin YAB-7 skorları ≥ 10 du, böylece "klinik olarak anlamlı anksiyete"ye sahipti ve bu kişilerin YAB bakımından klinik değerlendirmeye ihtiyacı vardı. Kadın ($p<0.001$) ve daha küçük yaşta ($p=0.025$) olmak istatistiksel olarak anlamlı klinik anksiyete ile ilişkiliydi. İşlevsel olmayan (inefektif) başa çıkma stillerinden olan duygulara odaklanma ve ortaya koyma, madde kullanımı, davranışsal olarak ilgiyi kesme ve zihinsel olarak ilgiyi kesme ve problem odaklı başa çıkma stillerinden olan diğer etkinlikleri bırakmayı daha fazla benimseme "klinik olarak anlamlı anksiyete" üzerinde öngördürüydü. Aksine, "klinik olarak anlamlı kaygısı" olmayanlar, problem odaklı olan araçsal sosyal destek kullanımını ($p=0.049$) ve planlama ($p<0.001$) ile duygusal odaklı olan olumlu yeniden yorumlama ($p<0.001$) ve kabullenme ($p=0.014$) başa çıkma stillerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla benimsemiştir.
Sonuç	Bulgularımız, dünya çapında toplum üzerinde büyük etkileri olan bir felakette savaşırken tıp fakültesi öğrencilerinin mental refahını korumak için dikkate alınması gereken faktörleri ve işlevsel olabilecek başa çıkma stillerini vurgulamaktadır.
Anahtar Kelimeler	anksiyete; COVID-19; başa çıkma stilleri; tıp fakültesi öğrencileri; salgın

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the etiological agent for Coronavirus Disease-19 (COVID-19), was first identified in China as a cause of pneumonia on December 31, 2019 and the disease has since spread to many countries in the world. It was announced to be a global pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020.¹

Several previous studies have shown that stressful experiences in life can influence the psychological and physical well-being of individuals.^{2,3} The emergence and consequences of infectious diseases such as severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East Respiratory syndrome (MERS), and COVID-19 (e.g anxiety, threat and fear related to a disease) are incontestable stress factors.⁴⁻⁶ This large-scale, viral, public health event has put tremendous pressure on healthcare workers and the public.^{7,8} Not only did the epidemic raise the risk of death from viral infection, but it also placed intolerable psychological pressure on people around the world.^{9,10} Many researches have reported the psychological effects of the outbreak on the public, healthcare professionals, and adolescents.¹¹⁻¹³

It is expected that delays in reopening of the universities due to spread of the disease and tight isolation measures will affect the mental health of university students. A study shows that public health crises can have several psychological effects on university students, which can be categorized as anxiety, fear and concern.¹⁴ The virus may have an impact on their work and future employment and COVID-19 may have triggered this anxiety.^{13,15} To our knowledge, the number of studies on mental health of university students facing the COVID-19 pandemic is limited.¹⁶⁻¹⁸ Even so, unlike other students, medical students have a more comprehensive information on the nature of the disease, and this may make them more anxious during the quarantine period. This outbreak has disrupted and delayed the academic programs of medical schools, and the students have become potentially more anxious.^{17,18}

At the present time, GAD-7 is the most commonly used measure for evaluation levels of anxiety in clinical practice and study due to its diagnostic reliability and efficacy.¹⁹ It can be administered for screening, diagnosis and assessment of the severity of anxiety disorders, along with assessment post-traumatic stress disorders, social phobia and panic disorders.²⁰

To our knowledge, only a few number of studies have investigated the coping strategies during outbreaks such as SARS and COVID-19.²¹⁻²³ We found only one study each investigating coping strategies among university students during the SARS (in China) and COVID-19 (in Pakistan) outbreaks.^{24,25} As far as we know, our study is the first research to examine the coping styles of medical school students during any epidemic.

The development of strategies that direct students towards efficient and appropriate emotional control in public health emergencies and prevent losses during crises is a matter of urgency for universities. Thereby, we researched and examined the mental health status of medical students, their coping styles and related factors during the epidemic. In this context, our aim is to investigate the levels of anxiety in medical school students and their coping styles and related factors during the pandemic. Thus, we want to provide a conceptual basis for psychological interventions to medical students and provide a framework for the implementation of national and government policies.

MATERIAL and METHODS

Participants and study design

We designed a survey to assess the levels of anxiety among many medical school students in Turkey, their coping styles and related factors during COVID-19 pandemic. We used an online survey in order to reduce face-to-face interplay and encourage the participation of medical students. Representatives of medical faculties were contacted and the survey were shared in Whatsapp groups where faculty students were registered.

All participants gave informed consent before the study with a “yes-no question” confirming their desire to take part in the research. The data were collected within seven days between May 2 and 8, 2020; after April 11, 2020, the date with the highest number of cases in Turkey (5138 cases).

İstanbul Medipol University Ethics Committee approved the study (registration nr: 10840098-604.01.01-E14679, date of ethics committee approval:28.04.2020).

Survey instruments

The socio-demographic data of the students on age, gender, level of class, place of accommodation (living with parents; yes or no), regular scholarship income and family income levels during the outbreak were collected. A Likert-type questions ranging between 1 to 5 was used to measure the concerns about COVID-19, concern about infect COVID-19 to relatives, unwillingness to work in health sector, sleep problems, experiencing somatic symptoms, level of knowledge about COVID-19, social support and concern about educational process were questioned.

GAD-7 is a brief self-reporting test developed by Spitzer et al. in conjunction with DSM-IV-TR criteria and it is used to evaluate the common anxiety disorder.²⁶ It is a 7-item, 4-point paper-pen style likert-type scale (0 = zero, 1 = few days, 2 = more than half the days, 3 = almost every day) that measures the experiences in the last 2 weeks. The cut-off points of the scale for mild, moderate and severe anxiety are scores of 5, 10, and 15, respectively. Patients with a total score of 10 or higher should be examined and confirmed for a possible diagnosis of GAD. Konkan et al. has adapted the scale to Turkish.²⁷ In order to assess the reliability of the scale, the Cronbach Alpha coefficient was calculated by performing Reliability Analysis to determine the internal consistency of the items. The Cronbach's alpha value for GAD-7 total score was found to be 0.852. The obtained results show that the scale is reliable. Cronbach's alpha value of our GAD-7 scale was 0.907.

The Coping Styles Scale Brief Form (Brief COPE) was developed by Carver as the short form of the scale named Coping Styles (COPE) that was developed by Carver et al. to assess the different behaviors against the stressful conditions.^{28,29} In the Brief COPE, there are 28 statements about different coping styles, each of which can be divided into 14 subscales with two expressions. Answers to each item can be scored from 1 to 4 as: 1 = I usually don't do this at all; 2 = I usually this a little bit; 3 = I usually do this a medium amount; 4 = I usually do this a lot. The raw score that can be obtained from each subscale varies between 2 and 8. Adaptation to Turkish was performed by Bacanlı et al. The Turkish version of Brief COPE was used to examine adopted coping strategies.³⁰ The scale consists of using instrumental social support, suppression of competing activities, restraint coping, planning, humor, acceptance, turning to religion, positive reinterpretation, using emotional social support, denial, behavioral disengagement, mental disengagement, focus on and venting of emotions and substance use subscales, and a high score indicates that that coping strategy is adopted more.

Statistical analysis

Data were analyzed using version 22 of the SPSS (SPSS V.22.0). In order to investigate the relationship between anxiety symptoms, coping styles and related factors, we performed univariate analysis by using Mann-Whitney U, t-test, Chi-square and Spearman's correlation tests (continuous variables had non-parametric distribution), in addition to descriptive statistics. Then, we conducted binary logistic regression analysis to determine the contribution of clinically significant anxiety and clinically non-significant anxiety to our categorical dependent variable according to the GAD-7 scale of the relevant predictors. For this purpose, statistically significant ($p < .05$) factors related to clinical anxiety in univariate analyzes were included as independent variables in the regression analysis.

RESULTS

Participant characteristics

The demographic and selected characteristics of the population studied are shown in Table 1a and 1b. Of the 713 medical school students, approximately two-thirds (63.53%) were females. 90.32% of the participants lived with their parents during the pandemic, 11.64% had financial difficulties or low income.

Table 1a. Socio-demographic and clinical characteristics of medical faculty students in the pandemic process (N:713).

	N (%) or Mean ± SD)
Overall	713 (100)
Gender	
Male	260 (36.47)
Female	453 (63.53)
Living with parents	
Yes	644 (90.32)
No	69 (9.68)
Regular scholarship income	
Yes	425 (59.61)
No	288 (40.39)
Family income levels	
Living difficulties	13 (1.82)
Low income	70 (9.82)
Middle income	406 (56.94)
Middle-High income	204 (28.61)
High income	20 (2.81)
Age	22.17 ± 2.40
Level of class	
1.	106 (14.87)
2.	104 (14.59)
3.	80 (11.22)
4.	124 (17.39)
5.	214 (30.01)
6.	85 (11.92)
Concern about COVID-19 ¹	3.10 ± 0.83
Concern about infect COVID-19 to relatives ¹	3.43 ± 0.92
Unwillingness to work in health sector ²	2.44 ± 1.30
Sleep problem ¹	2.73 ± 1.40
Experiencing somatic symptoms ¹	1.67 ± 0.99
Level of knowledge about COVID-19 ³	3.33 ± 0.83

Social support ¹	3.50 ± 1.02
Concern about educational process ¹	3.55 ± 1.21
GAD-7 score	6.48 ± 4.61
GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7	
¹ As measured by a Likert scale. Possible scores range from 1 to 5, with higher scores indicating more frequency.	
² As measured by a Likert scale. Possible scores range from 1 to 5, with higher scores indicating more unwillingness.	
³ As measured by a Likert scale. Possible scores range from 1 to 5, with higher scores indicating more knowledge.	

Table 1b. Socio-demographic and selected characteristics of the study population (N:713).

Problem focused coping	
Using Instrumental Social Support	5.92 ± 1.49
Suppression of Competing Activities	5.41 ± 1.36
Restraint Coping	5.20 ± 1.24
Planning	6.46 ± 1.24
Emotional focused coping	
Humor	5.09 ± 1.82
Acceptance	6.54 ± 1.26
Turning to Religion	5.82 ± 2.03
Positive Reinterpretation	5.79 ± 1.47
Using Emotional Social Support	5.29 ± 1.42
Ineffective coping	
Denial	3.61 ± 1.48
Behavioral Disengagement	3.51 ± 1.46
Mental Disengagement	5.22 ± 1.51
Focus on and Venting of Emotions	5.50 ± 1.53
Substance Use	2.65 ± 1.31

Results of the GAD-7 scale

Mean and total scores of GAD-7 are presented in Table 1a. A total of 285 (39.97%) participants had normal, 261 (36.61%) mild, 123 (17.25%) moderate, and 44 (6.17%) had severe anxiety. The GAD-7 scores of 167 (23.42%) participants were ≥ 10, so they had clinically significant anxiety and required clinical evaluation in terms of general anxiety disorder.

Results of the Brief Cope Questionnaire

Mean Brief Cope questionnaire scores of all participants are presented in Table 1b. The most adopted coping styles were acceptance and planning (mean > 6), and the least

adopted coping styles were substance use, denial and behavioral disengagement (mean <4).

Factors related with possible anxiety in the total sample

The results of univariate analysis for “clinically significant anxiety” among all students are presented in Table 2a and Table 2b.

Table 2a. Sociodemographic factors associated with “ clinically significant anxiety”.			
	GAD-7 score < 10, N (%)	GAD-7 score ≥10, indicated clinically significant anxiety, N (%)	qi-square test, p value
Gender			
Male	218 (83.85)	42 (16.15)	<0.001
Female	328 (72.41)	125 (27.59)	
Living with parents			
Yes	488 (75.78)	156 (24.12)	0.123
No	58 (84.06)	11 (15.94)	
Regular scholarship income			
Yes	320 (75.29)	105 (24.71)	0.326
No	226 (78.47)	62 (21.53)	
Family income levels			
Living difficulties	9 (69.23)	4 (30.77)	0.103
Low income	51 (72.86)	19 (27.14)	
Middle income	302 (74.38)	104 (25.62)	
Middle-High income	170 (83.33)	34 (16.67)	
High income	14 (70.00)	6 (30.00)	
Level of class			
1.	73 (68.87)	33 (31.13)	0.088
2.	82 (78.85)	22 (21,15)	
3.	60 (75.00)	20 (25.00)	
4.	90 (72.58)	34 (27.42)	
5.	168 (78.51)	46 (21.49)	
6.	73 (85.88)	12 (14.12)	
GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7			

Table 2b. Socio-demographic and clinical characteristics associated with “clinically significant anxiety”

	GAD-7score<10, Mean ± SD	GAD-7 score ≥10, indicated clinically significant anxiety, Mean ± SD	Statistic	Mann-Witney u Test, p value
Age	22.25 ± 2.39	21.89 ± 2.42	Z= -2.242	0.025
Concern about COVID-19 ¹	2.98 ± 0.80	3.49 ± 0.78	Z= -6.921	<0.001
Concern about infect COVID-19 to relatives ¹	3.32 ± 0.90	3.80 ± 0.87	Z= -5.823	<0.001
Unwillingness to work in health sector ²	2.38 ± 1.31	2.65 ± 1.27	Z= -2.443	0.015
Sleep problem ¹	2.46 ± 1.33	3.59± 1.28	Z= -9.032	<0.001
Experiencing somatic symptoms ¹	1.46 ± 0.80	2.37 ± 1.21	Z= - 9.771	<0.001
Level of knowledge about COVID-19 ³	3.35 ± 0.83	3.28 ± 0.81	Z= -1.119	0.263
Social support ¹	3.60 ± 1.02	3.16 ± 0.96	Z= -5.179	<0.001
Concern about educational process ¹	3.41 ± 1.21	3.99 ± 1.12	Z=-5.708	<0.001
Problem focused coping				
Using Instrumental Social Support	5.98 ± 1.47	5.70 ± 1.55	Z=-1.962	0.049
Suppression of Competing Activities	5.34 ± 1.36	5.65 ± 1.30	Z=-2.462	0.014
Restraint Coping	5.14 ± 1.26	5.39 ± 1.17	Z=-2.144	0.032
Planning	6.55 ± 1.22	6.18 ± 1.28	Z=-3.359	<0.001
Emotional focused coping				
Humor	5.09 ± 1.80	5.07 ± 1.87	Z=-0.142	0.887
Acceptance	6.60 ± 1.25	6.34 ± 1.27	Z=-2.464	0.014
Turning to Religion	5.88 ± 2.03	5.65 ± 1.30	Z=-1.456	0.145
Positive Reinterpretation	5.93 ± 1.37	5.33 ± 1.66	Z=-4.315	<0.001
Using Emotional Social Support	5.24 ± 1.40	5.44 ± 1.49	Z=-1.426	0.154
Ineffective coping				
Denial	3.55 ± 1.41	3.81 ± 1.68	Z=-1.397	0.162
Behavioral Disengagement	3.28 ± 1.29	4.28 ± 1.71	Z=-7.018	<0.001
Mental Disengagement	5.10 ± 1.48	5.59 ± 1.55	Z=-3.563	<0.001
Focus on and Venting of Emotions	5.34 ± 1.53	5.99± 1.42	Z=-4.738	<0.001
Substance Use	2.53 ± 1.16	3.07 ± 1.66	Z=-4.238	<0.001

GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7

The univariate analysis showed that female gender ($p<0.001$) and younger age ($p=0.025$) were statistically significantly associated with “clinically significant anxiety”. Living with parents, regular scholarship income, income level of the family and the level of class were not significantly associated with “clinically significant anxiety”.

When we examined the selected characteristics, we showed that concern about COVID-19, concern about infect COVID-19 to relatives, sleep problem, experiencing somatic

symptoms and concern about educational process were highly statistically significantly more frequent in those with “significant clinical anxiety” than in those who did not ($p<0.001$), also, the frequency of receiving social support was statistically significantly less ($p<0.001$). In addition, these participants were also statistically significantly more unwilling to work in health sector ($p=0.015$). The level of knowledge about COVID-19 was not associated with “clinically significant anxiety”.

In those with significant clinical anxiety, focus on and venting of emotions, substance use, behavioral disengagement and mental disengagement were highly statistically significantly more coping styles adopted than those without ($p < 0.001$). Also suppression of competing activities ($p = 0.014$) and restraint coping ($p = 0.032$) were found to be statistically significantly more coping styles adopted.

On the contrary, positive reinterpretation ($p < 0.001$) and planning ($p < 0.001$) styles were highly statistically significantly more coping styles adopted in those who did not have “clinically significant anxiety”, while using instrumental social support ($p = 0.049$) and acceptance ($p = 0.014$) were statistically significantly more adopted. Humor, turning to religion, denial and using emotional social support were not significantly associated with “clinically significant anxiety”.

Independent variables were selected from coping styles associated with “clinically significant anxiety” in univariate analysis. A binary logistic regression analysis was conducted to ascertain the independent effects of focus on and venting of emotions, substance use, behavioral disengagement positive reinterpretation, mental disengagement, planning, using instrumental social support, acceptance, suppression of competing activities and restraint coping

on the “clinically significant anxiety” ($GAD-7$ score ≥ 10). Focus on and venting of emotions, substance use, behavioral disengagement, mental disengagement and suppression of competing activities were independently related with “clinically significant anxiety” (Table 3). These coping styles are considered predictive factors on clinically significant anxiety.

DISCUSSION

The main purpose of our study which was conducted right after the peak number of cases seen in Turkey was to determine the rate of clinically significant anxiety, coping strategies of the students and relevant factors during the quarantine period for COVID-19 outbreak. According to these results, more than half of the students had mild to severe levels anxiety and almost one fourth of them had “clinically significant anxiety” (moderate to severe levels anxiety). We consider that this is an important result that should be clinically evaluated as “possible anxiety disorder”. Our findings were consistent with the previous studies examining the prevalence of anxiety during the COVID-19 outbreak.^{13,31} Cao et al. have examined 7143 university students and they have found that about a quarter of the participants had mild to severe anxiety and 3.60% had moderate to severe anxiety.¹⁶ In their study, Liu et al. have included 217 medical students, and found that

Table 3. Binary logistic regression analysis of factors influencing medical faculty students' clinically significant anxiety. (Nagelkerke R Square: 0,193, Hosmer and Lemeshow Test: 0,411)

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	OR	95,0% C.I.for OR
Focus on and Venting of Emotions	0.204	0.070	8.460	1	0.004	1.226	1.069 – 1.407
Substance Use	0.176	0.067	6.818	1	0.009	1.192	1.045 – 1.361
Behavioral Disengagement	0.300	0.072	17.408	1	0.000	1.349	1.172 – 1.553
Positive Reinterpretation	-0.135	0.078	3.040	1	0.081	0.873	0.750 – 1.017
Mental Disengagement	0.134	0.067	4.016	1	0.045	1.144	1.003 – 1.304
Planning	0.011	0.101	0.012	1	0.911	1.011	0.830 – 1.231
Using Instrumental Social Support	-0.103	0.074	1.967	1	0.161	0.902	0.780 – 1.042
Acceptance	-0.079	0.086	0.859	1	0.354	0.924	0.781 – 1.092
Suppression of Competing Activities	0.173	0.078	4.942	1	0.026	1.189	1.021 – 1.385
Restraint Coping	0.106	0.082	1.674	1	0.196	1.112	0.947 – 1.307

about one-fifth of the students had mild to severe anxiety and 7.40% had moderate to severe anxiety.¹⁷ These studies have also used GAD-7 scale. The different results between these previous studies and our study may be due to the fact that these studies were performed in the early stages of the COVID-19 outbreak. In addition, unlike our study, these two studies have been conducted in a single university. Nevertheless, a study which has been performed in the later periods of the outbreak has included 2086 Chinese medical school students and 38.10% of the students had moderate to severe anxiety and this ratio is higher than previous studies.¹⁸

We believe that the variation in prevalences of stress and anxiety related to the pandemic among participants is largely dependent on many factors such as the study design and the rating system, in addition to timing of the research as conducting these studies before, during or after an outbreak may affect the results.³²

The socio-demographic data analysis has shown that females and younger individuals have significantly higher “clinically significant anxiety”. Our study showed that female students were more adversely affected from pandemic. A recent study conducted during the outbreak on university students has shown that females were more anxious because of the pandemic and this finding was consistent with our results.³³ In a study conducted on medical school students during the current pandemic period, no significant association has been shown between gender and anxiety.¹⁷ In a study conducted in Chinese medical students during the COVID-19 pandemic, similar to our finding, the prevalences of anxiety (moderate - severe level) decreased with increasing age.¹⁸

In our study, there was no significant association between the parameters such as living with parents, income level of family, regular scholarship income and class levels and “clinically significant anxiety”. However, Cao et al. during COVID-19 outbreak have shown that living with parents

and having regular family income were associated with low levels of anxiety.¹⁶ Consistent with our findings, a number of studies conducted on medical students¹⁵ and university students in the COVID-19 outbreak have shown that there was no significant association between class status and levels of anxiety.³⁴ Lin et al. have conducted a study in a medical school in China and unlike our results, they have shown that as the higher grade students had lower prevalence of moderate to severe anxiety.¹⁸

The selected characteristics such as concern about COVID-19, concern about infect COVID-19 to relatives, sleep problem, experiencing somatic symptoms, concern about educational process and unwillingness to work in health sector were significantly more frequent in students who had “clinically significant anxiety”, however, the frequency of receiving social support was significantly less.

Based on likert-style anxiety scale, we concluded that medical school students had more concerns about transmitting the infection to their relatives rather than their anxiety about the infection. In a similar study based on a 1-5 scale, it has been shown that healthcare providers were feeling more anxious about transmitting the coronavirus to a family member rather than acquiring the infection themselves.³⁵

About one-third of the students stated that they often or always have sleeping problem. Some other studies have reported similar rates sleep disorders in general population and insomnia in medical staff.^{36,37} In accordance with our findings, Cellini et al. have reported that the increase in sleep difficulties in general population during the COVID-19 outbreak was more significant in those with higher levels of anxiety.³¹ Zhang et al. have reported that the medical staff experiencing insomnia during the outbreak had higher levels of anxiety on GAD-7 scale.³⁶ Concerns among healthcare professionals may cause affect the sleep quality.³⁸

In accordance with our findings, recent studies conducted on university students and healthcare professionals during the COVID-19 period have shown a negative correlation between social support and anxiety levels.^{11,16} During pandemic, social support not only decreases psychological pressure, but also changes the attitude towards help seeking methods. This result demonstrates that in public health crises, efficient and solid social support is needed.³⁹

Similar to our findings, a recent study has shown a positive correlation between university students and anxiety of delayed academic plans during COVID-19 outbreak.¹⁶ Due to the pandemic, some families will lose their incomes, so students may feel worried about paying tuition fees.⁴⁰ In our country, all primary, secondary schools and universities were closed and distance education methods were carried out. Undoubtedly, these steps have an impact on student education and growth.

About a quarter of medical school students in our study were either very or completely unwilling to do their jobs in the future. For this reason, we think that medical school students, who are the doctors of future, are a sensitive and special population. A survey study on health-care workers in Taiwan during the SARS outbreak has shown that 9% of staff were unwilling to work or they were thinking of resigning.⁴¹ A recent study has reported that 15,30% of healthcare workers were considering re-planning or changing their working hours to avoid contact with coronavirus-infected patients.³⁵

In our study, the level of knowledge about COVID-19 was not found to be associated with “clinically significant anxiety”. In accordance with our results, two different studies have reported that there was no significant association between levels of anxiety and level of knowledge on coronavirus infection in midwifery students and general population.^{33,42}

In our study, the most adopted coping strategies used by

medical students were acceptance (one of the emotion-focused coping strategies) and planning (one of the problem-focused coping strategies). The least adopted coping strategies were substance use, denial and behavioral disengagement, which are among the ineffective coping strategies, respectively. In a study by Salman et al. among 1134 university students in Pakistan during the COVID-19 pandemic, the most frequent coping strategy adopted by students were religious/spiritual coping and acceptance.²⁵ These results were partially consistent with our study.

We think that, focus on and venting of emotions, substance use, behavioral disengagement and mental disengagement from ineffective coping strategies, and suppression of competing activities and restraint coping from problem-focused coping strategies, were the more adopted coping strategies by the individuals who had “clinically significant anxiety”. Moreover, regression analysis showed that focus on and venting of emotions, substance use, behavioral disengagement and mental disengagement which are among the ineffective coping strategies, and suppression of competing activities which is among problem focused coping strategies were considered predictors of “clinically significant anxiety”. Apparently, these strategies were not optimal for medical school students. We need to explore the reasons behind these trends and develop strategies to encourage students to adopt more positive coping strategies.

On the contrary, we think that those who do not have clinically significant anxiety to adopt more problem focused strategies such as planning and using instrumental social support coping strategies as well as emotional-focused coping strategies such as positive reinterpretation and acceptance. We believe that the adoption of planning, using Instrumental social support, positive reinterpretation and acceptance coping strategies by medical students should be supported.

In this context, Guo et al. have conducted a study in Chi-

nese adults during the COVID-19 outbreak and stated that more using problem focused and cognitive coping behaviors could predict a reduction in mental health problems, cognitive coping behaviors should be restructured, and cognitive behavioral treatments could be promising.²¹ Some studies have reported that problem-focused coping strategies could relieve the symptoms of post-traumatic stress, depression and insomnia, and emotional focused coping strategies could aggravate mental health symptoms.^{21,43}

Consistent with our study, Zhu et al. have reported that the overall score for positive coping strategies of the frontline workers such as doctors and nurses are negatively correlated with the total anxiety and depression scores during the COVID-19 outbreak. The questionnaire they used in their study (The Simplified Coping Style Questionnaire (SCSQ)) was somewhat different from our questionnaire (The Brief COPE). Zhu et al. have suggested that a positive coping style was a protective factor against anxiety and depression and it could help people resist negative emotions.²² Holz et al. have reported that exposure to constant stress will increase the levels of depression and anxiety in adults, especially women, but positive coping styles might be beneficial.⁴⁴

This research was mainly conducted to determine the association between anxiety and coping strategies. However, a previous study has shown that negative emotions such as anxiety in the early stages of disasters can lead to post-traumatic stress disorder when left unattended. On the other hand, if early measures are taken with the help of coping strategies, it can be possible to protect the mental health.⁴⁵ Meanwhile, during the 2003 SARS outbreak, a study that has investigated the association between stress, coping strategies and adaptation experiences among university students has also made some suggestions for university counseling services.²⁴ As there is excessive and possibly misguided information on the Internet, students should be provided with correct information about where and how

to find the useful resources. This will make finding valuable knowledge easier for individuals. To make the lives of students more exciting, online courses can be launched, and this can provide a forum for students to connect with each other. As some students may have irregular habits, it is also necessary to encourage them to quit these habits, as bad habits can also cause bad moods. Students with moderate or severe depression or anxiety should pay more attention by teachers and be provided with some relaxation platforms. One of the ways of relieving and relaxing is helping them solve problems they have encountered. However, if a student's symptoms are too serious to be resolved by the teacher, professional help and medical advice should be sought.¹⁷

Due to the partial differences in scales of coping strategies and results, we think that more studies should be conducted during the epidemic period on students, especially on medical school students. We think that, especially in disasters and pandemics, in addition to individual rehabilitation, determining the coping strategies is an essential starting point for setting educational strategies and policies which might help the students' struggle against mental health problems.

Limitations

Our study has some limitations. This may have contributed to a selection bias, as participation in this survey was voluntary. In addition, we used a self-report survey to evaluate psychological symptoms that were not based on the diagnostic evaluation of mental health practitioners to reach as many participants as possible and reduce face-to-face contact. Sleep problems were determined using a likert-type scale instead of a structured interview. In addition, we would like to point out that we do not have data on the provinces or regions where the students are located as a limitation. Finally, as Elif Karaahmet et al. stated in their article, the measured anxiety levels may not be specific to the corona virus pandemic and may be etiologically related to other nonspecific anxiety sources. We would like to

express this situation as a limitation of our study.⁴⁶

The results of this research, despite the above limitations, provide useful information on the psychological effects of COVID-19 on medical students in Turkey. First and foremost, our results will lead to the adoption of effective measures by health, education and policy authorities worldwide to minimize the psychological impact on students of the greatest pandemic of our time. We also recommend integrating 'training on coping with stress' into the medical school curriculum.

CONCLUSIONS

It is very important to ensure the mental well-being of medical school students, in order to sustainability of health services during our fight against outbreak and disasters in the future. Our findings show that women and younger medical students are in the increased risk group and should be monitored closely.

Concern about COVID-19, concern about infect COVID-19 to relatives, sleep problem, experiencing somatic symptoms and concern about educational process were highly significant more frequent in those with "significant clinical anxiety" than in those who did not, on the contrary, the frequency of receiving social support was significantly less. In addition, these participants were also more unwilling to work in health sector. The level of knowledge about COVID-19 was not associated with "clinically significant anxiety".

The ineffective coping strategies such as focus on and venting of emotions, substance use, behavioral disengagement, mental disengagement and problem-focused coping strategies such as suppression of competing activities, are considered predictors of clinically significant anxiety. In addition, we think that the students with "clinically significant anxiety" have adopted restraint coping more, one of the problem-focused coping strategies. On the contrary, those who did not have clinically significant anxiety have adopted problem-focused strategies more such as plan-

ning and using instrumental social support and emotional-oriented strategies such as positive reinterpretation and acceptance.

Acknowledgments

None.

Authors' Contributions

A.K., M.B.G.: conceptualization, data collection, and writing, statistical analysis, and writing; Z.K.: conceptualization, data collection, supervision, and writing

Funding

The authors did not receive any funding for this study.

Conflict of interest statement

The Authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics committee approval

The Declaration of Helsinki was complied with while conducting the research, and approval was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of İstanbul Medipol University, dated 28.04.2020 and numbered 10840098-604.01.01-E14679.

References

- World Health Organization: Coronavirus (COVID-19). 2020, April 4. (Accessed July 30, 2020). Available at: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace5216488a5beeec-1b9125c>
- DeLongis A, Folkman S, Lazarus RS. The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *J Pers Soc Psychol.* 1988;54(3):486-495. doi:10.1037//0022-3514.54.3.486
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Stressful life events and major depression: risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186(11):661-669. doi:10.1097/00005053-199811000-00001
- Cheng C, Tang CS. The psychology behind the masks: Psychological responses to the severe acute respiratory syndrome outbreak in different regions. *Asian J Soc Psychol.* 2004;7(1):3-7. doi:10.1111/j.1467-839X.2004.00130.x
- Leppin A, Aro AR. Risk perceptions related to SARS and avian influenza: theoretical foundations of current empirical research. *Int J Behav Med.* 2009;16(1):7-29. doi:10.1007/s12529-008-9002-8
- Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min JA, Cho J, et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health.* 2016;38:e2016048. Published 2016 Nov 5. doi:10.4178/epih.e2016048
- Pan X, Ojcius DM, Gao T, Li Z, Pan C, Pan C. Lessons learned from the 2019-nCoV epidemic on prevention of future infectious diseases. *Microbes Infect.* 2020;22(2):86-91. doi:10.1016/j.micinf.2020.02.004
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 29;]. *Lancet.* 2020;395(10223):470-473. doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- Xiao C. A Novel Approach of Consultation on 2019 Novel Coronavirus (COVID-19)-Related Psychological and Mental Problems: Structured Letter Therapy. *Psychiatry Investig.* 2020;17(2):175-176. doi:10.30773/pi.2020.0047
- Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(4):300-302. doi:10.1016/S2215-0366(20)30073-0
- Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak [published correction appears in *Lancet Psychiatry.* 2020 May;7(5):e27]. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(4):e15-e16. doi:10.1016/S2215-0366(20)30078-X
- Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL, Guo ZC, Wang JQ, Chen JC, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020;29(6):749-758. doi:10.1007/s00787-020-01541-4
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho C, 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(5):1729. Published 2020 Mar 6. doi:10.3390/ijerph17051729
- Mei SL, Yu JX, He BW, Li JY, et al. Psychological investigation of university students in a university in Jilin province. *Med Soc (Berkeley).* 2011;24(05):84-86.
- Cornine A. Reducing Nursing Student Anxiety in the Clinical Setting: An Integrative Review. *Nurs Educ Perspect.* 2020;41(4):229-234. doi:10.1097/01.NEP.0000000000000633
- Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res.* 2020;287:112934. doi:10.1016/j.psychres.2020.112934
- Liu J, Zhu Q, Fan W, Makumure J, Zheng C, Wang J. Online Mental Health Survey in a Medical College in China During the COVID-19 Outbreak [published correction appears in *Front Psychiatry.* 2020 Aug 14;11:845]. *Front Psychiatry.* 2020;11:459. Published 2020 May 13. doi:10.3389/fpsy.2020.00459
- Lin Y, Hu Z, Alias H, Wong LP. Influence of Mass and Social Media on Psychobehavioral Responses Among Medical Students During the Downward Trend of COVID-19 in Fujian, China: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(7):e19982. Published 2020 Jul 20. doi:10.2196/19982
- Johnson SU, Ulvenes PG, Øktedalen T, Hoffart A. Psychometric Properties of the General Anxiety Disorder 7-Item (GAD-7) Scale in a Heterogeneous Psychiatric Sample. *Front Psychol.* 2019;10:1713. Published 2019 Aug 6. doi:10.3389/fpsyg.2019.01713
- Moreno E, Muñoz-Navarro R, Medrano LA, González-Blanch C, Ruiz-Rodríguez P, Limonero JT, et al. Factorial invariance of a computerized version of the GAD-7 across various demographic groups and over time in primary care patients. *J Affect Disord.* 2019;252:114-121. doi:10.1016/j.jad.2019.04.032
- Guo J, Feng XL, Wang XH, van IJzendoorn MH. Coping with COVID-19: Exposure to COVID-19 and Negative Impact on Livelihood Predict Elevated Mental Health Problems in Chinese Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3857. Published 2020 May 29. doi:10.3390/ijerph17113857
- Zhu J, Sun L, Zhang L, Wang H, Fan A, Yang B, et al. Prevalence and Influencing Factors of Anxiety and Depression Symptoms in the First-Line Medical Staff Fighting Against COVID-19 in Gansu. *Front Psychiatry.* 2020;11:386. Published 2020 Apr 29. doi:10.3389/fpsy.2020.00386
- Wong TW, Yau JK, Chan CL, Kwong RS, Ho SM, Lau CC, et al. The psychological impact of severe acute respiratory syndrome outbreak on healthcare workers in emergency departments and how they cope. *Eur J Emerg Med.* 2005;12(1):13-18. doi:10.1097/00063110-200502000-00005
- Main A, Zhou Q, Ma Y, Luecken LJ, Liu X. Relations of SARS-related stressors and coping to Chinese college students' psychological adjustment during the 2003 Beijing SARS epidemic. *J Couns Psychol.* 2011;58(3):410-423. doi:10.1037/a0023632
- Salman M, Asif N, Mustafa ZU, Khan TM, Shehzadi N, Tahir H, et al. Psychological Impairment and Coping Strategies during the COVID-19 Pandemic among Students in Pakistan: A Cross-Sectional Analysis [published online ahead of print, 2020 Oct 22]. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;1-22. doi:10.1017/dmp.2020.397
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-1097. doi:10.1001/archinte.166.10.1092
- Konkan R, ŞENORMANCI Ö, Güçlü O, Aydın E, Sungur MZ, et al. Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) Testi Türkçe Uyarlaması, Geçerlik ve Güvenirliliği. *Noro Psikiyatr Ars.* 2013; 50(1). doi:10.4274/npa.y6308
- Carver CS. You want to measure coping but your protocol's too long: consider the brief COPE. *Int J Behav Med.* 1997;4(1):92-100. doi:10.1207/s15327558ijbm0401_6
- Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol.* 1989;56(2):267-283. doi:10.1037//0022-3514.56.2.267
- Bacanli H, Surucu M, Ilhan T. An Investigation of Psychometric Properties of Coping Styles Scale Brief Form: A Study of Validity and Reliability. *Educational Sciences: Theory and Practice.* 2013;13(1):90-96.
- Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13074. doi:10.1111/jsr.13074
- Leung GM, Ho LM, Chan SK, Ho SY, Bacon-Shone J, Choy RY, et al. Longitudinal assessment of community psychobehavioral responses during and after the 2003 outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1713-1720. doi:10.1086/429923
- Sögüt S, Dolu İ, Cangöl E. The relationship between COVID-19 knowledge levels and anxiety states of midwifery students during the outbreak: A cross-sectional web-based survey [published online ahead of print, 2020 Jun 14]. *Perspect Psychiatr Care.* 2020;10.1111/ppc.12555. doi:10.1111/ppc.12555
- Naser AY, Dahmash EZ, Al-Rousan R, Alwafi H, Alrawashdeh HM, Ghoul I, et al. Mental health status of the general population, healthcare professionals, and university students during 2019 coronavirus disease outbreak in Jordan: A cross-sectional study. *Brain Behav.* 2020;10(8):e01730. doi:10.1002/brb3.1730
- Temsah MH, Al-Sohime F, Alanro N, Al-Eyadhy A, Al-Hasan K, Jamal A., et al. The psychological impact of COVID-19 pandemic on health care workers in a MERS-CoV endemic country [published correction appears in *J Infect Public Health.* 2020 Oct;13(10):1599]. *J Infect Public Health.* 2020;13(6):877-882. doi:10.1016/j.jiph.2020.05.021
- Fu W, Wang C, Zou L, Guo Y, Lu Z, Yan S, et al. Psychological health, sleep quality, and coping styles to stress facing the COVID-19 in Wuhan, China. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):225. Published 2020 Jul 9. doi:10.1038/s41398-020-00913-3
- Zhang C, Yang L, Liu S, Ma S, Wang Y, Cai Z, et al. Survey of Insomnia and Related Social Psychological Factors Among Medical Staff Involved in the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak. *Front Psychiatry.* 2020;11:306. Published 2020 Apr 14. doi:10.3389/fpsy.2020.00306
- Kirwan M, Pickett SM, Jarrett NL. Emotion regulation as a moderator between anxiety symptoms and insomnia symptom severity. *Psychiatry Res.* 2017;254:40-47. doi:10.1016/j.psychres.2017.04.028
- Yin-xia, B. A. I., GEGENTUYA, H., Hu, L. I. U., Zhen-Hua W, Wen-Rui W, Zhi-Gang NG. Correlation Between Psychological Changes of The Community Crowd and The Social Support in Grave Public Health Event [J]. *Nei Moivgol Medical Journal.* 2005;4.
- Peng L, Zhang J, Li M, Li P, Zhang Y, Zuo X, et al. Negative life events and mental health of Chinese medical students: the effect of resilience, personality and social support. *Psychiatry Res.* 2012;196(1):138-141. doi:10.1016/j.psychres.2011.12.006

41. Bai Y, Lin CC, Lin CY, Chen JY, Chue CM, Chou P. Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak. *Psychiatr Serv.* 2004;55(9):1055-1057. doi:10.1176/appi.ps.55.9.1055
42. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020;288:112954. doi:10.1016/j.psychres.2020.112954
43. Snyder CM, Fauth E, Wanzek J, Piercy KW, Norton MC, Corcoran C, et al. Dementia caregivers' coping strategies and their relationship to health and well-being: the Cache County Study. *Aging Ment Health.* 2015;19(5):390-399. doi:10.1080/13607863.2014.939610
44. Holz NE, Boecker R, Jennen-Steinmetz C, Buchmann AF, Blomeyer D, Baumeister S, et al. Positive coping styles and perigenual ACC volume: two related mechanisms for conferring resilience?. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016;11(5):813-820. doi:10.1093/scan/nsw005
45. Adams RE, Boscarino JA, Galea S. Social and psychological resources and health outcomes after the World Trade Center disaster. *Soc Sci Med.* 2006;62(1):176-188. doi:10.1016/j.socscimed.2005.05.008
46. Karaahmet E, Angın Ü, Yılmaz O, Deniz D, Konuk N. Assessment of psychometric characteristics of the Coronavirus Anxiety Scale in patients with preexisting psychiatric disorders. *Death Stud.* 2022;46(3):569-573. doi:10.1080/07481187.2021.1876184

Hipertansiyon Tanılı Covid-19 Hastalarında Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Investigation of Biochemical Parameters in Covid-19 Patients with Hypertension

Deniz Çekiç¹, Ahmed Cihad Genç², Kubilay İşsever³, İlhan Yıldırım⁴, Didar Şenocak⁵,
Sümeyye Çekiç¹, Ahmed Bilal Genç¹, Hamad Dheir¹, Selçuk Yaylacı¹, Ali Tamer¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları A.B.D

² Sakarya Geyve Devlet Hastanesi İç Hastalıkları

³ Sakarya Toyota Acil Yardım Hastanesi İç Hastalıkları

⁴ Giresun Görele Op. Dr. Ergun Özdemir Devlet Hastanesi İç Hastalıkları

⁵ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

Yazışma Adresi / Correspondence:

Deniz Çekiç

Şirinevler, Adnan Menderes Cad.Sağlık Sok No

T: +90 551 710 87 1

E-mail : decekcik@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.07.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 31.07.2022

Orcid :

Deniz Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-7114-9334>
Ahmed Cihad Genç <https://orcid.org/0000-0002-7725-707X>
Kubilay İşsever <https://orcid.org/0000-0002-1376-1488>
İlhan Yıldırım <https://orcid.org/0000-0003-0600-7249>
Didar Şenocak <https://orcid.org/0000-0001-9840-9004>

Sümeyye Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-0745-1766>
Ahmed Bilal Genç <https://orcid.org/0000-0002-1607-6355>
Hamad Dheir <https://orcid.org/0000-0002-3569-6269>
Selçuk Yaylacı <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>
Ali Tamer <https://orcid.org/0000-0003-2005-0737>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):416-421) DOI: 10.31832/smj.953008

Öz

Amaç	Kliniğimizde Covid-19 nedeni takip edilen hipertansiyon tanısı olan hastaların hastane başvurusu anında bakılan Fibrinojen, Crp, D-dimer gibi Covid-19 için hastalık progresyonu belirteçlerinin hipertansiyonu olmayan hastalara kıyasla farklı olup olmadığı ve hipertansif Covid-19 hastalarında hastalık gidişatını belirlemek için bu parametrelerin kullanımının klinik fayda sağlayıp sağlamadığını belirlemeyi amaçladık
Yöntem ve Gereçler	İç hastalıkları kliniği servis ve yoğun bakımlarında 15/03/2020 ile 15/01/2021 tarihleri arasında Covid-19 nedeni takip edilen 590 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı cinsiyeti gibi demografik verileri ile beraber laboratuvar değerleri hastane otomasyon sisteminden tarandı. Veriler SPSS programına kaydedildi ve istatistiksel analizler yapıldı. Hastalar ölüm ve şifa sağlanan hastalar olarak 2 grupta incelendi.
Bulgular	Hipertansiyonu olan 310 hastanın ortalama yaşlarında bakıldığında 69,77±17,5 iken hipertansiyonu olmayan 280 hastanın yaş ortalaması 61,04±10,6 olarak saptandı (p<0,001). Hipertansiyonu olan hasta grubunda 295 hastanın D-dimer düzeylerine bakıldığında 1270 (37-20200) ugFEU/L iken hipertansiyonu olmayan grupta 266 hastanın 875 (4-38800) (p=0,009) olarak görülmüştür. Fibrinojen düzeyleri ise hipertansif olan gruptaki 279 hastanın 434,6±143,9 mg/dl iken hipertansif olmayan gruptaki 240 hastanın 403,6±135,7 mg/dl (p=0,012) olarak saptanmıştır.
Sonuç	Hipertansiyon tanısı olan Covid-19 hastalarında yüksek fibrinojen ve D-dimer düzeyleri kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.
Anahtar Kelimeler	Covid-19; Hipertansiyon; Mortalite

Abstract

Introduction	We aim to investigate relationship between laboratory findings such as CRP, D-dimer, fibrinogen and mortality and prognosis in in Covid-19 patients with hypertension.
Materials and Methods	Total 590 Covid-19 patients were investigated in the Internal Medicine department ICU and wards in between 15/03/2020 to 15/01/2021. Patients files analysed retrospectively. Patients; age, gender, need of ward / ICU, need of intubation or renal replacement therapy, serum fibrinogen, D-dimer, CRP, procalcitonin, creatinine, HsTnT, level analysed. Patients analysed in two group; patients had already hypertension and patient with no history of hypertension.
Results	Mean age of 310 patients with hypertension group was 69.77±17.5, while the mean age of 280 patients without hypertension was 61.04±10.6 (p<0.01). When the D-dimer levels of 295 patients in the patient group with hypertension were examined, it was 1270 (37-20200) ugFEU/L, while it was 875 (4-38800) in 266 patients in the non-hypertensive group (p=0.009). Fibrinogen levels were found to be 434.6±143.9 mg/dl in 279 patients in the hypertensive group, while it was 403.6±135.7 mg/dl in 240 patients in the non-hypertensive group (p=0.012).
Conclusion	High fibrinogen and D-dimer levels can be considered as a poor prognostic factor in Covid-19 patients with already had hypertension.
Keywords	Covid-19; Hypertension; Mortality

GİRİŞ

2019 aralık ayında başlayan Sars-Cov-2 adı verilen koronavirus ailesine ait olan koronavirüs nedeniyle mart 2020 ayında tüm dünyada pandemi ilan edildi ve virüsün yol açtığı hastalık Covid-19 olarak anılmaya başlandı.¹ Yaklaşık 176.000.000 kişiyi etkileyen pandemide 12/06/21 tarihi ile 3.500.000 dan fazla insanın vefat ettiği bildirilmiştir.² En sık bildirilen klinik bulgular halsizlik, nefes darlığı, ateş, öksürük, balgam, olfaktör sinir etkilenmesi ile koku kaybı olarak görülmektedir.³ Virüsle karşılaşma olduktan sonra klinik semptomlar ortalama 3-4 gün içinde başlamakta olup asemptomatik olan hastaların da bulaşıcılığının devam ettiği bilinmektedir.⁴ Klinik olarak en sık görülen ise BT (bilgisayarlı tomografi) de her iki akciğerde periferik alanlarda görülen buzlu cam dansiteleri ile seyreden pnömoni bulgularıdır.⁵ Laboratuvar bulgularına bakıldığında lenfopeni, trombositopeni görülmesi veya artmış fibrinojen, CRP, D-dimer, HsTnI, Ferritin düzeyleri hastalık ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶ Hipertansiyon tanısı olan Covid-19 hastalarında ölüm oranlarının, hastane yatışlarının ve gelişen diğer komorbiditelerin daha fazla olduğu bilinmektedir.⁷ Covid-19 da virüsün hücre içine ACE-2 reseptörü aracılığıyla tutunduğu ve ACE-2 reseptörünün hastalığın progresyonunda önemli bir yer tuttuğu da bilinmektedir. ACE-2 aynı zamanda Renin-angiyotensin sisteminde (RAS) oldukça önemli bir rol almaktadır ancak RAS sistemi blokajının covid hastalarında inflamasyon baskılamaya faydalı olacağı teorik ve in situ çalışmalarda gösterilmiş olsa da Ace inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokerleri kullanımının hastalığın progresyonu ya da hastalığa yakalanma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.^{8,9}

Covid-19 hastalarında koagülopati de sık görülmektedir. Yoğun bakımda takip edilen Covid-19 hastalarında trombotik olayların görülme sıklığının %16-69 arasında olduğu raporlanmıştır hatta standart tromboprofilaksi tedavilerine rağmen Covid-19 hastalarında trombotik olayların sıklıkla görüldüğü raporlanmıştır.¹⁰⁻¹² Fibrinojen karaciğerden sentezlenen pıhtı oluşumunda görev alan fibrinin

çözünebilir öncüsü proteindir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan fibrinojen oluşan inflamasyona bağlı olarak serum düzeyi yükselmektedir.¹³ Malignitelerde, enfeksiyonlarda hatta hipertansiyon gibi kronik inflamasyona yol açan nedenlere bağlı olarak da fibrinojen düzeyleri etkilenmektedir.¹⁴ Covid-19 da da fibrinojen düzeylerinin yükseldiği ve Covid-19 da sık görülen tromboza yatkınlığa artan fibrinojen düzeylerinin katkı sağladığına dair çalışmalar mevcuttur.¹⁵ Çalışmamızda fibrinojen, Crp, D-dimer gibi Covid-19 için hastalık progresyonu belirteçlerinin hipertansiyonu olmayan hastalara kıyasla farklı olup olmadığı ve hipertansif Covid-19 hastalarında hastalık gidişatını belirlemek için bu parametrelerin kullanımının klinik fayda sağlayıp sağlamadığını belirlemeyi amaçladık

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4268 izni ile yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olup hastaların tedavisi gibi konularda müdahil olunmamıştır. İç hastalıkları kliniği servis ve yoğun bakımlarında 15/03/2020 ile 15/01/2021 tarihleri arasında Covid-19 nedeni takip edilen 590 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı cinsiyeti gibi demografik verileri ile beraber hastaların hastane başvurusu anında bakılan laboratuvar değerleri hastane otomasyon sisteminden tarandı. Veriler SPSS programına kaydedildi ve istatistiksel analizler yapıldı.

Hastaların yoğun bakım ihtiyacı durumu değerlendirilmesinde T.C Sağlık Bakanlığı Covid-19 kılavuzu ve Dünya Sağlık Örgütü kritik hastalık tanımından yararlanılmıştır. Buna göre 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO₂ <%90, Solunum sayısı \geq 30/dk, PaO₂/FiO₂ <300, sistolik kan basıncı <90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı <65 mmHg, Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olması nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalar çalışmaya dahil

edilmiştir.16,17 Hastalar hipertansiyonu olan ve olmayan olarak 2 grupta incelendi. . Tüm analizler hipertansiyonu olan 310 hastanın verileri ile hipertansiyonu olmayan 280 hastanın verileri karşılaştırılarak yapılmıştır eksik olan laboratuvar bulguları istatistiksel analizden çıkarılmış ve istatistiksel analizin yapıldığı hasta sayıları (n) belirtilmiştir Parametrik nicel değerler için ortalama değer ve standart sapma, parametrik olmayanlar için ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Nitel değerler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normallik testi için Shapiro-Wilk kullanılmıştır. Nitel değerlerin kıyaslanması için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik dağılımına göre nicel değerler için Mann-Whitney U ve T testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı istatistiksel analiz için kullanılmıştır.

BULGULAR

Verileri incelenen 590 hastanın 310'unun hipertansiyon tanısının olduğu saptandı. Hipertansiyonu olan hastaların ortalama yaşlarına bakıldığında $69,77 \pm 17,5$ yıl iken hipertansiyonu olmayan hastaların yaş ortalaması $61,04 \pm 10,6$ yıl olarak saptandı ($p < 0,001$). Hipertansif hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yaklaşık 8 yaş daha fazla olarak görüldü. Cinsiyetlere bakıldığında hipertansiyonu olan hastaların %58'i erkek iken hipertansiyonu olmayan hastaların %63,5'i erkek olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Hipertansiyonu olan hastaların %77,7'sinin yoğun bakım ihtiyacı gelişmişken hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %63,3'ünün yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir ($p < 0,001$). Hipertansiyonu olan hastaların %55,4'ü vefat ederken hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %43,5'u vefat etmiştir ($p = 0,010$). Hipertansiyon tanılı hastaların %10,6'sında hemodiyaliz ihtiyacı gelişmişken, hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %7,1'inde hemodiyaliz ihtiyacı gelişmiştir ancak bu sonuç istatistiksel anlama sahip değildir ($p = 0,810$). Hipertansiyon tanısı olan hastaların %5,8'inde Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) gerekli iken, hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %5,7'sinde

CRRT gerekli olmuştur ancak bu sonuç da istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p = 0,560$). (Tablo-1)

Tablo-1. Hastaların hipertansiyonu olup olmaması durumuna göre yaş, cinsiyet, yoğun bakım yatışı, vefat durumu ve renal replasman tedavilerinin karşılaştırılması			
Değişkenler	Hipertansiyon tanısı var	Hipertansiyon tanısı yok	P
Yaş	$69,77 \pm 17,5$ (n:310)	$61,04 \pm 10,6$ (n:280)	$< 0,001$
Cinsiyet (Erkek)	180(%58,0)/310	178(%63,5)/280	$< 0,001$
YBÜ	241(%77,7)/310	177(%63,3)/280	$< 0,001$
Vefat	172(%55,4)/310	122(%43,5)/280	0,010
Hemodiyaliz	29(%10,6)/310	20(%7,1)/280	0,810
CRRT	18(%5,8)/310	16(%5,7)/280	0,560
CRRT: Sürekli renal replasman tedavisi			

Laboratuvar değerlerine bakıldığında hipertansiyonu olan hastalarda D-dimer düzeylerine bakıldığında ortalama D-dimer 1270 ($37-20200$) (n:295) ugFEU/L iken hipertansiyonu olmayan hastalarda 875 ($4-38800$) (n:266) ($p = 0,009$) olarak görülmüştür. CRP düzeyleri ise hipertansiyonu olan hastalarda ortalama $109,3 \pm 86,6$ mg/L (n:295) iken hipertansiyonu olmayan hastalarda $97,0 \pm 94,5$ mg/L (n:265) ($p = 0,114$) olarak saptansa da istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Hipertansiyonu olan hastaların prokalsitonin düzeyleri ortancası ise $0,3$ ng/mL ($0,01-100$) (n:283) iken hipertansiyonu olmayan hastalarda $0,23$ ($0,01-100$) ng/mL (n:249) ($p = 0,090$) olarak saptanmıştır ve bu sonuçta da istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Fibrinojen düzeyleri ise hipertansif olan hastalarda ortalama $434,6 \pm 143,9$ mg/dl (n:279) iken hipertansif olmayan hastalarda $403,6 \pm 135,7$ mg/dl (n:240) ($p = 0,012$) olarak saptanmıştır. Troponin düzeyleri ise hipertansif hastaların ortancası 22 ng/L ($0,1-50000$) (n:291) iken hipertansif olmayan hastalarda 8 ng/L ($0,0-12427$) (n:259) ($p < 0,001$) olarak saptanmıştır. Kreatinine bakıldığında ise hipertansif hastaların ortancası $1,04$ mg/dl ($0,28-1,15$) iken hipertansif olmayanlarda $0,86$ mg/dl ($0,37-12,66$) ($p < 0,001$) olarak saptanmıştır. (Tablo-2)

Tablo-2. Hastaların hipertansiyon tanısı olup olmamasına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Hipertansiyon tanısı var	Hipertansiyon tanısı yok	P
D-dimer Ortanca (EKD-EBD) / n	1270 (37-20200) / n:295	875 (4-38800) / n:266	0,009
CRP (Ort±SS)	109,3±86,6 / n:295	97,0±94,5 / n:265	0,114
Prokalsitonin Ortanca (EKD-EBD) / n	0,3 (0,01-100) / n:283	0,23 (0,01-100) / n:249	0,096
LDH Ortanca (EKD-EBD) / n	422 (123-10056) / n:296	385,5 (118-7925) / n:264	0,011
Fibrinojen (Ort±SS) / n	434,6±143,9 / n:279	403,6±135,7 / n:240	0,012
HsTni Ortanca (EKD-EBD) / n	22 (0,1-50000) / n:291	8 (0,0-12427) / n:259	<0,001
Kreatinin Ortanca (EKD-EBD)	1,04 (0,28-1,15)	0,86 (0,37-12,66)	<0,001

EKD: En küçük değer, EBD: En büyük değer

TARTIŞMA

Covid-19'a bağlı ölümlerin sıklıkla akciğer kaynaklı olduğu bilinmektedir. ARDS (yetişkin solunumsal stres sendromu) en ölümcül komplikasyonu olup halen etkili bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. 18 Hipertansiyon ise dünyada yaklaşık 1,2 milyar kişiyi etkilemekte ve miyokard iskemisi, serebrovasküler kanamalar, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi ölümcül komplikasyonlara yol açmaktadır. Hipertansiyon prevalansının yaşla beraber arttığı da bilinmektedir.¹⁹ Bizim çalışmamızda da retrospektif tetkik edilen 590 Covid-19 hastasında hipertansiyon olanlar olmayanlara göre anlamlı olarak 8 yaş daha yüksek olarak saptandı. Covid-19' da ACE reseptörünün etkin bir rol oynadığı bilinmektedir. ACE reseptörü aynı zamanda tansiyon regülasyonunda da büyük bir rol oynayan Renin-anjiyotensin sisteminin bir parçasıdır. Covid-19 da ACE reseptörlerinin aktivitesinin azaltılması ile ARDS'ye ilerleyişinin engellenmesi azaltılması fikir olarak ortaya atılmış olsa da ACE reseptör blokajı yapan ACE inhibitörleri ve ARB gibi antihipertansif ilaçların faydası olduğuna dair net bir kanıt bulunamamıştır.²⁰ Hipertansiyonun Covid-19 için risk faktörü olduğu da yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalardan bilinmektedir. 1590 hastada yapılan bir çalışmada sigara içme durumu ve yaş etkenleri eşitlendikten sonra bile diyabet, hipertansiyon ve malig-

nitesi olan hastalarda Covid-19'un ciddi hastalık geçirme ve ölüm riskinin arttığı görülmüştür.⁸ Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan hastaların %55,4'ü vefat ederken hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %43,5'ü vefat etmiştir. Hipertansiyonu olan hastalarda ölüm oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yine bu sonuca benzer şekilde hipertansif olan hastalarda anlamlı olarak entübasyon ve yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak her ne kadar hipertansiyonun böbrek yetmezliği ile olan ilişkisi bilinse de hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında hemodiyaliz ve sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yaş ve diğer komorbid durumların Covid-19 için hali hazırda bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında hipertansif hastalarda her ne kadar ölüm oranı, yoğun bakım ihtiyacı oranı, entübasyon oranı gibi oranlar yüksek olsa da diğer faktörlerin bu duruma katkısı olabileceğini de söylemek gerekmektedir.

Laboratuvar değerlerine bakıldığında ise D-dimer bir fibrin yıkım ürünü olup Covid-19 da sık görülen komplikasyonlardan olan koagülasyon bozukluğu ve buna bağlı gelişen trombozlardan dolayı serum düzeyi yüksek bulunmaktadır. Covid-19 artmış D-dimer düzeyleri ile ölüm oranı ve komplikasyonlardaki artış arasındaki ilişki bilinmektedir.²¹ Covid-19 dışında da D-dimer yüksekliği ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki bilinmektedir.²² Fibrinojen de yine benzer şekilde koagülasyon sisteminde rol almaktadır ve bir akut faz proteini olup inflamasyon gibi akut ya da hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıklarda da serum düzeyinin arttığı bilinmektedir.²³ Covid-19 da artmış fibrinojen düzeyleri ile mortalite arasında ilişki bilinmektedir.²⁴ Aynı zamanda esansiyel hipertansiyon ile de D-dimer ve fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişki de bilinmektedir.²⁵ Hipertansiyonu olan Covid-19 hastalarındaki fibrinojen, D-dimer düzeyi ve ölüm- hastalık ciddiyeti arasındaki ilişki hakkında 15/06/21 tarihi itibarı ile bir çalışma bulunmamakla beraber Covid-19 dan bağımsız olarak hem fibrinojen hem de D-dimer düzeylerinin hipertansiyonda yüksek olduğu ve ayrıca Covid-19

hastalarında hem D-dimer hem de fibrinojen düzeyi yüksekliği ile hastalık ciddiyeti ve ölüm oranı arasında ilişki bilinmektedir. Bizim çalışmamızda ise hipertansiyon tanısı olan ve Covid-19 geçiren hastalarda literatüre uyumlu olarak her iki grupta da fibrinojen ve D-dimer düzeyleri normal sınırdan yüksek bulunmuştur. Ayrıca hipertansiyonu olan hastalarda hem fibrinojen düzeyleri hem de D-dimer düzeyleri hipertansiyonu olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak hipertansiyon tanısı ve Covid-19 'u olan hastalarda fibrinojen ve D-dimer düzeylerindeki yükseklik ile ölüm ve hastalık ciddiyeti arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Hipertansiyon tanısı olan Covid-19 hastalarında yüksek fibrinojen ve D-dimer düzeyleri kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.

Çıkar İlişkisi

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4268 izni ile yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91: 157–160.
2. COVID Live Update: 176,146,336 Cases and 3,802,744 Deaths from the Coronavirus - Worldometer. [cited 12 Jun 2021]. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Yegorov S, Goremykina M, Ivanova R, Good SV, Babenko D, Shevtsov A, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics, and Virologic Features of COVID-19 Patients in Kazakhstan: a Nation-Wide, Retrospective, Cohort Study. doi:10.1101/2021.01.06.20249091
4. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26: 672–675.
5. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020;30: 4381–4389.
6. Chen Z, Zhang F, Hu W, Chen Q, Li C, Wu L, et al. Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. *J Clin Lab Anal.* 2021;35: e23644.
7. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet. Respiratory medicine.* 2020. p. e21.
8. Tadić M, Cuspidi C, Mancina G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res.* 2020;158: 104906.
9. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. [COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37: 176–180.
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191: 145–147.
11. *The Lancet Haematology.* COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol.* 2020;7: e425.
12. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18: 1743–1746.
13. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005;3: doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x
14. Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, Ridker PM, Buring JE, Gaziano JM. Plasma Inflammatory Markers and the Risk of Developing Hypertension in Men. *J Am Heart Assoc.* 2015;4: doi:10.1161/JAHA.115.001802
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18: doi:10.1111/jth.14975
16. [No title]. [cited 8 Jun 2021]. Available: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>
17. (hq) WH. COVID-19 Clinical management: living guidance. World Health Organization; 25 Jan 2021 [cited 8 Jun 2021]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
18. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care.* 2020;24: 198.
19. Doyle AE. Hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens.* 1991;4: 103S–106S.
20. Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad Med J.* 2020;96: 403–407.
21. Hayroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66: 842–848.
22. Lowe GDO. Fibrin D-dimer and cardiovascular risk. *Semin Vasc Med.* 2005;5: 387–398.
23. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y, et al. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost.* 1992;68: 261–263.
24. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi:10.3390/ijms21145168
25. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1997;80: 1566–1571.

Long Term Effects of Mild Severity COVID-19 on Left Ventricular Functions

Hafif Şiddette COVID-19'un Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerindeki Uzun Dönem Etkileri

Osman Bektaş^{1*}, Ahmet Karagöz², Feyza Nur Topçu Yenerçay³, Seçkin Dereli¹,
Celali Kurt⁴, Yasemin Kaya⁵

¹ Ordu University, Department of Cardiology, Ordu, Turkey.

² Giresun University, Department of Cardiology, Giresun, Turkey

³ Provincial Health Directorate, Ordu, Turkey

⁴ Ordu University, Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Ordu, Turkey

⁵ Ordu University, Department of Internal Medicine, Ordu, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Osman Bektaş

Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi No: 94/1 Pk:52200 Altınordu/Ordu, Turkey

T: +90 545 790 62 71

E-mail : bektas7960@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.03.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 22.08.2022

Orcid :

Osman Bektaş <https://orcid.org/0000-0002-6616-9891>

Ahmet Karagöz <https://orcid.org/0000-0002-3548-1276>

Feyza Nur Topçu Yenerçay <https://orcid.org/0000-0003-1355-9607>

Seçkin Dereli <https://orcid.org/0000-0003-0090-3835>

Celali Kurt <https://orcid.org/0000-0003-4419-4508>

Yasemin Kaya <https://orcid.org/0000-0001-7360-8090>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):422-429) DOI: 10.31832/smj.1092699

Abstract

Objective	We aimed to evaluate the long-term effects of COVID-19 disease on left ventricular function using speckle tracking echocardiography.
Materials and Methods	In our study, 96 non-hospitalized patients diagnosed with COVID-19 disease in our center between August 15, 2020, and September 1, 2020, and 96 age and gender-matched control subjects were included.
Results	The mean follow-up duration was 137 ± 7 days. White blood cells, neutrophils, and lymphocytes were significantly lower, and C-reactive protein (CRP) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) were significantly higher in the COVID-19 group. (6.6 ± 2.8 vs. 24.4 ± 21.8, p < 0.001 and 4.1 ± 2.5 vs. 7.1 ± 4, p < 0.001, respectively). Global longitudinal strain (LV-GLS) and global circumferential strain (LV-GCS) were significantly lower in the COVID-19 group. (-20.1 ± 3.1 vs -15.9 ± 2, p < 0.001 and -29.3 ± 2.1 vs -26.3 ± 2.1, p < 0.001, respectively). LV-GLS and LV-GCS were found to be negatively correlated with CRP (rs = -0.515, p < 0.001 and rs = -0.466, p < 0.001, respectively) and NLR (rs = -0.494, p < 0.001 and rs = -0.434, p < 0.001, respectively).
Conclusion	Deteriorating effects of COVID-19 disease on both LV-GCS and LV-GLS can be seen even in the long term. These detrimental effects seem to be associated with CRP levels and NLR measured during active infection.
Keywords	Covid-19, left ventricular dysfunction, echocardiography

Öz

Amaç	COVID-19 hastalığının, sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki uzun dönem etkilerini speckle tracking ekokardiyografi kullanarak, değerlendirmeye amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Çalışmamıza 15 Ağustos 2020 - 01 Eylül 2020 tarihleri arasında merkezimizde COVID-19 hastalığı tanımlanan ve hastaneye yatmayan 96 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, 96 kontrol olgusu dahil edildi.
Bulgular	Ortalama takip süresi 137 ± 7 gündü. Beyaz kan hücreleri, nötrofil ve lenfosit, COVID-19 grubunda önemli ölçüde daha düşüktü ve C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) önemli ölçüde daha yüksekti. (sırasıyla 6,6 ± 2,8 - 24,4 ± 21,8, p < 0,001 ve 4,1 ± 2,5 - 7,1 ± 4, p < 0,001). Global longitudinal strain (LV-GLS) ve global circumferential strain (LV-GCS), COVID-19 grubunda önemli ölçüde daha düşüktü. (-20,1 ± 3,1 vs -15,9 ± 2, p < 0,001 ve -29,3 ± 2,1 vs -26,3 ± 2,1, p < 0,001). LV-GLS ve LV-GCS'nin CRP (sırasıyla rs = -0,515, p < 0,001 ve rs = -0,466, p < 0,001) ve NLR (rs = -0,494, p < 0,001 ve rs = -0,434, p < 0,001, sırasıyla).
Sonuç	COVID-19 hastalığının hem LV-GCS hem de LV-GLS üzerindeki olumsuz etkileri uzun süre devam etmektedir. Bu olumsuz etkiler, aktif enfeksiyon sırasında ölçülen CRP seviyeleri ve NLR ile ilişkili görünmektedir.
Anahtar Kelimeler	Covid-19, Sol ventrikül disfonksiyonu, Ekokardiyografi

INTRODUCTION

COVID-19 disease, which was firstly identified in Wuhan, China, in December 2019, is an infectious respiratory disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹ The world is still under the influence of the disease, which later became a pandemic.²

In addition to lung involvement in interstitial pneumonia, multiorgan failure can develop in more severe cases. Along with respiratory system involvement, it has been found that cardiovascular and mental disorders are also seen during COVID-19 infection.³ Previous reports have revealed myocardial damage in 20-40% of COVID-19 cases hospitalized due to cardiac chest pain, fulminant heart failure, cardiac arrhythmias, and cardiac arrest.³

Conventional echocardiographic assessment may sometimes be insufficient to evaluate global ventricular systolic function. Studies showed that left ventricular systolic function, which appears to be normal with traditional echocardiographic methods, can be found to have deteriorated in speckle tracking echocardiographic (STE) imaging.⁴ Echocardiographic imaging techniques enable a more quantitative evaluation of complex ventricular movements.⁵ Among these imaging techniques, speckle tracking is an operator and angle-independent method for evaluating regional and global wall movements and is more sensitive in detecting subclinical right and left ventricular dysfunction.⁶ In a recent study, the left ventricular global longitudinal strain (LV-GLS) was affected by COVID-19 infection. Furthermore, it was found to be an independent predictor of mortality in COVID-19 patients.⁷

In this study, we aimed to investigate possible subtle changes in left ventricular systolic function in patients with COVID 19 disease using STE and determine whether the improvement in clinical and laboratory findings is accompanied by cardiac improvement in the long term.

MATERIAL and METHODS

This cross-sectional, single-center study was performed at the University of Ordu Training and Research Hospital, which was determined to treat COVID-19 patients by the Turkish Republic Ministry of Health between November 15 August 2020, and September 1, 2020. The mild severity COVID-19 patients; were defined as patients who were followed outpatient, non-hospitalized, and who had constitutional symptoms including fever, muscle and/or joint pain, cough, sore throat, without respiratory distress (respiratory rate <24/minutes, peripheral capillary oxygen saturation (SpO₂) > 93% at the room) according to the World Health Organization and the Republic of Turkey Ministry of Health COVID-19 Treatment Guidelines. 120 patients with mild severity COVID-19 disease who were older than 18 and treated with only hydroxychloroquine and/or favipiravir were enrolled in the study. Patients with systolic heart failure (LVEF ≤ 50%), coronary artery disease, chronic inflammatory disease, hypertension, severe chronic renal and liver failure, right or left ventricular failure, atrial fibrillation, complete or incomplete branch block, moderate-severe valve pathology, pacemaker, anemia, chronic renal failure, thyroid dysfunction, pulmonary embolism, cancer, chronic lung disease, body mass index (BMI) > 30 kg/m² were excluded. In addition, patients who were given steroids and/or heparin treatments along with hydroxychloroquine and/or favipiravir due to COVID-19 and those who had any other active infection disease and used antibiotics and poor echocardiographic images were excluded. After the exclusion criteria were applied, the study continued with 96 mild severity COVID-19 patients. Age and sex-matched 96 healthy individuals forming the control group were selected consecutively from the outpatient clinic. Demographic data, baseline characteristics, medical history, drugs and medications used for COVID-19, smoking habits, and laboratory values were obtained using the hospital's medical database. Laboratory parameters, including; complete blood count (CBC), C - reactive protein (CRP), D-dimer, ferritin, cardiac troponin I (cTnI), and other biochemical parameters, were measured at the first

admission to the hospital before COVID-19 treatment started. The entire study population was evaluated via two-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiographic imaging. On average, the COVID-19 patients' echocardiographic examinations were performed 4.⁵ (3-6 months) months after the COVID-19 diagnosis. The research procedures were revised and approved by the Ordu University (by decision number 251 on 10.12.2020.) ethics committee and the Ministry of Health Scientific Research Platform (No: 2020-11-07T18_44_00) according to the ethical considerations stipulated in the Helsinki Declaration.

Diagnosis of COVID-19

According to the World Health Organization and the Republic of Turkey Ministry of Health according to the COVID-19 Treatment Guidelines, patients who matched the definition of probable SARS-CoV-2 infection case underwent testing with molecular methods to scan for viruses. Throat and nasopharynx swab samples were collected from all patients in our study to extract SARS-CoV-2 RNA. The real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay (RT-PCR) molecular method was applied for RNA analysis of the SARS-CoV-2 virus. Cases with SARS-CoV-2 RNA in the RT-PCR method were accepted as COVID-19.

Two-dimensional echocardiography (2DE)

Conventional 2D echocardiographic examination was performed using a commercially available echocardiography device (EPIQ 7C; Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts) in line with the recommendations of the American Echocardiography Association.⁸ All these echocardiographic examinations were performed by two experienced operators. Echocardiographic analyses were performed in the left lateral decubitus position after resting for at least 15 min. Blood pressures of the study population were measured before the echocardiographic examination; the right arm's average systolic blood pressure was measured at 118.5 mmHg / diastolic blood pressure was measured

at 78.5 mmHg, left arm's average systolic blood pressure was measured 120.5 mmHg / diastolic blood pressure was measured 80.5 mmHg. All measurements were taken in three consecutive cycles, and average values were calculated. Patients with optimal views of the left ventricular for STE analysis were included in the study. 12 patients were excluded due to poor echocardiographic images. The patients were monitored by electrocardiogram throughout the procedure. M-mode echocardiography measured left ventricle (LV) and left atrium (LA) diameters and LV wall thicknesses from parasternal long axis views. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the modified Simpson method using the apical 4-chamber and 2-chamber images.⁹ Pulsed wave Doppler velocity recordings were obtained in apical four-chamber images via placing the sample volume at the tips of the mitral valve.

E/A ratio was calculated following the assessment of mitral early peak velocity (E) and mitral late peak velocity (A). Stroke volume (EDV—ESV, ml) and cardiac output (stroke volume x heart rate, l/m) were driven after the calculation of LV end-diastolic volume (LV EDV, ml) and end-systolic volume (LV ESV, ml). Tricuspid regurgitation peak velocity was used to measure systolic pulmonary artery pressure (sPAP). Devereux formula was used to calculate the LV mass.¹⁰ Finally, all measurements were re-analyzed considering the body mass index (BMI).

Speckle Tracking Echocardiography

The myocardial deformation quantitative analysis function of 2D-STE was used to evaluate myocardial function. The end of systole was defined as the time the aortic valve is closed, and the end of diastole was defined as the peak R wave in the electrocardiogram. Endocardial borders were monitored within the frame of 2D images at the end of the systole. A wide myocardial width was adjusted to determine the epicardial border. An automatic function determined the midpoints between the endocardial and epicardial borders and the middle myocardial border. A manual adjustment was performed to ensure accurate tracking and

involve all LV wall thickness for 2D speckle viewing width. Apical four-, three-, and two-chamber views were used to evaluate LV-GLS.

All images used for speckle-tracking echocardiographic analysis were obtained using the QLAB-CMQ software program Philips Epiq 7C at a frame rate of 50 to 70 fps. Peak systolic strain measurements of each segment were automatically taken by a software (analysis) program. Following the assessment of longitudinal strain values of 18 segments, the mean value was determined as the global strain.¹¹ The circumferential strain used to evaluate myocardial shortening/ lengthening along the LV curvature was measured from the LV mid-ventricular short-axis view. The global circumferential strain was calculated from the average peak systolic strain value of 16 segments. Negative values were used to determine global longitudinal and circumferential strains, and less negative values indicated lower strains.

Statistical analyses

SPSS 22.0 Statistical Package Program for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used in all statistical analyses. To test the normality of distribution, Kolmogorov-Smirnov test was used. Quantitative variables were specified as the mean ± standard deviation. Categorical variables were shown as numbers and percentage values. Differences between groups were evaluated using Student's t-test and the Mann-Whitney U test. Categorical variables were compared with the Chi-square test. Spearman correlation analysis was performed to examine the relationship between LV GCS, LV GLS, and NLR, CRP. A p-value of <0.05 was accepted as statistically significant.

RESULTS

A total of 96 patients who had recovered from COVID-19 disease and 96 healthy controls were included in the study. The mean follow-up duration in the patient group was 137 ± 7 days. The mean age was similar in the COVID-19 and control groups. (43.4 ± 12.8 vs. 44.3 ± 13.1, p = 0.590, res-

pectively). There was no statistically significant difference between the groups regarding gender, BMI, heart rate, diabetes, hypertension, and smoking status. White blood cells, neutrophils, and lymphocytes were significantly lower in the COVID-19 group. On the other hand, C-reactive protein levels and NLR were significantly higher in the COVID-19 group. (2.6 ± 1.8 vs. 24.4 ± 20.1, p <0.001 and 4.1 ± 2.5 vs. 7.1 ± 4, p <0.001, respectively). Average levels of C-reactive protein (CRP), ferritin, and D-dimer were higher than normal values in only patients with COVID-19. cTnI level was higher than normal values in only three patients with COVID-19. The baseline characteristics and laboratory findings of the study population are summarized in Table 1.

Table 1. Comparison of baseline characteristics and laboratory findings between COVID-19 and control groups

Parameters	Control (n=96)	COVID-19 (n=96)	P value
Age, years	43.4 ± 12.8	44.3 ± 13.1	0.590
Gender, male, n (%)	45 (46.8)	43 (44.7)	0.772
Body mass index, kg/m ²	24.8 ± 2.1	24.2 ± 2.5	0.145
Hypertension, n (%)	21 (21.6)	18 (18.7)	0.590
Diabetes mellitus, n (%)	14 (14.5)	12 (12.1)	0.673
Hyperlipidemia, n (%)	9 (9.3)	10 (10.4)	0.549
Smoking, n (%)	47 (48.9)	42 (43)	0.469
White blood cell, 10 ³ uL	6.4 ± 1.6	7.8 ± 3.2	0.004
Neutrophil, 10 ³ uL	4.2 ± 2.2	5.5 ± 2.3	<0.001
Lymphocyte, 10 ³ uL	1.1 ± 0.4	0.8 ± 0.3	<0.001
Monocyte, 10 ³ uL	0.59 ± 0.3	0.61 ± 0.3	0.634
Platelet, 10 ³ uL	233 ± 77	244 ± 81	0.289
Hemoglobin, g/dl	13.1 ± 1.6	12.7 ± 1.7	0.113
Glucose, mg/dl	97.0 ± 8.5	95.5 ± 9.2	0.516
Aspartate aminotransferase, IU/l	29.9 ± 7.6	27.9 ± 9.7	0.348
Alanine aminotransferase, IU/l	29.5 ± 9.4	28.2 ± 15.5	0.485
Creatinin mg/dl	0.87 ± 0.22	0.86 ± 0.23	0.469
Sodium, mEq/L	137 ± 3	137.1 ± 3.1	0.611
Calcium, mg/dl	9.40 ± 0.55	9.45 ± 0.57	0.619
Potassium, mmol/L	4.2 ± 0.3	4.1 ± 0.3	0.203
cTnI, ng/mL	N.A.	0.534	N.A.

Hydroxychloroquine, n (%)	N.A	19 (19.7)	N.A.
Favipiravir, n (%)	N.A	77 (80.3)	N.A.
Hydroxychloroquine and Favipiravir, n (%)	N.A.	19 (19.7)	N.A.
C - reactive protein, mg/L	2.6 (0-3)	24.4 (46 - 3)	<0.001
Neutrophil to lymphocyte ratio	4.1 ± 2.5	7.1 ± 4	<0.001
D-dimer, ng/mL	N.A.	340 ± 190	N.A.
Ferritin, ng/mL	N.A.	208 ± 98	N.A.

Data are given as mean ±SD, (%), maximum and minimum. cTnI: Cardiac troponin I; N.A.: Not applicable

When conventional 2D echocardiographic findings were compared, LVEF, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular septal wall thickness (LVSWT), posterior wall thickness (PWT), left ventricular mass index (LVMI) and left atrium diameter was similar between two groups (Table 2).

Parameters	Control (n=96)	COVID-19 (n=96)	P value
Heart rate, bpm	78.7 ± 8	77.2 ± 6	0.301
LVEF, %	62.5 ± 1.4	62.7 ± 1.2	0.216
LVESD, mm	36.1 ± 1.9	35.5 ± 2.3	0.125
LVEDD, mm	45.2 ± 16.3	45.1 ± 2.3	0.783
LVSWT, mm	10.2 ± 0.7	10 ± 0.6	0.264
PWT, mm	9.2 ± 0.5	9 ± 0.6	0.207
LVMI, g/m2	73.4 ± .4	74.2 ± 3.7	0.484
LAD, mm	35.8 ± 2.2	36.2 ± 2.6	0.339
Average E/e' ratio	10.7 ± 1.1	10.1 ± 1.1	0.770
sPAP, mmHg	23.4 ± 2.4	24.1 ± 2.5	0.520
LV GLS, %	-20.1 ± 3.1	-15.9 ± 2	<0.001
LV GCS, %	-29.3 ± 2.1	-26.3 ± 2.1	<0.001

Data are given as mean ±SD or (%), Bpm: beats per minute; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: Left ventricular end-systolic diameter LVSWT: Left ventricular septal wall thickness, PWT: Posterior wall thickness, LVMI: Left ventricular mass index LAD: Left atrium diameter, sPAB: Systolic pulmonary arterial pressure, LV: Left ventricular, GLS: Global longitudinal strain, GCS: Global circumferential strain,

LV-GLS and LV-GCS values were significantly lower in the COVID-19 group compared to controls. (-20.1 ± 3.1 vs. -15.9 ± 2, p <0.001 and -29.3 ± 2.1 vs. -26.3 ± 2.1, p <0.001, respectively). (Table 2). Spearman correlation analysis showed that there was a statistically significant negative correlation between LV-GLS and LV-GCS values and CRP levels (rs = -0.515, p <0.001 and rs = 0.466, p <0.001, respectively) (Figure 1A, 1B) as well as NLR (rs = -0.494, p <0.001 and rs = -0.438, p <0.001, respectively). (Figure 2A, 2B) .Left ventricular systolic function was similarly affected in both men and women. LV GLS -15.7 ± 2.1 vs.-15.9 ± 2, p=0.498, LV GCS -26.1 ± 2.1 vs -26.2 ± 2.0 p=0.646

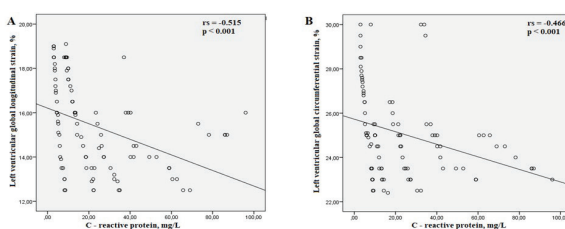


Figure 1. (A) Correlation between LV GLS and CRP. (B) Correlation between LV GCS and CRP

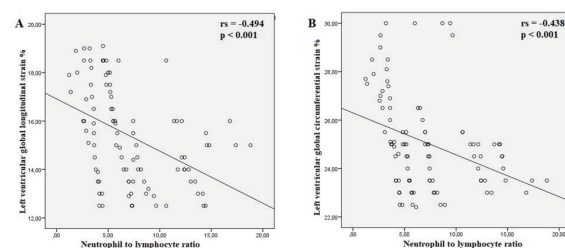


Figure 2. (A) Correlation between LV GLS and NLR. (B) Correlation between LV GCS and NLR.

DISCUSSION

Our study results revealed that LV-GLS and LV-CLS values decreased in patients who had recovered from COVID-19 disease compared to controls. Moreover, these decreased values had a significant negative correlation with C-reactive protein (CRP) levels and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), which are inflammatory markers showing the severity of the disease during the active infection. The long-term subclinical deterioration in left ventricular systolic function indicates that even recovered COVID-19 infection may have prolonged cardiac effects.

The novel coronavirus COVID-19 outbreak, first reported on December 8, 2019, in the Hubei province of China, was recognized as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. Now available data in public databases signifies that the infection and mortality risk increases in men and elderly individuals.³ However, in our study, left ventricular systolic function was similarly affected in both men and women.

Systemic inflammation, pro-inflammatory cytokine storm, and sepsis resulting in multiorgan failure and death can be seen in severe COVID-19 disease.¹² Cardiac arrhythmia is also an expected finding in COVID-19 disease, and the possible pathophysiologic mechanisms are metabolic dysfunction, myocardial inflammation, and activation of the sympathetic nervous system.¹³ Following Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), arrhythmia is the second most common clinical finding in severe COVID-19 and was detected in 16.7 % of the patients. The frequency of arrhythmia was 7% in patients who did not require ICU treatment and 44% in those admitted to the ICU.¹⁴ The most common arrhythmia types were atrial fibrillation, conduction block, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation.

Fulminant myocarditis is one of the catastrophic cardiac complications of COVID-19 disease. A recent report in China reported heart failure in 23% of COVID-19 pa-

tients. Heart failure was evident in 12% of the survivors and in approximately 52% of those who lost their lives.¹⁵ In another study, LV-GLS was found to be impaired even in patients who did not have severe COVID-19 disease and had relatively low troponin levels.⁷ Subtle myocardial deterioration was defined as a predictor of death in COVID-19 disease. Therefore, LV longitudinal strain was adopted to be a precise prediction tool for COVID-19 disease considering its early and more robust detection capacity compared to conventional Echocardiography.⁷

The Neutrophile-Lymphocyte ratio (NLR) can be calculated simply by dividing the absolute neutrophil count by the lymphocyte count. The increase in NLR is valuable in reflecting the patient's general inflammatory status.¹⁶ It has been reported that neutrophils are the first inflammatory cells to migrate to the ischemic myocardial tissue. They inflict damage via proteolytic enzymes, reactive oxygen radicals, and stimulating secretion of the other neutrophils.¹⁷ Inflammation is known to be the starting point for all cardiovascular disorders. In many epidemiological studies, NLR has been reported to have a strong relationship with cardiovascular diseases.¹⁸ The main reason is that NLR consists of two separate inflammation markers. It is well known that especially severe cases of COVID 19 have a higher rate of NLR.¹⁹ In a study including 245 hospitalized patients, NLR was identified as an independent predictor of in-hospital mortality for COVID-19 disease.²⁰ In our study, the relationship between LV-GLS and LV-GCS values and CRP levels and NLR supports the hypothesis that active inflammation indicates long-term cardiac outcomes. Based on these findings, it can also be speculated that Evaluation of NLR during the active course of the disease may help in identifying individuals with high cardiac risk. High lactate dehydrogenase (LDH) levels, serum creatine kinase (CK), and CRP were detected in patients with COVID-19.²¹ Moreover, elevated CRP level was positively correlated with lung lesions in the early stage and reflected the severity of COVID-19 disease.²² Another study revealed that CRP levels increase significantly and predi-

ct severe COVID-19 disease before findings are detected in computerized lung tomography (CT) imaging.²³ These studies emphasize the prognostic value of CRP levels in COVID-19 disease.

We speculate that the reasons for the subclinical deterioration in LV systolic function even after an average of 4.5 months following active disease may be the delay in healing of COVID-19 myocarditis and/or the damage caused by the inflammation itself in the acute period. The negative correlation between increasing CRP levels and NLR levels and decreasing LV-GLS and LV-CS values seems to support this hypothesis. However, longer-term follow-up is needed to monitor how long the cardiac effect will continue or whether it will be permanent.

Limitations

Single center design, small sample size, and short follow-up can be considered our study's limitations. Other inflammatory markers such as interleukin-6 and erythrocyte sedimentation rate could also be evaluated. Lack of data about myocardial function before COVID-19 disease can hinder the interpretation of our outcomes. Comorbidities and medications used are possible confounders for strain measurements. Finally, adding a confirmation method for the Evaluation of myocardial impairment, such as magnetic resonance imaging, would strengthen the scientific power of our study.

Consequently, both LV-GCS and LV-GLS were decreased in patients with COVID-19 disease in the long term. This decrease is associated with an increase in CRP levels and NLR. Since subclinical LV systolic dysfunction can not be detected by conventional echocardiographic assessment, we believe in the necessity of STE to evaluate left ventricular systolic function in COVID-19 patients in the long term. Close follow-up of the patients with subclinical LV systolic dysfunction may be reasonable in preventing more severe cardiac complications.

Declarations

Conflict of interest; The authors declare that they have no conflict of interest.

Declaration of Contribution

OB: Data processing, Literature review, Writing
AK: Conception, Design, Supervision, Materials,
SD: Data collection, Writing, Critical review
FNTY: Data interpretation,
CK: Analysis,
YK: Supervision, Critical review

References

- Atum A, Altan A, Boz E, Çakır B, Çelik E, Yuvacı İ et al. Ocular Diseases in SARS-CoV-2 Infection. *Sakarya Med J* 2021;11(1):137-141. doi.org/10.31832/smj.801248
- Lee KY, Lee BK, Kim WJ, Kang SH, Park TK, Kim SY, et al.; Korean Society of Interventional Cardiology COVID-19 Task Force Team. Consensus Statement on Coronary Intervention during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: from the Korean Society of Interventional Cardiology (KSIC). *Korean Circ J*. 2020 Nov;50(11):974-983. doi: 10.4070/kcj.2020.0283.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the Cardiovascular System: Implications for Risk Assessment, Diagnosis, and Treatment Options. *Cardiovasc Res*. 2020 Aug 1;116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
- Cascino GJ, Voss WB, Canaani J, Furiase N, Rademaker A, Ky B et al. Two-dimensional speckle-tracking strain detects subclinical cardiotoxicity in older patients treated for acute myeloid leukemia. *Echocardiography*. 2019 Nov;36(11):2033-2040. doi: 10.1111/echo.14518.
- Mombeini H, Parsaee M, Amin A. Speckle tracking echocardiography in hypokinetic non-dilated cardiomyopathy: comparison with dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2020 Aug;7(4):1909-1916. doi: 10.1002/ehf2.12764.
- Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, Buckberg G, Pradhan M, Roomi AU, et al. Two- and three-dimensional speckle tracking Echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography*. 2013 Jan;30(1):88-105. doi: 10.1111/echo.12079.
- Baycan OF, Barman HA, Attci A, Tatlısu A, Bolen F, Ergen P, et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;37(1):135-144. doi: 10.1007/s10554-020-01968-5. *Epub* 2020 August 15.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. (2019) Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
- Yenerçay M, Yüksel S, Çoksevim M, Akçay M, Arslan U. Noninvasive cardiac output measurement-based optimization in nonresponders of cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020 Apr;43(4):394-401. doi: 10.1111/pace.13904.
- de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 1;20(5):1251-60. doi: 10.1016/0735-1097(92)90385-z.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. *J Nucl Cardiol*. 2002 Mar-Apr;9(2):240-5. doi: 10.1067/mnc.2002.123122.
- Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol* 2019 March 5;93(6):e01815-18. doi: 10.1128/JVI.01815-18.
- 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* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- Williams BA, Merhige ME. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and impaired myocardial perfusion in patients with known or suspected coronary disease. *Heart Lung*. 2013 Nov-Dec;42(6):436-41. doi: 10.1016/j.hrtlng.2013.07.013.
- Adamsson Eryd S, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G, et al. Incidence of coronary events and case fatality rate in relation to blood lymphocyte and neutrophil counts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Feb;32(2):533-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.240416.
- 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 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect. Med Mal Infect*. 2020 Jun;50(4):332-334. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.007.
- Tan C, Huang Y, Shi F, Kui Tan, Qionghui Ma, Yong Chen, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):856-862. doi: 10.1002/jmv.25871.

Toplum Ruh Sağlığı Merkezinden Takipli Bakımevinde veya Aileleriyle Birlikte Yaşayan Psikoz Hastalarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of The Clinical Features of Patients With Psychosis Living in A Nursing Home or with Their Families, Followed by The Community Mental Health Centers

Batuhan Ayık¹, Hatice Kaya², Rümeysa Tasdelen³, Alper Alnak⁴, Muhammet Raşit Aydın⁵

¹ Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

² Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Sultanbeyli Toplum Ruh Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

³ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴ Sakarya Üniversitesi EAH, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı AD, Sakarya, Türkiye

⁵ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Sakarya, Türkiye,

Yazışma Adresi / Correspondence:

Muhammet Raşit Aydın

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Sakarya, Türkiye

T: +90 535 580 45 36

E-mail : muhammata@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.04.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 24.08.2022

Orcid :

Batuhan Ayık <https://orcid.org/0000-0002-9322-2336>

Hatice Kaya <https://orcid.org/0000-0003-3281-5135>

Rümeysa Tasdelen <https://orcid.org/0000-0002-2493-6351>

Alper Alnak <https://orcid.org/0000-0002-3515-8217>

Muhammet Raşit Aydın <https://orcid.org/0000-0002-4202-0099>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):430-437) DOI: 10.31832/smj.1102200

Öz

Amaç	Son yıllarda sayıları giderek artan toplum ruh sağlığı merkezleri, şizofreni başta olmak üzere ağır psikiyatrik hastalıkların tedavi ve rehabilitasyonunda önemli bir konumda bulunmaktadır. Hasta bireylerin yanında ailelere de destek sunan bu merkezlerde bakımevinde yaşayan hastalar da izlenmektedir. Araştırmamızda, aynı toplum ruh sağlığı merkezinden takipli psikoz hastalarının bakımevi ve evde yaşama durumlarına göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.
Yöntem ve Gereçler	Kesitsel tipteki tanımlayıcı çalışmamıza Sultanbeyli Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nden takipli 62'si evde, 79'u bakımevinde yaşamakta olan 141 psikoz hastası dâhil edildi. Düzenli takibi olan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi ve bu veriler formlara kaydedilerek gruplar arasındaki farklar istatistiksel yöntemlerle araştırıldı.
Bulgular	Çalışmaya 47'si (%33.3) kadın, 94'ü erkek (%66.6) olmak üzere 141 psikoz hastası dâhil edildi. Katılımcıların ortalama yaşı 43.76±13.76 olarak saptandı. Klinik Global İzlenim Şiddet Ölçeği puanları bakımevinde yaşayanlarda ortalama 5.07±0.75, evde yaşayanlarda ortalama 4.61±0.79 olarak saptandı (p=0.002). İşlevselliğin Global Değerlendirmesi puanları bakımevi grubunda ortalama 43.60±12.98, evde yaşayanlarda ortalama 54.91±12.42 idi. Hastane yatışı (p=0.005) ve EKT sayıları (p=0.013) bakımevinde yaşayanlarda anlamlı derecede yüksek saptandı. Toplam psikotrop ve antipsikotik ilaç sayısı, depo enjeksiyon ve klozapin kullanımı açısından iki grup arasında fark saptanmadı.
Sonuç	Bakımevinde kalan hastaların hastalık şiddeti daha yüksek görünmekle birlikte ilaç kullanım özellikleri evde kalan hastalarla benzerdi. Çoklu antipsikotik ilaç kullanımı, sınırlı literatür desteğine rağmen oldukça yüksek görünmektedir. Klozapin kullanım oranlarının düşüklüğü, bu tedaviye geçiş konusundaki zorlukları ortaya koymaktadır. Hastalara daha düzenli takip imkanı sunan toplum ruh sağlığı merkezlerinde ilaç tedavileri konusunda tedavi algoritmalarının önerileri ışığında yeni düzenlemelerin yapılması uygun görünmektedir.
Anahtar Kelimeler	Antipsikotik ilaçlar; bakımevi; psikotik bozukluklar; toplum ruh sağlığı merkezi

Abstract

Introduction	Community mental health centers are one of the most important places in the treatment and rehabilitation of chronic mental health disorders, such as schizophrenia. Besides providing health care and therapeutic support to both patients and their families, community mental health centers deliver health services for the patients living in nursing homes. In this study, it was aimed to compare the sociodemographic, clinical and treatment characteristics of the patients living in nursing home with the patients living at home.
Materials and Methods	This cross-sectional, descriptive study included 141 psychosis patients, 62 of whom were living at home and 79 of whom were living in nursing homes, followed by Sultanbeyli Community Mental Health Center. The medical records of the patients with regular follow-up were analyzed retrospectively, and the sociodemographic and clinical characteristics of the two groups were compared.
Results	A total of 141 psychosis patients, 47 (33.3%) female and 94 (66.6%) males, were included in the study. The mean age of the participants was 43.76±13.76 years. The mean CGI scores were 5.07±0.75 for those living in a nursing home and 4.61±0.79 for those living at home (p=0.002). The mean GAF scores were 43.60±12.98 in the nursing home group and 54.91±12.42 in those living at home. The numbers of hospitalization (p=0.005) and the number of patients who received ECT (p=0.013) were found to be significantly higher in nursing home residents. There was no difference between the two groups in terms of the total number of psychotropic and antipsychotic drugs, long-acting antipsychotic injections, and clozapine use.
Conclusion	Although the severity of the disease appeared to be higher in the patients staying in the nursing home, psychopharmacological characteristics were similar to the patients staying at home. Antipsychotic polypharmacy seems to be quite high despite limited literature support among all patients. It seems appropriate to make new arrangements in community mental health centers according to the recommendations of treatment algorithms.
Keywords	Antipsychotic drugs; nursing home; psychotic disorders; community mental health center

GİRİŞ

20. yüzyılın ortalarına kadar ağır ruhsal bozukluğu olan hastalar toplumu korumak adına yaşam yerlerinden uzak, büyük ruh sağlığı hastanelerinde tutulmakta iken, sonrasında Batı Avrupada ve zamanla tüm dünyada ruh sağlığı hizmetlerinde önemli dönüşümler yaşanmış, hastaların toplum içinde işlevselliklerinin artırılması amaçlanarak tedavi edilmesi görüşü yaygınlaşmıştır. Ülkemizde ruh sağlığı tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinin iyileştirilmesi için ilk girişimler ise 1960'lı yıllarda başlamış, 1983 yılında Sağlık Bakanlığına bağlı Ruh Sağlığı Daire Başkanlığı kurulmuştur. 2006 yılında Sağlık Bakanlığınca hazırlanan ulusal ruh sağlığı politika metniyle ruh sağlığı hizmetlerinde hastane temelli modelden toplum temelli modele geçiş önerilmiş, Nisan 2009'da bu modelin ilk basamağı olarak Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri (TRSM) açılma kararı alınmış, 16.02.2011 tarihinde yürürlüğe giren "Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri Hakkında Yönerge" ile de uygulamaya geçilmiştir.¹ Bu modele göre her 100-300 bin nüfusa karşılık gelecek şekilde açılan TRSM'ler kendine bağlı olan bölgede yaşayan ağır ruhsal bozukluğu olan hastalara düzenli ayaktan tedavi planlayan ve takip eden, gerek duyduğunda hastaları evde ziyaret ederek ailenin de sürece dahil olmasını sağlayan, ergoterapi, ruhsal eğitim, rehabilitasyon, aile terapileri, bireysel ve grup terapileri gibi ek yöntemlerin kullanılarak hastaların toplumsal becerilerini arttırmayı amaçlayan merkezlerdir.²

Ağır ruhsal bozukluklar, bilişsel ve sosyal beceri alanlarındaki ilerleyici yıkım ve işlevsellik kaybıyla seyreden psikotik bozukluklar ve bipolar bozukluklar gibi kronik seyirli ruhsal hastalıkları kapsamaktadır.² Bu hastalıklarda kullanılan farmakolojik tedaviler hastalık belirtilerinde düzelmeyi sağlarken kişilerin mesleki, kişiler arası ilişkiler ve kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında yetersiz kalmakta, ilaç tedavisine ek olarak kapsamlı rehabilitasyon hizmetleri gerekmektedir.³ Bu yüzden, çağdaş ruh sağlığı uygulamalarında ağır ruhsal bozuklukları olan bireylerin belirtilerinin gerilemesinde, hastalık alevlenmesinin önlenmesinde, hastane yatışlarının azaltılmasında, yeti-

ytiminin azaltılmasında ve işlevselliğin artırılmasında ilaç tedavileri ile ruhsal-toplumsal müdahalelerin birlikte kullanıldığı multidisipliner bir tedavi anlayışı egemendir. TRSM'ler bu anlayışa uygun olarak hizmet vermeyi amaçlamaktadır. Yapılan çalışmalarda TRSM'de yapılan rehabilitasyon programlarına katılan hastaların ilaç tedavi uyumlarının daha yüksek olduğu⁴, bu hizmetin yaygınlaşması ile hastaneye yatış oranlarında belirgin azalma olduğu⁵, yatış olsa dahi yatış süresinin kısaldığı⁶ gösterilmiştir. Bakımevleri; aile yanında bakılamayan ya da bakım verecek yakını olmayan, özel gereksinimi ve iyileşmeyen hastalığı sebebiyle sürekli bakıma ve korunmaya muhtaç kişilerin, temel ihtiyaçlarıyla beraber ruhsal ve sosyal gereksinimlerinin bu konuda özel eğitimli kişilerce karşılandığı merkezlerdir.⁷ Ağır ruhsal hastalığa sahip bireyler bazen aileleri tarafından bazen de kimsesiz olduklarından zorunlu olarak bu kurumlara yerleştirilmektedir. Bakımevinde yaşayan hastalar da bölgedeki diğer ağır ruhsal bozukluğu olan hastalar gibi en yakın toplum ruh sağlığı merkezi hizmetlerinden yararlanmaktadırlar. Literatürde bakımevinde kalan kişilerin sosyodemografik ve klinik özellikleriyle ilgili çalışmalar kısıtlıdır. 2015'te yayınlanan bir çalışmada bakımevlerinde kalan şizofreni hastalarında hastaların tedavisinde kılavuzların önerilerine uyulmadığı, çoklu antipsikotik ilaç kullanma oranının yüksek olduğu ve klozapin kullanımına çok az yer verildiği gösterilmiştir.⁸ 2020'de Konya'da yapılan bir çalışmada ise bakımevinde yaşayan şizofreni tanımlı hastaların erkek cinsiyet oranı, yaş ortalamaları, hastalık süresi, sigara içme durumu evde kalan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunurken çoklu antipsikotik kullanımı ve ilaç yan etkileri açısından fark saptanmamıştır.⁹

Biz bu çalışmayla TRSM'den takipli ağır ruhsal bozukluğu olan hastaların bakımevinde ve evde kalma durumlarına göre sosyodemografik ve klinik özelliklerini karşılaştırmayı ve özellikle ilaç tedavisi konusundaki farklılıkları araştırmayı amaçlamaktayız. Elde edilecek sonuçların bakımevinde yaşayan hastalar hakkında literatüre katkı sunacağını, özellikle tedavi kılavuzlarına uygunluğun de-

ğerlendirilmesi konusunda klinisyenlere farkındalık sağlayacağını düşünmekteyiz.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kesitsel, tanımlayıcı ve retrospektif desende olan çalışmamız, TRSM'den takipli hastalardan bakımevinde kalanlarla aileleriyle birlikte kalanları sosyodemografik özellikler, hastalık süresi, şiddeti ve işlevsellik gibi klinik özellikler ve uygulanan tedaviler açısından karşılaştırmak amacıyla tasarlanmıştır. Çalışmamıza Sultanbeyli TRSM'de kayıtlı olan, son 6 aydır takiplere düzenli gelen ve tıbbi kayıtları eksiksiz olan psikoz tanılı 141 hastanın tümü alınmıştır. Hastaların 79 tanesi bakımevinde, 62'si aileleriyle birlikte yaşamaktaydı.

Hastaların yaş, eğitim, cinsiyet, yaşadığı yer, bakımevinde kalırsa süresi, hastalık süresi, yatış sayısı, varsa intihar girişimi sayısı, EKT uygulanıp uygulanmadığı, kullandığı psikotrop ilaçlar (oral veya depo antipsikotik, antidepresan, duygudurum düzenleyici, benzodiazepin, yan etkiler nedeniyle kullanılan ilaçlar, ayrıca kullanıyorsa klozapin dozu) ek hastalıkları, ilaç yan etkileri, alkol, madde veya tütün kullanım öyküsü kaydedilerek, son 1 aydaki işlevselliğin Global Değerlendirilmesi (İGD) ve Klinik Global İzlenim Şiddet Ölçeği (KGİ-ŞÖ) ölçek puanları hesaplandı. İşlevselliğin Global Değerlendirmesi (İGD), bir hastanın genel psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik düzeyini ölçen 100 puanlık bir ölçektir. Yüksek puanlar, daha yüksek işlevsellik düzeylerini gösterir.¹⁰

Klinik Global İzlenim Şiddet Ölçeği (KGİ-ŞÖ) 7'li Likert tipi bir ölçektir (1: normal, 2: sınırda hastalık, 3: hafif hasta, 4: orta derecede hasta, 5: belirgin hasta, 6: ağır hasta, 7: aşırı ağır hasta) psikiyatrik bozuklukların ciddiyetini puanlamak için kullanılır.¹¹

İçleme kriterleri en az 6 aydır toplum ruh sağlığı merkezinden takipli olmak, 18-65 yaş arasında olmak ve tıbbi kayıtlarının eksiksiz olmasıyken, aktif madde kullanımı olan, ek mental retardasyon veya demans tanısı olan

hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna başvuru olarak 2021/1294 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma araştırma, yayın etiği ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmamızda istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences for Windows v. 20.0 paket programı kullanılmıştır. Sosyodemografik ve klinik özellikler için tanımlayıcı istatistik metodlar kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sosyodemografik ve klinik özelliklere ait kategorik değişkenlerin istatistiksel analizleri için Pearson ki-kare test analizleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin analizi için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için 0.05'lik p değeri kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 47'si (%33.3) kadın, 94'ü erkek (%66.6) olmak üzere 141 psikoz hastası dahil edilmiştir. Hastaların 62'si (%43.97) evde, 79'u (%56.03) ise bakımevinde yaşamaktaydı. Katılımcıların ortalama yaşı 43.76±13.76 idi.

Evde ve bakımevinde kalan hastaların eğitim durumları arasında istatistiksel açıdan fark yoktu (p=0.061). Cinsiyetlerin dağılımı hastaların kaldığı yere göre farklılık göstermedi (p=0.337). Gruplar arasında ek psikiyatrik hastalık (p=0.17), ek tıbbi hastalık (p=0.3) ve intihar girişimi öyküsü (p=0.32) açısından fark bulunmamaktaydı. Evde kalan hastaların ailelerinde anlamlı derecede yüksek oranda psikiyatrik hastalık saptandı (p=0.004).

Bakımevinde kalan hastaların hastalık süresi ortalama 23.7±12.00 yıl iken evde kalanlarda 11.7±7.87 yıldır (p<0.001), KGİ ölçek puanları bakımevinde yaşayanlarda ortalama 5.07±0.75, evde yaşayanlarda ortalama 4.61±0.79 olarak saptandı (p=0.002). İGD puanları bakı-

mevi grubunda ortalama 43.60 ± 12.98 , evde yaşayanlarda ortalama 54.91 ± 12.42 idi. Hastane yatış ($p=0.005$) ve EKT sayıları ($p=0.013$) da bakımevinde yaşayanlarda anlamlı

derecede yüksek saptandı. Hastaların yaşadığı yere göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo-1 ve Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Hastaların yaşadığı yere göre bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Hasta Özellikleri	Yaşadığı Yer	N	Mean±SD	Z	p
Yaş	ev	62	43,3±10,1	-7,131	<0,001
	bakımevi	79	50,7±11,9		
Hastalık süresi	ev	62	11,4±7,87	-6,356	<0,001
	bakımevi	79	23,7±12,0		
KGI	ev	62	4,61±0,79	-3,165	0,002
	bakımevi	79	5,07±0,75		
İGD	ev	62	54,9±12,4	-4,766	<0,001
	bakımevi	79	43,6±12,9		
Antipsikotik sayısı	ev	62	1,87±0,77	-0,676	0,499
	bakımevi	79	1,96±0,80		
Psikotrop ilaç sayısı	ev	62	2,77±1,40	-0,15	0,881
	bakımevi	79	2,68±1,17		

KGI: Klinik global izlenim, İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi

Tablo-2: Hastaların yaşadığı yere göre kategorik verilerinin karşılaştırılması

		Yaşadığı Yer			x2	p
		Ev	Bakımevi	Toplam		
		n, %	n, %	n, %		
Cinsiyet	kadın	18, 29,0%	29, 36,7%	47, 33,3%	0,92	0,337
	erkek	44, 71,0%	50, 63,3%	94, 66,6%		
Eğitim Durumu	ilköğretim	38, 61,2%	60, 75,9%	98, 69,5%	3,52	0,061
	lise ve üzeri	24, 38,7%	19, 24,1%	43, 30,5%		
Yatış Sayısı	yok	17, 27,4%	9, 11,5%	26, 18,5%	7,94	0,019
	1 kez	17, 27,4%	17, 21,8%	34, 24,3%		
	çoklu yatış	28, 45,2%	52, 66,6%	80, 57,2%		
Ek Psikiyatrik Hastalık	yok	46, 74,2%	66, 83,5%	112, 79,0%	1,85	0,17
	var	16, 25,8%	13, 16,5%	29, 21,0%		
Suisid Girişimi	yok	44, 71,0%	61, 78,2%	105, 75,0%	0,96	0,32
	var	18, 29,0%	17, 21,8%	35, 25,0%		
Klozapin Kullanımı	yok	52, 83,9%	62, 78,5%	114, 80,9%	0,41	0,65
	var	10, 16,1%	17, 21,5%	27, 19,1%		
Depo Enjeksiyon	yok	36, 58,1%	49, 62,0%	85, 60,2%	0,22	0,63
	var	26, 41,9%	30, 38,0%	56, 39,8%		
Ekt	yok	47, 75,8%	44, 56,4%	91, 65,0%	5,71	0,017
	yapılmış	15, 24,2%	34, 43,6%	49, 35,0%		
Yan Etki İlacı	yok	43, 69,4%	48, 60,8%	91, 64,5%	1,15	0,56
	var	19, 30,6%	31, 39,2%	50, 35,5%		
Ek Tıbbi Hastalık	yok	48, 77,4%	55, 69,6%	103, 73,0%	1,07	0,3
	var	14, 22,6%	24, 30,4%	38, 27,0%		
Ailede Psikiyatrik Hastalık	yok	30, 48,4%	57, 72,2%	87, 61,7%	8,3	0,004
	var	32, 51,6%	22, 27,8%	54, 38,3%		
Antipsikotik Sayısı	1	21, 33,9%	24, 30,4%	45, 31,9%	0,19	0,65
	>1	41, 66,1%	55, 69,6%	96, 68,1%		

Hastaların ilaç kullanma özellikleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Tüm hasta grubunda birden fazla antipsikotik ilaç kullanım oranı %68.08, klozapin kullanım oranı %19.14, depo enjeksiyon kullanım oranı ise %39.71 olarak saptandı. Bakımevinde birden fazla antipsikotik ilaç kullanan hasta oranı %69.62 iken evde kalanlarda % 66.12 idi. Klozapin kullanan hasta oranları bakımevi ve evde kalanlar için sırasıyla %21.51 ve % 16.12 idi. Depo antipsikotik enjeksiyon oranları bakımevi için %37.97, evde yaşayanlar için %41.93 olarak saptandı. Hastaların kaldıkları yere göre antipsikotik ilaç sayıları, depo antipsikotik enjeksiyon ve klozapin kullanım oranları arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır. Ortalama klozapin dozları bakımevi hastalarında 485.35±179.35 mg ile evde kalanlara kıyasla (355±158.90 mg) daha yüksek olmasına rağmen, aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.11). Gruplar arasında klozapin kullanım özelliklerinin karşılaştırılması Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Hastaların yaşadığı yere göre klozapin kullanımlarının karşılaştırılması					
Yaşadığı Yer	N	Ortalama Klozapin Dozu	SD	Z	p
ev	10	355	158,9025	-1,594	0,11
bakımevi	17	482,3529	179,3575		

TARTIŞMA

Çalışmamızda psikoz hastalarının yaşadıkları yere göre klinik ve sosyodemografik özellikleri karşılaştırılmıştır. TRSM' ye kayıtlı olan, aynı hekim tarafından takip edilen ve benzer tanılara sahip bu hastaların kullandıkları ilaç sayıları başta olmak üzere, depo enjeksiyon ve klozapin kullanım oranları da araştırılmıştır.

Bakımevinde kalan hastaların %63,3'ü erkekti. Ülkemizde yakın zamanda yürütülen iki çalışmada çalışmamıza benzer şekilde bakımevinde kalan erkek hastaların oranları %60'ın üstünde saptanmıştır.^{8,12} Bu sonuç psikozun erkeklerde daha erken başlaması ve daha kötü seyretmesi, bazı kültürel ve sosyolojik nedenlerden dolayı kadın hastaların

aile ortamında daha çok korunması ile ilişkili olabilir.¹³ Bakımevinde kalan hastaların evde yaşayanlara kıyasla yaş ortalamaları, hastalık süreleri, yatış sayıları ve KGİ puanları anlamlı derecede yüksek, işlevsellik puanları ise anlamlı derecede düşük saptandı. Bu sonuçlar bakımevinde kalan hastaların daha şiddetli hastalık tablosu sergilediklerini göstermektedir. Hastalık şiddetinin yüksek olması, bakım veren yükünü arttıran önemli bir faktördür.¹⁴ Bu nedenle dirençli semptomları olan hastaların aileleri tarafından bakımevlerine yerleştirilmeleri daha olası görünmektedir. Aileleri ile kalan hastalarda psikoz açısından aile öyküsü anlamlı derece yüksek saptandı. Aile öyküsü daha şiddetli bir hastalık tablosu ile ilişkili olmakla¹⁵ birlikte ailede birden fazla hastanın olması, ailelerin hastalıkla ilgili daha bilgili olmasına ve hastalara daha empatik yaklaşmasına neden olmuş olabilir.

Toplam psikotrop ve antipsikotik ilaç sayısı, depo enjeksiyon ve klozapin kullanımı açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, evde ya da bakımevinde kalma durumlarına göre antipsikotik ilaç kullanımının benzerlik gösterdiğini bildiren ve yakın zamanda yayınlanan bir çalışmanın sonuçları ile uyumludur.⁹ Bakımevinde kalan hastalar, daha şiddetli hastalık tablosu sergilemelerine rağmen profesyonel bir sağlık ekibi tarafından takip edilmekte ve daha korunaklı bir ortamda yaşamaktadır. Bu nedenle bu hastaların düzenlenen medikal tedavileri evde kalan hastalara kıyasla daha düzenli kullanmaları mümkün görünmektedir. Dolayısıyla bu hastaların tedavi uyumundan emin olan hekimler evde kalan hastalara göre daha fazla sayıda ilaç reçeteleme ihtiyacı hissetmiyor olabilir. Ayrıca hastaların aynı hekim tarafından takip edilmesi, TRSM pratiği dolayısıyla hekimlerin hastalarını daha iyi tanımaları da benzer reçeteleme alışkanlığına neden olmuş olabilir.

Klozapin ortalama dozları bakımevinde kalan hastalarda daha yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Klozapin kullanım oranları ise literatürle uyumlu şekilde düşük saptandı. Klozapin kullanan hasta

oranını yüzde %19.14, çoklu antipsikotik ilaç kullanım oranını %68.08 olarak saptadık. Yakın zamanda yayınlanan benzer bir çalışmada TRSM takibi altındaki şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik kullanma oranı %63, klozapin kullanım oranı %20,7 olarak saptanmıştır.⁹ Bakımevinde kalan psikoz hastaları ile yürütülen bir başka çalışmada çoklu antipsikotik kullanan hasta oranı %62, klozapin kullanım oranı ise sadece %3 olarak bildirilmiştir.⁸ Destekleyen yeterli kanıt olmamasına rağmen çoklu antipsikotik ilaç kullanımı halen oldukça yüksek seyretmektedir.¹⁶ Tüm dünyada klozapin kullanımının olması gerekenden düşük olduğu, psikiyatristlerin nispeten daha temkinli davrandıkları bilinmektedir.¹⁷ Klozapinin agranülositöz başta olmak üzere bir takım ciddi yan etkilere neden olabilmesi, özellikle tedavinin başlamasından sonraki ilk 4,5 ay haftalık hemogram takibi gerekmesi, psikoz hastalarında normal popülasyona kıyasla daha yüksek metabolik sendrom bulunması, klozapin kullanımını sınırlandırmaktadır. Yine de çoklu antipsikotik ilaç kullanan hastalarda klozapin tedavisine geçilmesinin tedavi maliyetlerini düşürdüğü, pozitif semptomlarda daha güçlü bir düzelmeye sağladığı bilinmektedir.¹⁸ Bu nedenle psikoz hastalarına hizmet sunan psikiyatristlerin klozapin tedavisine geçiş konusunda daha cesaretli olması, bu hastaların takip ve tedavi süreçlerinde olumlu sonuçlara imkân sağlayabilir.

Çalışmamızda bakımevinde kalan hastaların daha şiddetli hastalık tablosu ve daha düşük işlevsellikle birlikte olduğu tespit edilmiştir. Bakımevleri, aile ortamında bakımının mümkün olmadığı ve genellikle daha ağır hastalık belirtilerine sahip olan hastaların gereksinimlerinin karşılandığı kurumlar⁹ olduğundan dolayı elde ettiğimiz ve beklenen bu sonuç bakımevlerinin işlevini yansıtmaktadır. Bakımevlerinde ilaç tedavilerinin düzenli olarak verildiği ancak dirençli negatif belirtiler konusunda sınırlı imkanlar sağlanabildiği bilinmektedir. Ancak birtakım kısıtlılıklar özellikle bakımevinde yaşayan hastaların takibinde zorluklar yaratmaktadır. TRSM'ye bağlı olan bazı bakımevlerinin TRSM'ye uzak oldukları bu nedenle hastaların düzenli bir

şekilde TRSM'ye başvurması konusunda zorluklar bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca hastaların TRSM'ye ulaşımı için de personelin eşlik etmesi gerekmektedir. Az personelle fazla sayıda hastaya hizmet veren bakımevleri hastaların özellikle sosyal ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kalabilmektedir. Pandemi süreciyle daha da izole olan hastaların sosyal mesafe ve maske gibi kişisel koruyucu önlemler eşliğinde TRSM etkinliklerine katılımının sağlanması ve bu konuda bireysel takip planları yapılmasının bu hastaların işlevselliğinin yükseltilmesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Kesitsel desen neden-sonuç ilişkisi kurmaya engel teşkil etmektedir. Çalışmamızda bakımevinde yaşayan hastalarla evde yaşayanlar hastalık şiddeti ve işlevsellik açısından karşılaştırılmış ve beklendiği üzere bakımevinde yaşayan hastalarımızın işlevselliği daha düşük ve hastalıkları daha şiddetli çıkmıştır. İşlevselliğin düşük ve hastalık şiddetinin daha yüksek olması hali hazırda bakımevinde kalmaya sebep olan faktörler olduğundan sonuçları yorumlarken bu durumun dikkate alınması yerinde olacaktır. Öte yandan pozitif, negatif ve kognitif belirtileri ölçen bir ölçek kullanılmamasından dolayı hastalık şiddeti kapsamlı bir şekilde değerlendirilememiştir. Veriler geriye dönük dosya taraması yoluyla elde edildiği için çoklu ilaç kullanımına etki eden faktörler saptanamamıştır.

Sonuç olarak, bakımevinde ve evde yaşayan psikoz hastalarının farklı gereksinimleri olabileceği ve bu gereksinimlere uygun yaklaşımlara ihtiyaç duyabileceği akılda tutulmalıdır. Sayıları giderek artan TRSM'lerde psikoz hastalarının izlemleri konusunda birtakım farklılıklar olduğu görülmektedir. Bazı TRSM'lerin az personelle oldukça yüksek sayıda hastaya hizmet vermesi nedeniyle bu merkezlerin kuruluş amacından saparak yoğun poliklinik hizmeti sunan merkezlere dönüşmesi de dikkate alınması gereken bir konudur.¹⁹ Hastaların ilaç tedavisinin düzenli bir şekilde yürütülmesinin yanında, işlevsellik ve yaşam kalitesi alanlarında olumlu sonuçlara erişilmesi için bireyselleştirilmiş

müdahalelerin planlanması oldukça önem taşımaktadır.

Etik onay

Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onayı alınmıştır. (Onay tarihi: 03.12.2021, sayı: 2021/1294)

Çıkar Çatışması

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Yazarların Katkıları

Fikir/Kavram: BA, HK, RT; Tasarım: BA, HK, RT, AA, MRA; Veri Toplama ve/veya İşleme: BA, HK, RT, AA; Analiz ve/veya Yorum: BA, HK, RT, AA, MRA; Literatür Taraması: BA, HK, RT, AA, MRA; Makale Yazımı: BA, HK, RT, AA, MRA; Eleştirel İnceleme: BA, HK, RT, AA, MRA.

References

1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı/2011-2023, Ankara, 2011. <https://www.psikolog.org.tr/doc/ulusal-ruh-sagligi-eylem-planı.pdf>
2. Özdemir, I., Şafak, Y., Orsel, S., Kahiloğulları, A. K., Karadağ, H. Bir toplum ruh sağlığı merkezinde şizofreni hastalarına uygulanan ruhsal-toplumsal uyumlandırma etkinliğinin araştırılması: Kontrollü çalışma. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 2017;18(5), 419.
3. Tirupati, S. *The Principles and Practice of Psychiatric Rehabilitation*. *Indian Journal of Mental Health Neurosciences*, 2018; 1(1), 8-12.
4. Üstün G, Küçük L, Buzlu S. Bir toplum ruh sağlığı merkezinde uygulanan rehabilitasyon programlarına katılan ve katılmayan şizofreni hastalarının bazı sosyodemografik ve hastalıkla ilişkili özellikleri ile tedaviye uyumları ve öz-yeterlilikleri açısından tanımlanması. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2018; 9(2):69-79.
5. Shaeffer DE, Schulberg HC, Board G: Effects of community mental health services on state hospital admissions: a clinical demographic study. *Hosp Community Psychiatry*, 1987;29:578-583.
6. Hyun, J. Recovery-and Community-Based Mental Health Services in the Slovak Republic: A Pilot Study on the Implications for Hospitalization and Inpatient Length-of-Stay for Individuals with Severe and Persistent Mental Illness. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, 2008;13(1).
7. T.C. Başbakanlık Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Yaşlı ve Engelli Hizmetleri Genel Müdürlüğü, URL: <http://eyh.aile.gov.tr/>
8. Ersan EE, Yıldız M. Bakımında yaşayan ve psikotik bozukluğu olan bireylerde antipsikotik ilaç kullanma örüntüsü. *Arch Neuropsychiatr* 2015; 52:145-150.
9. Aydın M, Altınbaş K, Nal Ş, Ercan S, Ayhan M, Usta A, Özbek S. Toplum ruh sağlığı Merkezlerine devam eden şizofreni hastalarının bakımında veya evlerinde yaşama durumlarına göre karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2020; 21(1):14-22
10. American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*. Arlington. 2013.
11. Guy W. ECDEU Assessment manual for Psychopharmacology Revised: *Clinical Global Impression*. NIMH. 1976.
12. Ertekin H, Er M, Özayhan HY, Yayla S, Akyol E, Şahin B. Bakımında kalan şizofreni hastalarında yaşam kalitesi ve depresyon. *Düşünen Adam* 2015; 28:213-221.
13. Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., Kulkarni, J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia research and treatment*, 2012; 2012.
14. Siddiqui S, Khalid J. Determining the caregivers' burden in caregivers of patients with mental illness. *Pakistan J Med Sci*. 2019;35(5).
15. Käkälä, J., Panula, J., Oinas, E., Hirvonen, N., Jääskeläinen, E., Miettunen, J. Family history of psychosis and social, occupational and global outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(4), 269-278.
16. Farrell, C., Brink, J. The prevalence and factors associated with antipsychotic polypharmacy in a forensic psychiatric sample. *Front Psychiatry*, 2020; 11.
17. Bachmann, C. J., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Cartabia, M., Clavenna, A., et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*, 2017;136(1), 37-51
18. Shah, P., Iwata, Y., Plitman, E., Brown, E. E., Caravaggio, F., Kim, J., et al, The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res*, 2018; 268, 114-122.
19. Delice MA. *Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri için Kılavuz*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2018.

Covid-19 Pandemisi Öncesi ve Pandemi Döneminde Endometrium Kanseri Vakalarının Karşılaştırılması: Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Örneği

Comparison of Endometrial Cancer Cases Before and During the Covid -19 Pandemic: An Example of a Training and Research Hospital

Osman Köse¹, Orhan Ünal², Elif Köse³, Koray Gök⁴, Mehmet Suhha Bostancı⁵, Selçuk Özden⁵

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Birimi, Sakarya, Türkiye

² Yeditepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Birimi, İstanbul, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye,

⁴ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Bilim Dalı – İstanbul

⁵ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Osman Köse

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Birimi Sakarya, Türkiye

T: +90 264 444 54 00 E-mail : dr.osman.kose15@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.03.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 05.07.2022

Orcid :

Osman Köse <https://orcid.org/0000-0001-5656-6853>

Orhan Ünal <https://orcid.org/0000-0002-2525-2461>

Elif Köse <https://orcid.org/0000-0002-2232-4538>

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

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(3):438-443) DOI: 10.31832/smj.1088491

Öz

Amaç	Bu araştırmanın amacı bir milyonu aşkın nüfusa hizmet veren jinekolojik onkoloji cerrahisinin yapıldığı üçüncü basamak hastanesine ait pandemi öncesi ve pandemi sürecindeki endometrium kanseri vakalarının incelenmesidir.
Yöntem ve Gereçler	Bu araştırma ülkemizde başlayan Covid-19 pandemisinden önceki altı ay ile pandemi dönemindeki ilk altı ay süresinde endometrium kanseri vakalarının retrospektif olarak incelendiği kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışmadır. Bu çalışmada yaş, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), komorbidite, Ca-125 tümör belirteci, tümör çapı, invazyonu, çevre organ ve yapılarla tutulumu, pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı ve evreleri incelenmiştir.
Bulgular	Pandemi öncesi dönemde 18, pandemi döneminde 21 endometrium kanseri vakası opere edilmiştir. Pandemi öncesi ve sonrası incelenen vakalar arasında yaş, VKİ ortalamaları arasında bir fark saptanmamıştır. Aynı dönemlerdeki vakalarda komorbidite, tümörün çapı, invazyonu, serviks ve serosa tutulumu, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu, uzak metastaz durumları ve evrelerinde bir farklılık saptanmamıştır.
Sonuç	Hastalar benzer kanser evrelerine ve komorbiditelere sahip olup, hastaların tedavi yaklaşımlarında bir değişiklik olmamıştır. Pandemi döneminde kanser hastalarına kesintisiz olarak hizmet verilmiştir.
Anahtar Kelimeler	Kanser Evrelemesi; Pandemi; Endometrium kanseri

Abstract

Introduction	The aim of this study is to examine the cases of endometrial cancer before and during the pandemic in the tertiary care hospital where gynecological oncology surgery is performed, serving a population of more than one million.
Materials and Methods	This study is a cross-sectional descriptive study in which the cases of endometrial cancer in the six months before the Covid-19 pandemic that started in our country and in the first six months during the pandemic period were retrospectively examined. In this study, age, BMI, comorbidity, Ca-125 tumor marker, tumor size, invasion, involvement in surrounding organs and structures, pelvic-paraaortic lymph node metastasis, distant organ metastasis and stages were examined.
Results	In the pre-pandemic period, 18 cases of endometrial cancer were operated, and during the pandemic period 21 cases of endometrial cancer were operated. There was no difference in age and mean BMI between the cases examined before and after the pandemic. There was no difference in comorbidity, tumor size, invasion, cervix and serosa involvement, pelvic and paraaortic lymph node involvement, distant metastasis status and stages in pre-pandemic and pandemic cases.
Conclusion	The patients had similar cancer stages and comorbidities, and there was no change in the treatment approach to the patients. During the pandemic period, uninterrupted service was provided to cancer patients.
Keywords	Cancer Staging; Pandemic; Endometrial cancer

GİRİŞ

İki yılı aşkın süre öncesinde ortaya çıkan Covid-19 pandemisi, tüm dünya ülkelerini etkilemiştir. Ülkeler ulusal ve uluslararası yayılımın önüne geçebilmek için çalışmalar yapmışlardır. Yaklaşık bir yıldır da aşılanmanın da koruma önlemlerinin de yer aldığı pandemi hala yayılımını mutasyonlarla devam ettirmektedir. Bu süreçte ülkemiz de sağlık hizmetlerinde aksaklığa yer vermeyecek şekilde pandemi ile mücadele etmeye devam etmektedir. Pandemi sürecinde zaman zaman vaka sayılarının çok artışta olduğu dönemlerde bile acil vakalar ve kanser vakalarına gerekli tedavinin sağlanmasına mümkün olduğunca devam edilmiştir. Sağlık hizmetlerinin etkin kullanımında riskli gruplara öncelik verilmesi toplum sağlığında önemli bir gerekliliktir. Pandemi yönetiminde de riskli gruplar içinde 65 yaş üstü olmak ve yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve akciğer hastalıkları gibi komorbid hastalıklar Covid-19'a yakalanma riskini arttırmakta ve prognozunu kötüleştirebilmektedir.¹⁻² Çin'in Wuhan kentinde 1500 kişiyi aşkın kişide yapılan bir araştırmada kanser hastalarında Covid-19'a yakalanma riskinin genel toplumdaki iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır.³ Çin'de yapılan bir diğer araştırmada ise kanserli olguların kanser olmayanlara göre Covid-19 geçirirken, ciddi komplikasyon yaşama olasılıklarının 3,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.⁴

Kanser hastalarının çoğunlukla ileri yaşta olması, komorbid hastalıkların da yaşla birlikte eşlik etmesi, sigara, alkol gibi kanserin etiolojisinde yer alan alışkanlık hikayesinin Covid-19'da da risk unsuru olması, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya immünoterapi gibi tedaviler nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık bu hasta grubunu daha hassas yapmaktadır. Diğer taraftan, hastalık yükü sadece bireyde değil bireyin ailesinde de olduğundan, ailelerin de refakat görevlerini yerine getirirken, hastaneye gidiş geliş süreçleri sırasında Covid-19 riskiyle karşı karşıya kalmaktadırlar.⁵

Jinekolojik kanserlerde erken tanı ve küratif cerrahi ile hastalıkların prognozu iyi yönde etkilenmektedir. Bu nedenle, bulaşıcı olmayan hastalıklar sıralamasında ikin-

ci sırada olan kanser hastalarının devam eden pandemi sürecinde tedavileri uluslararası kılavuzlar öncülüğünde verilen kararlarla devam etmiştir. Kanser en çok öldüren hastalıklar sıralamasında Türkiye'de ikinci sırada yer almaktadır. Dolayısıyla, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kanser olgularının 2030 yılında da en sık ölüm nedeni olduğu öngörülmektedir.⁶

Ülkemizde de pandemi koşullarına dikkat ederek ilerleme riski yüksek maligniteler, komorbiditesi olan vakalar, Covid-19 kapsamında gerekli önlemler alınarak jinekolojik onkoloji ameliyatları devam etmiştir. Bu araştırmada bir milyonu aşkın nüfusu olan bir ilde tek jinekolojik onkoloji cerrahi kliniğine ait pandemi öncesi ve pandemi sürecindeki endometrium kanseri vakalarının dağılımı incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Covid-19'un ülkemizde ilk görüldüğü tarihten itibaren altı ay önceki dönemi ve pandemi döneminin ilk altı ayındaki vakaların retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Araştırma öncesinde gerekli Etik izinler: Sakarya Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar Etik Kurul izni alındıktan sonra yapılmıştır (Evrak Tarih ve Sayı: 30.06.2021-39387 ile Helsinki deklarasyonuna uygun olarak).

Bir eğitim araştırma hastanesinin Jinekolojik Onkoloji Servisi'ndeki endometrium kanseri vakalarının pandemi öncesi ve sonrasında incelendiği tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir araştırmadır.

Pandemi öncesine benzer şekilde pandemi döneminde de opere edilen tüm vakalar operasyon öncesinde Covid-19 açısından taranmış ve pozitif olmayan olgular opere edilmiştir. Pandemi döneminde rutin olarak operasyon öncesinde, hastalardan PCR testi ile Covid-19 incelenmiştir. Opere olan vakalardan sadece endometrium kanseri tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmiştir, benign nedenlerle opere edilen ve diğer jinekolojik kanser tanısı alan hastalar araş-

tırmaya dahil edilmemiştir.

Opere edilen tüm primer endometrium kanseri vakalarında, total histerektomi, salpingooferektomi ve batın sıvı örneklemesine ek olarak evreleme cerrahisi yapılmıştır (bilateral pelvik + paraaortik + omentektomi + metastazektomi). Lenfadenektomi, billateral pelvik en az 10'ar ve paraaortik en az 5 lenf nodu eksizyonu şeklinde yapılmıştır. Evreleme cerrahisi FIGO 2009 kriterlerine göre yapılmıştır.

Retrospektif kayıtlarla inceleyeceğimiz bu çalışmada yaş, VKİ, kan sayımı değerleri, karaciğer enzimler, Ca-125 tümör belirteci, tümör çapı, invazyonu, çevre organ ve yapılarına tutulumu, pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı ve evreleri karşılaştırılmıştır.

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler nonparametrik dağılımından dolayı ortanca ve çeyrekler arası dağılım değerleri ile verilmiştir. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerde ise pearson ya da Fisher'in kesin kare testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanılmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya pandemi öncesi dönemde 18, pandemi döneminde 21 endometrium kanseri vakası dahil edilmiştir.

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde opere edilen vakaların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her iki gruptaki vakaların VKİ ortalama değerleri hastaların çoğunlukla obez olduğunu göstermektedir. Pandemi döneminde opere edilen hastalardaki hipertansiyon, diyabet görülme sıklığı, pandemiden önceki dönemle kıyaslandığında fark görülmemiştir. Pandemi döneminde Ca-125 belirteç değeri, pandemi öncesi döneme göre yüksek olarak saptansa da karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan bir fark saptanma-

mıştır. Benzer şekilde hemoglobin, platelet (Plt), Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) değerlerinde de istatistiksel olarak farka rastlanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Covid-19 öncesi ve Covid-19 döneminde endometrium kanseri vakalarının sosyodemografik özellikleri, bazı kan parametreleri ve prognostik göstergelerinin karşılaştırılması

Özellikler	Pandemi öncesi Ortanca (1.-3.çeyreklik)	Pandemi dönemi Ortanca (1.-3.çeyreklik)	p
Yaş (Yıl)	61,5 (61,0-66,0)	62,0 (54,5-65,5)	0.495†
Diyabet			
Var	13 (72,2)	6 (28,6)	0.956*
Yok	5 (27,8)	15 (71,4)	
Hipertansiyon			
Var	7 (38,9)	8 (38,1)	0.959*
Yok	11 (61,1)	13 (61,9)	
VKI (kg/m ²)	33,3 (28,9-36,4)	33,4 (30,2-36,2)	0.704†
Ca-125 (U/mL)	11,3 (8,9-18,0)	16,5 (10,8-24,3)	0.248†
Hemoglobin (g/dL)	12,6 (11,5-13,2)	12,3 (11,5-13,0)	0.944†
WBC (103/μL)	9,0 (6,3-11,5)	8,3 (6,9-13,3)	0.573†
PLT (103/μL)	277,50 (217,25-309,25)	254,00 (234,00-282,00)	0.693†
AST (U/L)	17,0 (14,0-26,0)	19,0 (16,0-23,5)	0.489†
ALT (U/L)	18,5 (12,5-28,5)	16,0 (12,0-22,5)	0.554†
†Mann Whitney U Test *Pearson Kikare Test			

Pandemi dönemindeki vakalarda tümör çapı daha büyük olarak saptansa da istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır. Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki vakalarda tümörün invazyonu, serviks ve seroza tutulumu, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu, uzak metastaz durumları ve evrelerinde bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 2).

Özellikler	Pandemi öncesi Sayı (yüzde)	Pandemi dönemi Sayı (yüzde)	p
Tümör Çapı (cm) Ortanca (1.-3. çeyreklik)	3,5 (3,0-4,4)	3,7 (2,1-4,8)	0.660†
İnvazyon (mm)			
Var	12 (66,7)	13 (61,9)	0.757*
Yok	6 (33,3)	8 (38,1)	
Serviks tutulumu			
Var	-	-	-
Yok	18 (100,0)	21 (100,0)	
Seroza tutulumu			
Var	-	1 (4,8)	1.000**
Yok	18 (100,0)	20 (95,2)	
Vajen parametriumu			
Var	-	-	-
Yok	18 (100,0)	21 (100,0)	
Pelvik Lenf Nodu			
Var	-	2 (9,5)	0.490**
Yok	18 (100,0)	19 (90,5)	
Paraaortik Lenf Nodu			
Var	-	2 (9,5)	0.490**
Yok	18 (100,0)	19 (90,5)	
Uzak metastaz			
Var	1 (5,6)	1 (4,8)	1.000**
Yok	17 (94,4)	20 (95,2)	

†Mann Whitney U Test *Pearson Ki kare test **Fisher's kikare test

Pandemi öncesi dönemde opere olan endometrium kanseri vakalarının çoğu evre 1 olarak sınıflandırılmışken, pandemi döneminde evre 1 B ve üzerinde sınıflandırılmış olan kanser vakalarının sıklığı daha fazladır (Tablo 3).

Figo Evrelemesi	Pandemi öncesi Sayı (yüzde)	Pandemi dönemi Sayı (yüzde)
Evre 1		
1 A	13 (72,2)	13 (61,9)
1 B	4 (22,2)	6 (28,6)
Evre 2		
Evre 3		
3A	-	-
3B	-	-
3C1	-	-
3C2	-	1 (4,8)
Evre 4		
4A	-	-
4B	1 (5,6)	1 (4,8)
Toplam	18 (100,0)	21 (100,0)

TARTIŞMA

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde opere edilen endometrium kanser vakalarının incelendiği çalışmamızda cerrahi teknikler benzer olsa da hem sağlık çalışanlarının hem polikliniklere başvuran hastaların şartları değişmiştir. Kanser hastalarında yapılan bir çalışmada Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen akciğer enfeksiyonunun ciddi komplikasyon riskini 4 ile 8 kat arttığı gösterilmiştir.⁷ Bu durum sağlık ekiplerinin koruyucu ekipmanları sürekli olarak kullanma gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Hekimlerin çalışma şartları koruyucu maskelerle ağırlaşırken hem sağlık çalışanlarının hem hasta ve yakınlarının Covid-19 ile enfekte olma riski ile karşı karşıya olmuşlardır. Çin'de yapılan bir araştırmada jnekolojik onkoloji ameliyatı planlanan hastalarda Covid-19 görülme riskinin %1,59 arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda her ameliyat öncesi gerçek zamanlı PCR testinin yapılması bu riski ortadan kaldırmış, ameliyat öncesi sürecin kısa tutulması da çevresel temas unsurlarını minimuma indirmiştir.⁸

İtalya'da yapılan bir araştırmada kanser vakalarının, pandemi döneminde, şikayetleri olsa bile bulaş riskinden do-

layı hastaneye gitmekten kaçındıkları ve böylelikle de ileri evre kanser vakaları ile daha sık karşılaştıklarını saptamışlar.⁹

Benzer şekilde Japonya'da yapılan bir çalışmada ise jinekolojik kanser vakalarının başvurularında azalma saptanırken, tedavi edilen kanser evrelerinde pandemi öncesi döneme göre farklılık saptanmamıştır.¹⁰

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde endometrium kanserlerinde bakılan Ca-125 tümör belirteci yüksekliği ekstrasuterin yayılımı, tümör evresi ve sağ kalım için önemli bir bulgudur.¹¹ Bu çalışmada Ca-125 değerleri çoğunlukla normal sınırlar (0-35 U/mL) içinde tespit edilmiş olup, pandemi öncesi ve pandemi döneminde bir farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmanın güçlü yönü pandemi öncesi ve pandemi döneminde araştırmaya dahil edilen vakaların benzer yaş grubu, obezite, diyabet, hipertansiyon gibi benzer komorbiditelere sahip olmasıdır. Pandemi şartlarında, sağlık ekiplerinin ağır çalışma şartlarına rağmen benzer özelliklerdeki vakalara erkenden müdahale edilerek, tümör çaplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadan, metastaz, çevre doku invazyonu gelişmesi ya da evrelerde ilerleme olmadan operasyon sağlanmıştır. Literatürde 61 ülkede yapılan geniş çaplı çalışmada Covid-19'dan dolayı kanser cerrahilerinde gecikmeler yaşandığı belirtilmiştir.¹² Bu çalışma jinekolojik onkoloji vakalarında endometrium kanserlerinde pandemi öncesi ve pandemi dönemlerinde hastalığın tedavi süreçlerinde ve hastalığın prognozunda tıbbi müdahalelerin zamanlaması ve yaklaşımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın yaşanmadığı saptanmıştır.

SONUÇ

Kanser tanısı alan kişilerdeki anksiyeteye, pandemi ile birlikte bulaşıcı hastalığa yakalanma korkusunun eklenmesine rağmen sağlık hizmetine ulaşımında bir aksaklık yaşanmamıştır. Pandemi koşullarından çekindiklerinden dolayı

hastalardan kaynaklanan hizmet almayı erteleme durumu bu araştırma bulgularına göre hastaların kanser evrelerinde bir farklılığa neden olmamıştır. Hastalar benzer kanser evrelerine ve komorbiditelere sahip olup, hastaların tedavi yaklaşımlarında bir değişiklik olmamıştır. Pandemi döneminde kanser hastalarına kesintisiz olarak hizmet verilmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal açıklama

Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

Fikir - OK, OÜ

Tasarım - EK, KG, SÖ

Denetleme - EK, OÜ

Kaynak(Finansal) - MSB

Veri Toplama ve/veya İşleme - OK, MSB

Analiz ve/veya Yorumlama - EK

Literatür incelemesi- OK, KG

Yazar-OK, EK

Kritik İnceleme-KG, MSB

Kaynaklar

1. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak *Cancer Discov.* 2020 Jun; 10: 783-91.
2. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 335- 7.
3. Yu, J., Ouyang, W., Chua, M. L., ve Xie, C. (2020).SARSCoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan. *medRxiv.*
4. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3): 335-7.
5. Johnston SL. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy* 2020 May2.doi: 10.1111/ALL.14348.
6. Türkiye Kanseri Kontrol Programı. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2015
7. Akladios C, Azais H, Ballester M, Bendifallah S, Bolze PA, Bourdel N, et al. Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic - FRANCOGYN group for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020:101729.
8. Yang S, Zhang Y, Cai J, Wang Z. Clinical Characteristics of COVID-19 After Gynecologic Oncology Surgery in Three Women: A Retrospective Review of Medical Records. *Oncologist.* 2020.
9. Bogani G, Scambia G, Cinnino C, Fanfani F, Costantini B, Loverro M, Ferrandina G et al. Characteristics and patterns of care of endometrial cancer before and during COVID-19 pandemic. *J Gynecol Oncol.* 2022 Jan; 33(1): e10.
10. Nogami Y, Komatsu H, Makabe T, Hasegawa Y, Yokoyama Y, Kawana K, Okamoto A, Mikami M, Katabuchi, Impact of COVID-19 on gynecologic cancer treatment in Japan: a nationwide survey by the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO). *J Gynecol Oncol.* 2022 Jan;33(1):e8. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e8. Epub 2021 Nov 2.
11. Dotter DJ, Preoperative CA 125 in endometrial cancer, is it useful, *Am J Obstet Gynecol.* 20000,182:1328-1334.
12. COVID Surg Collaborative, Effect of COVID-19 pandemic lockdowns on planned cancer surgery for 15 tumour types in 61 countries: an international, prospective, cohort study, *Lancet Oncol.* 2021 Nov; 22(11): 1507–1517.doi: 10.1016/S1470-2045(21)00493-9

Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Ergenlerin ve Annelerinin Obsesif İnançları ve Çıkarımsal Karmaşaları Arasındaki İlişki

Relationship Between Obsessive Beliefs and Inferential Confusion of Adolescent with Obsessive Compulsive Disorder and their Mothers

Esengül Ekici¹, Hesna Gül², Mustafa Dinçer³, Kadir Özdel¹, M. Ayhan Cöngöloğlu¹

¹ Memorial Ankara Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara 06520, Türkiye

² Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, Ankara, 06510, Türkiye

³ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, Ankara, 63040, Türkiye

⁴ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, 06110, Türkiye

⁵ Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, Ankara, 06010, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Esengül Ekici

Memorial Ankara Hastanesi Psikiyatri Kliniği Ankara 06520, Türkiye

T: +90 312 253 66 66 E-mail: gulekici09@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.03.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 08.08.2022

Orcid:

Esengül Ekici <https://orcid.org/0000-0002-5227-798X>

Hesna Gül <https://orcid.org/0000-0002-1696-1485>

Mustafa Dinçer <https://orcid.org/0000-0001-6056-8157>

Kadir Özdel <https://orcid.org/0000-0002-3712-9444>

M. Ayhan Cöngöloğlu <https://orcid.org/0000-0003-2880-2446>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):444-452) DOI: 10.31832/smj.1081443

Bu çalışma Poster Bildiri olarak 3.Psikiyatri Zirvesi ve 10.Ulusal Anksiyete Kongresi, 15-18 Mart 2018, Antalya'da sunulmuştur.

Öz

Amaç	Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanılı ergenlerin ve annelerinin obsesif inançları ve çıkarımsal karmaşaları arasındaki ilişkiyi saptayarak OKB'deki bilişsel değerlendirmeleri araştırmaktır.
Yöntem ve Gereçler	Çalışmaya 25 OKB hastası (20 erkek ve 5 kız) ile bu hastaların anneleri dahil edildi ve kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlandı. Hastalara Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL) ve Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ) uygulandıktan sonra OKB tanısı alan hastalara ve onların annelerine Obsesif İnançlar Ölçeği-44 (OIÖ-44), Çıkarımsal Karmaşa Ölçeği (ÇKÖ), Padua Envanteri (PE) uygulanmıştır. Hastaların ve annelerinin obsesif inançları ve çıkarımsal karmaşaları arasında ilişki ile birlikte hastaların incelenen bilişsel faktörlerinin obsesif kompulsif belirtti şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir.
Bulgular	Ergenler ile annelerinin, obsesif inançları ve çıkarımsal karmaşaları arasında yapılan korelasyon analizlerine göre sadece ergenlerin obsesif inançlardan mükemmeliyetçilik/kesinlik puanları ile annelerin abartılmış sorumluluk/tehlike puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r = -0.42$, $p = 0.039$).
Sonuç	Bu çalışma OKB tanılı ergenlerdeki obsesif inançlar ve çıkarımsal karmaşa ile ilgili hipotezlerini kısmen desteklemiştir. Klinik tedavilerin ailelerdeki olası patolojik bilişsel faktörler göz önüne alınarak düzenlenmesi tedavi başarısını artırabilir.
Anahtar Kelimeler	obsesif kompulsif bozukluk; obsesif inançlar; çıkarımsal karmaşa

Abstract

Introduction	We aimed to investigate cognitive appraisals in OCD via detection of the relationship between mother's obsessive beliefs and inferential confusion with OCD and their mothers.
Materials and Methods	Our sample consisted of 25 adolescents with OCD and their mothers and study was designed as a cross-sectional descriptive study. After administration of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children- Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) and the Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale (Y-BOCS) to adolescent's, subjects with OCD and participating mothers were administered Obsessive Beliefs Questionnaire- 44 (OBQ-44), Inferential Confusion Scale(ICS), The Padua Inventory (PI). The relationship between obsessive beliefs and inferential confusion of the patients and their mothers, as well as the relationship between the obsessive-compulsive symptom severity of the cognitive factors examined in the patients were investigated.
Results	According to the correlation analysis between adolescent's and mothers' obsessive beliefs and inferential confusion scale, only a statistically significant negative correlation was found between the adolescent's obsessive beliefs- perfectionism/ intolerance of uncertainty scores and mothers's obsessive beliefs- responsibility/overestimation of threat scores.
Conclusion	This study partially supported the hypotheses about obsessive beliefs and inferential confusion in adolescents with OCD. Arrangement of clinical treatments by considering possible pathological cognitive factors in families can increase the success of treatment.
Keywords	Obsessive compulsive disorder; obsessive beliefs; inferential confusion.

GİRİŞ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) bireyde istenmeden, yineleyici olarak dürtü, düşünce ve görüntülerin olduğu ve bunları başka bir düşünce ya da eylemle yüksüzleştirme davranışının gözlemlendiği, işlevsellikte bozulmalarla giden psikiyatrik bir bozukluktur.¹ OKB etyolojisinde genetik, nörokimyasal, nöroimmünolojik ve çevresel faktörlerden bahsedilmektedir.² OKB'nin işlevselliği büyük oranda bozduğu ve OKB gelişimine katkı sağlayan değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması çalışmaları sonrası geliştirilen bireyselleştirilmiş önleme programları ile riskli gençlerde OKB gidişatı değiştirilebilir ve e OKB'nin bireysel ve sosyal yükü önemli ölçüde hafifletilebilir.³

OKB'nin bilişsel kavramsallaştırılması açısından yetiştirilmede pek çok bilişsel model tanımlansa da çocuk ve ergenlerde çalışmalar kısıtlıdır.^{4,5} Bilişsel davranışçı kurama göre OKB tanılı bireyler; durum, nesne ve girici düşünceleri, tehlikeli olarak yorumlama eğilimi göstermektedirler. Obsesyon ve kompulsiyonların ortaya çıkıp sürmesinde bu tehlikeli yorumlar-işlevsel olmayan inançlar-merkezi rol oynamaktadır.^{6,7} Obsesif inançlar Obsesif Kompulsif Çalışma Grubu tarafından derlenmiş ve aşağıdaki başlıklarda toplanmıştır: sorumluluk/tehdit algısı, düşüncelerin önemi/kontrolü ve kesinlik/mükemmeliyetçilik.⁸ Bazı kuramcılar bu bilişsel değerlendirmelerin çocukluk çağında ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir.⁹ Yapılan bir çalışmada 11-18 yaş arası ergenlerde klinik olmayan örneklem ve anksiyete bozukluklarıyla karşılaştırıldığında artmış sorumluluk, olasılık tipi düşünce eylem kaynaşması ve mükemmeliyetçilik bilişinin daha yüksek olduğu ayrıca artmış sorumluluk bilişinin, OKB belirtilerini bağımsız olarak yordadığını saptanmıştır.¹⁰ Coles, Wolters, Sochting, De Haan, Pietrefesa ve Whiteside çalışmasında OKB şiddeti ve obsesif inançlar arasında ilişki saptamışlardır.¹¹ Yine OKB'li çocuklarda bilişsel yanlılığın daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹² Rector, Cassin, Richter, Burroughs OKB tanılı yetişkinlerin birinci derece yakınlarıyla yaptıkları çalışmada kontrol örnekleme ile kıyaslandığında, OKB tanılıların birinci derece yakınlarında daha fazla ve daha er-

ken başlayan artmış sorumluluk ve tehlikeyi büyük görme inancı olduğunu saptamışlardır.¹³

Bilişsel davranışçı modele göre OKB'de bahsedilen çevresel faktörlerden biri çocuğun büyüdüğü koşullardır.¹⁴ OKB tanılı çocukların ebeveyninin sahip olduğu obsesif inançlar incelendiğinde abartılmış sorumluluk ve tehlikeyi büyük görme bilişi açısından anne ve çocuklar arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur.¹⁵ Başka bir çalışmada çocuk ve annelerinin mükemmeliyetçilik ve belirsizlik bilişi arasında ilişki bulunamamış ancak düşünceyi kontrol etme ve düşünceye önem verme bilişi için, anne ve çocuklar arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu bulgular sonucunda sorumluluk ve tehlikeyi büyük görme işlevsel olmayan inançlarının gelişiminde ailevi yatkınlığın olduğu öne sürülmüştür.⁵ Çocukların OKB belirtileri ile ebeveynin sorumluluk ve tehlikeyi büyük görme ile düşünceyi kontrol etme ve düşünceye önem verme inançları ilişkili bulunmuştur.¹⁶ Fakat Farrell, Waters, Zimmer-Gembeck yaptıkları çalışmaya göre maternal obsesif düşünme çocukların obsesyonel düşüncesi ile ilgili geniş bir duyarlılık oluşturduğundan ve çocukların sonuçlarının varyansın büyük bir kısmını açıklamadığından bahsedilmektedir.⁵

Öğrenme teorisine göre anksiyete bozukluklarının gelişiminde anksiyeteli ebeveynin olası tehdiye, korku ve kaygılı yanıt vermesi önemli bir yere sahiptir.^{17,18} Çocuk ve ergenler gözlemleyerek öğrenebileceği gibi sözel komutlarla da öğrenebilir. Olumsuz düşünme stiline sahip ebeveynin bilişsel risk faktörlerinin sonraki nesile aktarımını, çocuk ya da ergenin inanç sistemine yerleşmesini ve affektif bozukluklar açısından duyarlı hale gelmesini araştıran çalışmalara göre ebeveynin obsesif inançları, yorumlama yanlılıkları çocuğun obsesif inançları ile ilişkili saptanmıştır. En önemli yordayıcının ise ebeveyn depresyonu olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ebeveyn dindarlığının çocuğun düşüncenin önemi/kontrolü bilişini yordadığı, çocuğun yaşı ile ilgili dikotomik dağılan obsesif bilişlerin olabileceği, ebeveynin çocuğu psikolojik olarak kontrol etmesinin çocuğun bilişlerini yordadığı gibi sonuçların elde

edilmesi çocuk ve ergenlerin bilişlerinin gelişiminde pek çok faktörün araştırılmasını gündeme getirmektedir.¹⁹ Bu faktörlerden biri de obsesif inançlarla birlikte istenmeyen düşünce sonrası değil onun oluşumu sırasında etkili bir faktör olduğu ileri sürülen çıkarımsal karmaşa kavramıdır.²⁰ Bu karmaşa, kişilerin duyuları tersini işaret etse de istem dışı deneyim yoluyla ortaya çıkabilen olasılığı gerçek kabul etme ve ona göre davranma şeklinde olarak tanımlanır. Bu da bireyin çıkarımsal karmaşa ile gerçek olana değil olabilecek olana tepki vermesi ile sonuçlanır.²¹ Literatürde obsesif inançlar ve çıkarımsal karmaşa ile ilgili yapılan bir çalışmaya göre, obsesif inançlar kontrol edildiği halde, OKB belirtileri ve çıkarımsal karmaşa arasında anlamlı ilişkiler korunmuş ve OKB'lilerin, diğer anksiyete bozukluğu ve normal örnekleme göre daha yüksek çıkarımsal karmaşa puanlarına sahip oldukları görülmüştür.²² O halde çıkarımsal karmaşa, obsesif inançlardan farklı olarak OKB'de etkili bir kavram olup yetiştirme tutumları açısından obsesif inançlarda olduğu gibi ebeveynin mevcut çıkarımsal karmaşa düzeyi çocuğunkiyle ilişkili olabilir. Bildiğimiz kadarıyla annelerin ile çocuklarının çıkarımsal karmaşalarının ilişkisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; annelerin bilişsel değerlendirmeleri ile OKB tanılı ergenlerin bilişsel değerlendirmeleri arasındaki ilişkileri ve bunların OKB belirtileriyle olan ilişkilerini araştırmaktır. Ana hipotezimiz OKB tanılı ergenler ile annelerinin bilişleri arasında abartılmış sorumluluk ve tehlikeyi büyük görme obsesif inancı ile çıkarımsal karmaşaları arasında ilişki olduğudur. İkinci hipotezimiz ise ergenlerin obsesif inançları ve çıkarımsal karmaşası ile OKB belirti şiddeti arasında ilişki olduğudur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklem

Kesitsel tipte tanımlayıcı olarak tasarlanan araştırmaya Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi'ne 2018 yılında Ekim-Kasım aylarında 2 ay süreyle çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvurmuş yaş aralığı 12-18 (M=15.64,

SD=1.77) 25 gönüllü OKB hastası (20 erkek ve 5 kız) ile onların anneleri dahil edildi. Katılımın gönüllülük esasına göre olduğu bu çalışmada, uygulama öncesinde tüm katılımcılara bilgi verildi ve katılımcılardan hem ergenlerden hem de annelerinden bu araştırmada yer almayı onayladıklarına dair imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalara tanı amaçlı klinik görüşmeler, alanında deneyimli çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanı tarafından değerlendirilerek Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL) uygulanmış DSM-5'e göre OKB tanısı alan ergenlere Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ) verildikten sonra hastaların Obsesif İnançlar Ölçeği (OIÖ), Çıkarımsal Karmaşa Ölçeği (ÇKÖ), Padua envanteri (PE) öz-bildirim ölçeklerini doldurması istendi. Hastaların anneleri erişkin psikiyatristi tarafından değerlendirildi ve Obsesif İnançlar Ölçeği, Çıkarımsal Karmaşa Ölçeği, Padua envanteri ölçeklerini doldurmaları istendi. Değerlendirilen annelerin nörolojik ya da tıbbi hastalık varlığı, mental retardasyon, psikoz, bipolar bozukluk, iletişimi engelleyecek konuşma/işitme/görme engelli gibi bir engelin olması dışlama kriterleri olarak belirlendi. Dışlama kriterleri harici bir psikiyatrik tanısı olduğu düşünülüp tedavi almayanlar erişkin psikiyatrisi polikliniğine yönlendirildi. Çalışmanın ergenler için dışlama kriterleri herhangi bir nörolojik ya da tıbbi hastalık varlığı, mental retardasyon, psikoz, bipolar bozukluk, iletişimi engelleyecek konuşma/işitme/görme engelli gibi bir engelin olması olarak belirlendi. Ufuk Üniversitesi müdahalesiz, ilaç dışı araştırmalar etik kurulundan onay alındı (dosya no: 20180215/4).

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik (Kişisel) Bilgi Formu: Bu form araştırmacılar tarafından hazırlanmış olup katılımcı ergen ve annelerinin sosyodemografik verilerini toplama amacı ile uygulanmıştır. Bu form cinsiyeti, yaşı, sınıfı, kardeş bilgileri, ebeveynin yaşı, öğrenim düzeyleri, mesleği, medeni durumu, gelir durumu gibi bilgileri içermektedir.

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL): Bu form DSM-IV' e göre 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerdeki psikiyatrik bozuklukları tarayabilmek amacıyla luşturulmuş olup yarı-yapılandırılmıştır.²³ Öncelikle ölçekte belirtileri taramak için çeşitli sorular olup eğer pozitif belirti saptanırsa tanı doğrulaması için tanı kategorisine göre ekte yer alan sorularla devam edilir. Belirtinin değerlendirilmesi 'yok', 'eşik' ve 'eşik altı' şeklinde. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması ise Gökler, Ünal, Pehlivan Türk, Kültür, Akdemir, Taner (2004) tarafından yapılmıştır.²⁴

Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ): Obsesyon ve kompulsiyonları taramak amacıyla 0-4 arasında puanlanan 19 sorudan oluşan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Ölçeğin puanlamasına 1-10. maddelerin toplamı alınırken 1B ve 6B hesaplamaya katılmaz. Maksimum 40 puan elde edilen bu ölçek Goodman, Pricce, Rasmussen, Mazure, Fleischmann, Hill ve arkadaşları (1989) tarafından geliştirilmiştir.²⁵ Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması ise Karamustafaoğlu, Üçışık, Ulusoy, Erkme (1993) ve Tek, Uluğ, Gürsoy, Tanrıverdi, Mercan, Demir ve arkadaşları (1995) tarafından yapılmıştır.^{26,27} Türkiye örneklemleri ile yaptıkları güvenilirlik ve geçerlik çalışmasında iç tutarlılık katsayısı tüm ölçek için .98 olarak bulunurken, obsesyon alt ölçeği için .97 ve kompulsiyon alt ölçeği için .96 olarak hesaplanmıştır.²⁷

Obsesif İnançlar Ölçeği (OIÖ): Obsesif kompulsif bozuklukta ortaya atılan hipotezlerin sentezi amacıyla Obsesif Kompulsif Bozukluk Çalışma Grubu tarafından 2001 yılında 16 ölçme aracı sorularından ilk olarak 87 maddelik olarak geliştirilen bu ölçek daha sonra OIÖ-44 olarak 44 maddeye düşürülmüştür. Bu ölçek 7li likert tipi olup (1 = Hiç katılmıyorum ile 7 = Tamamen katılıyorum arasında değişen) 3 alt boyutu vardır: abartılmış sorumluluk-tehdit algısı (OIÖ-AT), düşüncelerin önemi/kontrolü (OIÖ-DÖK) ile mükemmeliyetçilik-kesinlik (OIÖ-MK).^{8,28} Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması ise Boysan,

Besiroglu, Çetinkaya, Atli, Aydın (2010) tarafından yapılmıştır.²⁹ OIÖ'nün Türkçe versiyonunun tatminkar düzeyde psikometrik özelliklere sahip olduğu ve Türkiye örneklemleri ile yapılan güvenilirlik ve geçerlik çalışmasında iç tutarlılık katsayılarının OKB için .95, sağlıklı grup için .94 saptanmış ve re-test korelasyonu .79 olarak hesaplanmıştır.²⁹

Çıkarımsal Karmaşa Ölçeği (ÇKÖ): OKB'de üst biliş karmaşalarını ve özellikle çıkarımsal karmaşayı ölçen Aarde, O'Connor, Emmelkamp, Marchand, Todorov (2005) tarafından geliştirilmiş 15 maddelik 5li likert tipinde (1= hiç katılmıyorum ve 5= tamamen katılıyorum arasında değişen) bir değerlendirme aracıdır.²² Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması ise Yorulmaz, Dirik, Karaali, Üvez (2010) tarafından yapılmıştır.³⁰ ÇKÖ'nün Türkçe versiyonunun tatminkar psikometrik özelliklere sahip olduğu ve envanterin toplam iç tutarlılığı OKB grubu için .86, diğer kaygı grubu için .85, öğrenci grubu için .85 bulunmuştur.³⁰

Padua Envanteri - Washington Eyalet Üniversitesi Revizyonu (PE): Obsesyon ve kompulsiyonların ne derece sıkıntı verdiğini ölçen Burns, Keortge, Formea, Sternberg (1996) tarafından 5010 üniversite öğrencisi katılımıyla yapılan çalışma sonucunda geliştirilen ölçek 5li likert (0 = Hiç, 4 = Çok fazla arasında değişen) 39 maddelik bir öz-bildirim ölçeğidir.³¹ Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması ise Yorulmaz, Karancı, Dirik, Baştuğ, Kısa, Göka ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır.³² Türkçe'ye uyarlanmış ve Türkçe versiyonunun tatminkar psikometrik özelliklere sahip olduğu ve envanterin toplam iç tutarlılığı OKB grubu için .95, öğrenci grubu için .93 bulunmuştur.³²

İstatistiksel analiz

Çalışmanın verilerinin analizi SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı katılımcı sayısı (n=25) olduğundan Shapiro Wilk normallik testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalaması±standart sapma şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin korelasyonunda Pearson korelasyon testi veya Spearman korelasyon testi

lerinden uygun olan test kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 25 OKB tanılı ergen ve onların anneleri dahil edilmiştir. Hasta grubun %20'si ($n=5$) kız, %80 ($n=20$) erkekti. OKB tanılı ergenlerin yaş ortalaması $15,64 \pm 1,77$ yıl iken, annelerin yaş ortalaması $40,88 \pm 3,74$ idi. Eğitim durumları ise ergenlerin $9,68 \pm 1,79$ yıl iken annelerin $9,52 \pm 3,80$ yıl idi. (Tablo 1)

Sosyodemografik özellikler	Çocuk (N=25)	Anne (N=25)
Yaş; yıl M±SD	15,64±1,77	40,88±3,74
Eğitim süresi; yıl M±SD	9,68±1,79	9,52±3,80
Çocuk Sayısı M±SD		2,16±0,47
Ekonomik Aktiflik n(%)		9 (%36)

OKB tanılı ergen ve annelerinin ölçek puanlarının ortalama ve standart sapmaları Tablo 2'de verilmiştir.

Ergenlerin belirti şiddeti ile obsesif inançları ve çıkarımsal karmaşa ölçeği arasında yapılan korelasyon analizlerine göre OİÖ-AT, OİÖ-DÖK ve ÇKÖ puanları Padua envanteri puanları anlamlı olarak pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. ($r = 0,51$, $p = 0,01$; $r = 0,47$, $p = 0,00$ ve $r = 0,68$, $p = 0,00$). Yine OİÖ-AT, OİÖ-MK ve ÇKÖ puanları Y-BOKÖ ile anlamlı olarak pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ($r = 0,58$, $p = 0,00$; $r = 0,41$, $p = 0,04$; $r = 0,55$, $p = 0,00$). (Tablo 3) Ergenler ile annelerinin, obsesif inançları ve çıkarımsal karmaşa ölçeği puanları arasında yapılan korelasyon analizlerine göre sadece ergenlerin obsesif inançlarından mükemmeliyetçilik/kesinlik puanları ile annelerin abartılmış sorumluluk/tehlike puanları arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r = -0,42$, $p = 0,039$). (Tablo 4)

Tablo 2: OKB'li ergen ve onların annelerinin ölçek puanlarının ortalama ve standart sapmaları.

Değişkenler	Ergen (N=25) x±SD	Anne (N=25) x±SD
PE-Temizlik	15,36±11,20	11,28±8,97
PE-Kontrol	16,12±10,02	12,84±8,77
PE-Ruminasyon	12,92±8,28	5,96±4,31
PE-Dürtüler	15,24±9,79	2,40±4,80
PE-Kesinlik	6,04±3,70	2,12±3,19
PE-toplam	65,68±37,20	34,60±24,03
OİÖ-AT	66,9±19,90	66,56±16,36
OİÖ-MK	69,48±18,28	68,64±18,94
OİÖ-DÖK	49,20±13,85	35,32±13,00
OİÖ-toplam	185,60±144,28	170,52±41,34
ÇKÖ	47,96±12,77	40,12±10,27
Y-BOKÖ	19,52±8,06	

PE:Padua Envanteri; OİÖ-AT:Obsesif inançlar ölçeği- Abartılmış Sorumluluk/Tehlikeyi Büyük Görme; OİÖ-MK: Obsesif inançlar ölçeği- Mükemmeliyetçilik/Kesinlik; OİÖ-DÖK:Obsesif inançlar ölçeği- Düşüncelerin Önemi/Düşüncelerin Kontrolü; ÇKÖ: Çıkarımsal Karmaşa Ölçeği; Y-BOKÖ: Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği.

Tablo 3: OKB'li ergenlerin OİÖ-44 ve ÇKÖ puanları ile belirti şiddetinin korelasyonu.

OİÖ	Padua Ölçeği	YBOKÖ
OİÖ-AT	0,51*	0,58*
OİÖ-MK	0,23	0,41*
OİÖ-DÖK	0,47*	0,33
OİÖ-toplam	0,51*	0,53*
ÇKÖ	0,68*	0,55*

PE:Padua Envanteri; OİÖ-AT:Obsesif inançlar ölçeği- Abartılmış Sorumluluk/Tehlikeyi Büyük Görme; OİÖ-MK: Obsesif inançlar ölçeği- Mükemmeliyetçilik/Kesinlik; OİÖ-DÖK:Obsesif inançlar ölçeği- Düşüncelerin Önemi/Düşüncelerin Kontrolü; ÇKÖ: Çıkarımsal Karmaşa Ölçeği; YBOKÖ: Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği. *: $p < 0,05$. $r < 0,2$ çok zayıf düzey ilişki, $r = 0,20-0,39$ zayıf düzey ilişki, $r = 0,40-0,59$ orta düzey ilişki, $r = 0,60-0,79$ yüksek düzey ilişki, $r = 0,8-1,0$ çok yüksek düzey ilişki.

Tablo 4: OKB'li ergenlerin OİÖ-44 ve ÇKÖ puanları ile annelerinin OİÖ-44 ve ÇKÖ puanları korelasyonu.

Değişkenler	Annelerin Ölçek Puanları				
	OİÖ-AT	OİÖ-MK	OİÖ-DÖK	OİÖ-toplam	ÇKÖ
OİÖ-AT	-0,380	-0,255	-0,275	-0,352	-0,018
OİÖ-MK	-0,424*	-0,282	-0,347	-0,405*	-0,144
OİÖ-DÖK	-0,180	-0,176	-0,146	-0,197	0,065
OİÖ-toplam	-0,402	-0,286	-0,313	-0,387	-0,047
ÇKÖ	-0,311	-0,190	-0,311	-0,307	0,151

PE:Padua Envanteri; OİÖ-AT:Obsesif inançlar ölçeği- Abartılmış Sorumluluk/Tehlikeyi Büyük Görme; OİÖ-MK: Obsesif inançlar ölçeği- Mükemmeliyetçilik/Kesinlik; OİÖ-DÖK:Obsesif inançlar ölçeği- Düşüncelerin Önemi/Düşüncelerin Kontrolü; ÇKÖ: Çıkarımsal Karmaşa Ölçeği. *: p<0,05. r<0,2 çok zayıf düzey ilişki, r=0.20-0.39 zayıf düzey ilişki, r=0.40-0.59 orta düzey ilişki, r=0.60-0.79 yüksek düzey ilişki, r=0.8-1.0 çok yüksek düzey ilişki.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, annelerin obsesif inançları ve çıkarımsal karmaşaları ile OKB tanılı ergenlerin belirti şiddeti ve bilişsel değerlendirmeleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Ergenlerde OKB belirti şiddeti ile obsesif inançlar ve çıkarımsal karmaşa puanları arasında ilişki saptanmıştır. Ergenlerin obsesif inançlardan mükemmeliyetçilik/kesinlik bilişi ile annelerin abartılmış sorumluluk/tehlike bilişi arasında önemli ilişkiler bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada bu çalışmanın bulgularıyla uyumlu olarak OKB belirtileri, obsesif inançlarla ve çıkarımsal karmaşa ile ilişkili bulunmuştur.^{15,33-35} Ülkemizde her ne kadar obsesif kompulsif belirtiler ile obsesif inançlar arasındaki ilişkiler için çalışmalar mevcut olsa da bu belirtiler ile çıkarımsal karmaşa arasındaki ilişkileri çocuk ve ergen grupta inceleyen çalışma yoktur. Yetişkin OKB'sinde bilişsel açıklamalara dair veriler olmasına rağmen çocukluk OKB'sinin ortaya çıkması ve sürmesinde altta yatan bilişsel işleme ile ilişkili veriler kısıtlıdır.⁵ Obsesif inançlardan düşüncenin önemsizliği, belirsizliğe tahammülsüzlük ve mükemmeliyetçiliğin, erişkinlikte olduğu gibi, çocukluk ve/veya ergenlik dönemlerinde de saptansa da abartılmış sorumluluk, düşüncelerin kontrolü ve abartılı tehdit algısı şeklindeki hatalı değerlendirmelerin erişkinlerde olduğu kadar çocuk ve ergenlerde belirgin olmadığına dikkat çeken çalışmalar mevcuttur. Bu inançların çocukluktan erişkinliğe doğru artan bir eğilim ile devamlılık göstermesi söz konusudur.³⁶ Bu durum çocuk ve ergenlik dönemindeki obsesif kompulsif belirtileri ve bilişleri açıklama-

da, obsesif inançlardan öte faktörlerin de ilişkili olduğu söylenebilir. Nitekim ebeveyn davranışlarından gözlemlene öğrenme, ebeveyn dindarlığı ve ebeveynin sahip olduğu psikopatoloji, ebeveynin psikolojik kontrolünün çocuk bilişlerini yordadığının saptandığı çalışmalar literatürde mevcuttur.³⁷⁻³⁹

Çalışmamızda annelerin abartılmış sorumluluk/tehlike puanları ile ergenlerin obsesif inançlardan mükemmeliyetçilik/kesinlik puanları arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuş fakat annelerin diğer obsesif inançlar ve çıkarımsal karmaşa puanları ile çocuklarındaki arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıntılı olarak bakıldığında, artmış sorumluluk ve tehlikeyi büyük görme inancı OKB tanılı çocuk ve ergenler ile anneleri arasında önemli ölçüde pozitif ilişkinin olduğu ya da ilişkinin olmadığı çalışmalar mevcuttur ancak çalışmamızda anne ve ergenlerin abartılmış sorumluluk ve tehlikeyi büyük görme obsesif inancı arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.^{5,15} Bu tutarsızlıklar kültürel farklılık, cinsiyet, yaş ya da OKB alt tiplerinin her iki çalışmada farklı içerikte dağılmasıyla ilişkili olabileceği gibi alınan örneklemin boyutu ile de açıklanabilir. Ebeveyn tutumundan bağımsız bazı düşüncelerin ailesel kökeninin olmayışı da bu durumu açıklayabilir. Bizim çalışmamızda alanda başka çalışmalarla uyumlu obsesif inançlardan düşüncenin önemi ve düşüncenin kontrolü ile ilgili anne ve ergenler arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.^{5,15,40} Bu durum, bu obsesif alanla ilgili çevresel faktörlerin ailesel kökenden daha etkili olması, annelerin

bu bilişlere uygun davranışlarını daha iyi saklaması ya da örneklem özelliği ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu farklılık çocuk ve ergen grup arasında obsesif bilişler açısından, bu bilişlerin dikotomik yaş dağılımı göstermesi ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada düşünce özelliklerinden hlaki tip puanları Kanadalılara göre Türklere daha yüksek saptanmıştır.⁴¹ Bu bulgular bilişsel çarpıtmaların gelişiminde kültürel farklılıkların önemini yansıtır olabilir. Ayrıca OKB'li hastaların yakınları obsesyon ve kompulsiyonlar açısından sağlıklı popülasyona göre daha büyük riske sahip olduğu bilinmektedir.⁴² Bilişsel modeli daha iyi anlamak için OKB'li ergen ve anneler arasında çalışmalar olmasına rağmen, çalışma sayısının az olması ve bulguların tutarsız olması nedeni ile ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Her iki ebeveynin çalışmaya alındığı Berman, Jacoby, Sullivan, Hoepfner, Micco, Wilhelm araştırmasına göre ebeveyn obsesif inançları, yorumlama yanlılıkları çocuğun obsesif inançları ile ilişkili saptanmamıştır. Bu çalışmada çocukların obsesif kompulsif özellikleri ile ilgili en önemli yordayıcı ebeveyn depresyonu saptanmıştır, ayrıca ebeveyn dindarlığının çocuğun düşüncenin önemi/kontrolü bilişini yordadığı, çocuğun yaşı ile ilgili dikotomik dağılan obsesif bilişlerin olabileceği, ebeveynin çocuğu psikolojik olarak kontrol etmesinin çocuğun bilişlerini yordadığı gibi sonuçların elde edilmesi çocuk ve ergenlerin bilişlerinin gelişiminde birçok faktörün araştırılmasına dair fikir vermektedir.¹⁹ Gelişimsel açıdan, ebeveynin işlevsel olmayan değerlendirmeleri OKB belirtilerine öncülük edebilir ve onlardaki eşlik eden inançlar çocuklukta kritik rol oynar. Üstelik ergenlerdeki güçlü obsesyonelite çocuklukta gelişmeye başlayan, işlevsel olmayan inançların gelişimi sonucunda oluşabilir.⁵ Bilişler arasındaki karşılıklı ilişki ebeveyn ve çocukların değerlendirmeleri üzerinde etkili olabilir. Yani ebeveynlerin bilişsel değerlendirmesi ve davranışları çocuğun bilişlerini şekillendirip ergenlikte OKB'de risk oluşturabilir.¹³

Bütün bunlar birlikte düşünüldüğünde, sonuçlarımız ergenlerin obsesif bilişleri için ebeveynle ilişkili risk faktör-

lerinden biri olabilecek ve OKB'de yatınlığa sebep olabilecek değişkenlerden obsesif inançlar ile birlikte çıkarımsal karmaşanın çalışıldığı ilk araştırma olup tedavide ve önlemede yapılabilecek değişikliklerle hastalara fayda sağlanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma ebeveyn ve ergenlerin bildirimine dayalı bir çalışmadır. Fakat obsesyonel işleme sürecidir ve daha çok obsesif kompulsif belirtileri olan bireyler evde daha çok maladaptif davranış geliştirerek bozukluğun her tarafı istila etmiş olması olasıdır. Her ne kadar ebeveynlerin biyolojik çocukları çalışmaya dahil edilmiş olsa da bu çalışma psikiyatrik genetik belirleyicileri ölçmemektedir. Yapılan yakın zamandaki hayvan çalışmaları ebeveyn korku cevabının epigenetik aktarılabilmesine işaret eder.⁴³ Yine bilişsel yanlılıklar genetik olarak çocuklara aktarılabileninden OKB'ye sahip bireylerin etkilenmemiş aile üyelerinde benzer nöropsikiyatrik defisit (ör.yürütücü işlev...) mevcuttur. Buna göre ergenlerdeki bilişlerin patogenezinin araştırıldığı kapsamlı çalışmalara nöropsikolojik ve biyolojik ölçümler eklenmelidir. Ayrıca çalışma kesitsel olarak dizayn edilmiş olup neden sonuç ilişkisine ulaşılamamaktadır. Her bireyin anne ve babasının alınmaması, örneklem sayısının azlığı, kontrol grubunun olmayışı ise diğer kısıtlılıklardır.

SONUÇ

Bu çalışmada OKB tanılı ergenlerin bilişsel değerlendirmeleri ile ilgili önemli olabilecek ilişkiler tespit edilmiştir. OKB'de ortaya çıkan işlevsel olmayan obsesif inançlar ve yüksek çıkarımsal karmaşa puanlarının sadece genetik yolla değil çevrenin de katkısıyla olabileceği düşünülmektedir. O halde klinik tedavilerin ailelerdeki olası patolojik bilişsel faktörler göz önüne alınarak düzenlenmesi tedavi başarısını artırabilir. Bu çalışma ergenler ve onların anneleri arasında bilişsel işleme açısından ilişkiyi ortaya çıkaran bir çalışmadır. Gelecekte daha büyük örneklemle aracılı analizlerle uzunlamasına izleme prospektif çalışmaları daha güçlü sonuçlar elde edilebilir. Ergenle-

rin obsesif inançlarını ve çıkarımsal karmaşalarını yordayan ebeveyn düzeyinde risk faktörleri saptanarak önleme programları geliştirilebilir.

Sonuç olarak bu çalışma ergenlerin obsesif inançları ile ilişkili değiştirilebilecek ebeveyn özelliklerinin ilişkisine ışık tutmaktadır. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla anne ve çocuklarının çıkarımsal karmaşalarının obsesif bilişlerle birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu bulgular gençlerde OKB gelişimi için risk faktörlerinin ölçülmesi ve hedefe özgü kanıta dayalı ailede önleme programlarının gelişimine katkı sağlayabilir.

Yazar Katkıları

Konsept: E.E., H.G., Dizayn: E.E., H.G., Veri Toplama veya İşleme: E.E., H.G., M.D., A.C., Analiz veya Yorumlama: E.E., H.G., M.D., A.C., K.Ö., Literatür Arama: E.E., H.G., Yazan: E.E., H.G., M.D., A.C., K.Ö.

Çıkar çatışması

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Etik Kurul Onayı

Ufuk Üniversitesi müdahalesiz, ilaç dışı araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (Dosya no: 20180215/4).

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Text Revision. American Psychiatric Association Pres: Washington; 2013.
2. D'Alessandro TM. Factors influencing the onset of childhood obsessive compulsive disorder. *Pediatr Nurs*. 2009;35:43.
3. Flay BR, Biglan A, Boruch RF, Castro FG, Gottfredson D, Kellam S, Mo'scicki EK, Schinke S, Valentine JC, Ji P. *Standards of evidence: Criteria for efficacy, effectiveness and dissemination*. *Prev Sci*. 2005;6:151-175.
4. Reynolds S, Reeves J. Do cognitive models of obsessive compulsive disorder apply to children and adolescents? *Behav Cogn Psychother*. 2008;36:463-71.
5. Farrell LJ, Waters AM, Zimmer-Gembeck MJ. Cognitive biases and obsessive-compulsive symptoms in children: Examining the role of maternal cognitive bias and child age. *Behav Ther*. 2012;43:593-605.
6. Salkovskis PM, Forrester E, Richards C. Cognitive-behavioural approach to understanding obsessional thinking. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;173:53-63.
7. :385-401.
8. Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. Psychometric validation of the obsessive beliefs questionnaire and the interpretation of intrusions inventory: Part I. *Behav Res Ther*. 2003;41:863-78.
9. Salkovskis P, Shafran R, Rachman S, Freeston MH. Multiple pathways to inflated responsibility beliefs in obsessional problems: Possible origins and implications for therapy and research. *Behav Res Ther*. 1999;37:1055-72.
10. Libby S, Reynolds S, Derisley J, Clark S. Cognitive appraisals in young people with obsessive-compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:1076-84
11. Coles ME, Wolters LH, Sochting I, De Haan E, Pietrefesa AS, Whiteside SP. Development and initial validation of the obsessive belief questionnaire-child version (OBQ-CV). *Depress Anxiety*. 2010;27:982-91.
12. Barrett P, Healy-Farrell L. Perceived responsibility in juvenile obsessive-compulsive disorder: An experimental manipulation. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2003;32:430-41.
13. Rector NA, Cassin SE, Richter MA, Burroughs E. Obsessive beliefs in first-degree relatives of patients with OCD: A test of the cognitive vulnerability model. *J Anxiety Disord*. 2009;23:145-9
14. Taylor S. Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clin Psychol Rev*. 2011;31:1361-72.
15. Pietrefesa AS, Schofield CA, Whiteside SP, Sochting I, Coles ME. Obsessive beliefs in youth with OCD and their mothers. *J Cogn Psychother*. 2010;24:187-97.
16. Farrell LJ, Hourigan D, Waters AM, Harrington MR. Threat interpretation bias in children with obsessive-compulsive disorder: examining maternal influences. *J Cogn Psychother*. 2015;29:230-52.
17. Chorpita BF, Barlow DH. The development of anxiety: the role of control in the early environment. *Psychol Bull*. 1998;124:3.
18. Field AP. Is conditioning a useful framework for understanding the development and treatment of phobias? *Clin Psychol Rev*. 2006;26:857-75.
19. Berman NC, Jacoby RJ, Sullivan AD, Hoepfner S, Micco JA, Wilhelm S. Parent-level risk factors for children's obsessive beliefs, interpretation biases, and obsessive-compulsive symptoms: A cross-sectional examination. *J Obs-Compuls. Relat. Disord*. 2018;18:8-17.
20. Aardema F, O'Connor K. Seeing white bears that are not there: Inference processes in obsessions. *J Cogn Psychother*. 2003;17:23-37.
21. O'Connor K, Robillard S. Inference processes in obsessive-compulsive disorder: Some clinical observations. *Behav Res Ther*. 1995;33:887-96.
22. Aardema F, O'Connor KP, Emmelkamp PM, Marchand A, Todorov C. Inferential confusion in obsessive-compulsive disorder: the inferential confusion questionnaire. *Behav Res Ther*. 2005;43:293-308.
23. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980-8.
24. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliliği. *Türk J Child Adolesc Ment Health*. 2004.
25. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-11.
26. Karamustafaloğlu K, Uçışık A, Ulusoy M, Erkmen H. Yale-Brown obsesyon-kompulsiyon derecelendirme ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Bursa Savaş Ofset* 1993;86.
27. Tek C, Ulu B, Rezaği BG, Tanrıverdi N, Mercan S, et al. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;91:410-3.
28. Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. Development and initial validation of the obsessive beliefs questionnaire and the interpretation of intrusions inventory. *Behav Res Ther*. 2001;39:987-1006.
29. Boysan M, Besiroğlu L, Çetinkaya N, Atlı A, Aydın A. Obsesif inanislar Ölçeği-44'ün (OIÖ-44) Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirliliği/The Validity and Reliability of the Turkish Version of the Obsessive Beliefs Questionnaire-44 (OBQ-44). *Arch Neuropsychiatry*. 2010;47:216.
30. Yorulmaz O, Dirik G, Karaali PO, Üvez PE. Obsesif-kompulsif bozukluk hastalarında Çi-karımalsal Karmaşa Ölçeğinin psikometrik özellikleri. *Türk Psikiyat Derg*. 2010;21:135-42.
31. Burns GL, Keortge SG, Formea GM, Sternberger LG. Revision of the Padua Inventory of obsessive compulsive disorder symptoms: Distinctions between worry, obsessions, and compulsions. *Behav Res Ther*. 1996;34:163-73.
32. Yorulmaz O, Karancı A, Dirik G, Baştuğ B, Kısa C, Göka E, et al. Padua Envanteri-Washington Eyalet Üniversitesi Revizyonu: Türkçe Versiyonunun Psikometrik Özellikleri. *Türk Psikol Yazıları*. 2007;10:75-85.
33. Jacobi DM, Calamari JE, Woodard JL. Obsessive-compulsive disorder beliefs, metacognitive beliefs and obsessional symptoms: relations between parent beliefs and child symptoms. *Clin Psychol Psychother*. 2006;13:153-62.
34. Albayrak ZS, Tarakçıoğlu MC, Kadak MT. Association between cognitive beliefs and obsessive compulsive symptoms in non-clinical population. *Med Res Rep* 2018;1:46-9.
35. Aardema F, Radomsky AS, O'Connor KP, Julien D. Inferential confusion, obsessive beliefs and obsessive-compulsive symptoms: a multidimensional investigation of cognitive domains. *Clin Psychol Psychother*. 2008;15:227-38.
36. Piğgin İ, Özen DŞ. Çocukluktan erişkinliğe obsesif kompulsif bozuklukta hatalı değerlendirme ve inanç alanları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2010;2:117-31.
37. Berman NC, Abramowitz JS, Pardue CM, Wheaton MG. The relationship between religion and thought-action fusion: Use of an in vivo paradigm. *Behav Res Ther*. 2010;48:670-4.
38. Wu MS, McGuire JF, Martino C, Phares V, Selles RR, Storch EA. A meta-analysis of family accommodation and OCD symptom severity. *Clin Psychol Rev*. 2016;45:34-44.
39. Alloy LB, Abramson LY, Gibb BE, Crossfield AG, Pieracci AM, Spasojević J, et al. Developmental antecedents of cognitive vulnerability to depression: Review of findings from the cognitive vulnerability to depression project. *J Cogn Psychother*. 2004;18:115-34.
40. Kadak MT, Balsak F, Besiroğlu L, Çelik C. Relationships between cognitive appraisals of adolescents with OCD and their mothers. *Compr Psychiatry*. 2014;55:598-603
41. Yorulmaz O, Gençöz T, Woody S. Vulnerability factors in OCD symptoms: Cross-cultural comparisons between Turkish and Canadian samples. *Clin Psychol Psychother*. 2010;17:110-21.
42. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu III OJ, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:358-63
43. Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat. Neurosci*. 2014;17:89-96.

Çocuk Resimlerinin Cinsel Gelişim Açısından İncelenmesi

Examining Child Paintings in Terms of Sexual Development

Ayşe Alptekin¹, Ayşegül Sarıkaya¹, Alper Yusuf Köroğlu²

¹ Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Çocuk Gelişimi Programı, Konya, Türkiye

² Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, Karaman, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Alper Yusuf Köroğlu

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü Merkez/Karaman.

E-mail : aykoroglu@kmu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 30.05.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 06.09.2022

Orcid :

Ayşe Alptekin <https://orcid.org/0000-0002-3524-5265>

Ayşegül Sarıkaya <https://orcid.org/0000-0001-6838-9057>

Alper Yusuf Köroğlu <https://orcid.org/0000-0002-8131-0021>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):453-461) DOI: 10.31832/smj.1123579

Öz

Amaç	Bir İnsan Çiz Testinde cinselliği sembolize eden burun ve ayak çizimleri ile D10 testinde yer alan taşıt çiziminin 60-72 ay aralığındaki çocukların cinsel gelişimini belirlemede etkin kullanılabilirliğini incelemektir.
Yöntem ve Gereçler	Genel tarama modelinde tasarlanan araştırmada, çalışma grubu olarak ölçüte dayalı örnekleme yöntemi ile Konya İlinde okul öncesi eğitime devam eden 60-72 ay aralığındaki 92 çocuk belirlenmiştir. Veri toplamak için Selçuk Cinsel Gelişim Ölçeğinin Cinsel Kimlik ve Cinsiyete İlişkin Davranış Alt Ölçeği Aile Formu, projektif testlerden de Bir İnsan Çiz ve D10 testleri kullanılmıştır.
Bulgular	Bir İnsan Çiz testinde burun çizimi ile cinsel kimlik boyutu arasında anlamlı ilişki olduğu ancak cinsiyete ilişkin davranış boyutunda anlamlı bir ilişki olmadığı; ayak çizimi ile cinsel kimlik ve cinsiyete ilişkin davranış boyutları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı; D10 testinde taşıt çizimi ile cinsiyete ilişkin davranış boyutunda anlamlı bir ilişki olduğu ancak cinsel kimlik boyutunda anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.
Sonuç	Bir İnsan Çiz Testinde burun çiziminin ve önce çizilen cinsiyetin çocukların cinsel kimlik boyutuyla ilgili bilgi verebileceği ancak ayak çiziminin cinsel gelişimle ilgili herhangi bir bilgi vermediği, D10 testinde yer alan taşıt çiziminin de çocukların cinsiyete ilişkin davranış boyutuyla ilgili bilgi verebileceği sonucuna ulaşılmıştır.
Anahtar Kelimeler	Cinsel gelişim; çocuk gelişimi; yansıtıcı yöntemler.

Abstract

Introduction	The aim of study is examining effective usability of nose and foot drawings which's symbolizing sexuality in Draw a Person Test and vehicle drawing in D10 test in determining sexual development of children aged 60-72 months.
Materials and Methods	Study was designed in general survey model, 92 children aged between 60-72 months who're attending pre-school education in the province of Konya were participated, determined with the criterion-based sampling method. In study, Family Form of Sexual Identity and Gender-Related Behavior Sub-Scale of Selçuk Sexual Development Scale and Draw a Person and D10 tests from projective tests were used to collect data.
Results	In Draw a Person Test, there was a significant relationship between nose drawing and sexual identity dimension, but there wasn't significant relationship between gender-related behavior dimension. There wasn't significant relationship between foot drawing and sexual identity dimension and gender-related behavior; in D10 test, there was a significant relationship between vehicle drawing and behavior related to gender, but no significant relationship was found in sexual identity dimension.
Conclusion	It was concluded that drawing of nose and gender drawn first in Draw a Person Test can provide information about gender identity dimension of children but drawing of feet doesn't provide any information about sexual development and drawing of vehicle in the D10 test can also provide information about dimension of children's gender-related behavior.
Keywords	Child development; projective techniques; sexual development.

GİRİŞ

Çocuk çizimleri genellikle bilişsel, kişilik ve duygusal değerlendirme için kullanılmaktadır. Bu nedenle çocuk resimlerinin güvenilir bir temele oturtulması gerekmektedir.^{1,2} Çizim davranışı, dışsal bir ürün ve içsel bir süreç olma özelliğine sahiptir. Birincisi, kâğıt üzerinde çocuğun çizdiği ve bu çizimler ile bize verdiği işaretlerden çıkarılabilen temsili içerik ile ilgilidir; ikincisi, bir çizimin üretildiği her aşamanın sırası ve oluşum sürecinden çıkarılan sonuçlar ile ilgilidir.³ Bu nedenle de çocuklar resim çizerken onların çizimini gözlemlemek, çocukların bitmiş çizimlerinden çok daha fazla bilgi elde edilmesini sağlamaktadır.

Çocukların yaptıkları çizimlerin, çocuğun gelişimini yansıtan bir ayna olduğu düşünülmektedir. Birkaç çocuk çizimi birlikte ele alındığında, bu çizimlerin bir dizi zihinsel temsili ve bilişsel yeteneği sergilediği görülmektedir.⁴ Çocuk çizimleri görünenden daha karmaşıktır ve çocukların iç dünyaları hakkında bilgi veren temsili sembollerini içermektedir.⁵ Bir nesnenin resmi, fiziksel olarak resmin içerisinde mevcut olmayan başka bir nesnenin somut ama sembolik bir temsilidir. Sembollerle yetkinlik geliştirme sembollerin ikili doğasından kaynaklanmaktadır; her sembolik eser kendi içinde bir nesnedir ve aynı zamanda kendisinden başka bir şeyi de temsil eder. Bir sembolü anlamak ve kullanmak için, çocuğun zihinsel özelliklerini ve onun temsil ettiği soyut ilişkiyi bilmek gerekir.⁶ Çocukların gördüklerinden ziyade algıladıklarını çizdikleri bakış açısına odaklanan köklü bir düşünce vardır.⁷ Bu nedenle de çocuktan bir resim çizmesi istendiğinde bu nesneyi olduğu gibi değil olması gerektiğini düşündüğü gibi çizer ve bu da değerlendirme süreciyle ilgili bir problemi ortaya çıkarır. Bu problemi ortadan kaldırmak, değerlendirmeyi daha güvenilir ve daha net hale getirmek içinse çocukların değerlendirilmesi yapılacağına belirli bir model ve bazı standartların kullanılması gerekmektedir.⁸

Genellikle, çocuğun serbest çizim sürecinde ilk çizdiği figürün cinsiyetini, cinsel kimliğini, cinsel rol tercihini

veya cinsel yönelimini yansıttığı varsayılır. Çünkü birçok araştırma, serbest çizim sürecinde çoğu çocuğun önce kendi cinsiyetini çizmeyi tercih ettiği sonucuna ulaşmıştır.⁹ Cinsel gelişim bireyin gelişim yolculuğunda en önemli gelişim alanlarından biridir. Cinsiyet ve cinsellik pek çok kuramcıya göre insanın kişisel gelişim sürecini etkileyen en önemli faktörlerdendir ve bunun yanında açıklanması da en karmaşık yapılardan biridir.¹⁰ Çocuğun cinsel kimliğinin farkında olmaya başlaması oldukça önem teşkil eder. 3-5 yaş arasındaki çocuklar erkek ya da kadının ne demek olduğunu kavramaya başlarlar. Cinsiyet kavramı oluşmaya başladıktan sonra akabinde cinsiyet kalıp yargıları gelişir.¹¹ Freud'a göre 3-6 yaş arası çocuklar, cinsel kimliklerini büyük oranda kazanmış ve çocukların tüm enerjileri genital bölgede yoğunlaşmıştır. Bu aşamada kız çocukları anne ile, erkek çocukları da baba ile özdeşim kurarlar.¹² Bu özdeşim sonunda çocuk cinsel kimlik ve cinsel rollerini edinmeye başlar. Machover; "Bir İnsan Çiz" testinin yorumlanmasında çocukların cinsel gelişimleri, cinsellikle ilgili duygu ve düşüncelerinin çizdikleri resimlere yansiyabildiğinden bahsetmektedir. Machover burun çiziminin tartışma götürmeyecek şekilde cinsellik sembolü olduğunu söyler.¹³⁻¹⁵ Erkek ve kadın resimlerinde burnun boyutu ve şekli penisi ifade etmektedir. Çizimlerdeki ayak da burun gibi cinsellik alametidir ve büyük ayakta tıpkı büyük burnun ifade ettiği manaya sahiptir.¹⁴ Ayrıca çocuğun ilk çizdiği insan figürünün cinsiyeti, benlik ve cinsiyet rolü özdeşleşmesinin bir ifadesi olarak yorumlanır.¹⁶ Jean Le Men tarafından geliştirilen D10 testinde çizilmesi istenen aracın boyutlarının ve ayrıntılarının cinsellikle ilgili olduğu düşünülmektedir.¹⁷

Bu araştırmanın amacı, projektif resim testlerinden Bir İnsan Çiz Testinde cinselliği sembolize eden burun, ayak çizimleri ile D10 testinde yer alan taşıt çiziminin 60-72 ay aralığındaki çocukların cinsel gelişimini belirlemekte etkin olarak kullanılabilirliğini saptamaktır. Bu şekilde çocukların cinsel gelişimleri hakkında değerlendirme yapabilmek için projektif testlerin standart testler kullanılarak güvenilirliği sınanmaya çalışılmıştır. 60-72 aylık çocuklarda D10 testinde cinselliği çağrıştıran araba çizimi ile

Bir İnsan Çiz Testinde cinselliği çağrıştıran burun ve ayak çizimleri resimde yer almalarına ve boyutlarına göre derecelendirilerek standart testlerden alınan puanlar ile karşılaştırılmış ve böylece çalışmada amaçlanan soruya cevap aranmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma Modeli

Projektif resim testlerinin 60-72 ay aralığındaki çocukların cinsel gelişimini belirlemede etkin olarak kullanılabilirliğini saptamak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışma nicel araştırma yöntemlerinden biri olan genel tarama modelinde tasarlanmıştır.

Çalışma Grubu

Çalışmanın evrenini Konya ilinde okul öncesi eğitim kurumuna devam eden 60-72 ay aralığındaki çocuklar oluşturmaktadır. Araştırmada örneklem seçilirken bazı ön koşullar belirlenmiştir. Bu ön koşullar nedeniyle de olasılığa dayalı olmayan örnekleme yöntemlerinden biri olan ölçüte dayalı örnekleme yöntemi tercih edilmiştir. Örnekleme dâhil edilecek çocuklar, altı farklı tam zamanlı eğitim veren özel okul öncesi eğitim kurumundan, orta düzey sosyo-ekonomik duruma sahip, boşanma ve ölüm olmamış anne, baba ve kardeşlerden oluşan ailelerden çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edenler arasından seçilmiştir. Örneklemin oluşturulmasında sınıf öğretmenlerinin bilgilerine ve gelişim raporlarına başvurulmuştur. MEB okul öncesi kazanım çizelgesinde dil gelişimde yer alan, en az art arda verilen üç komutu yerine getirebilme, duygu ve düşüncelerini yetişkinlere ifade edebilme becerilerini kazanmış olma ön koşulu aranmıştır. Bunların yanında öğretmen ve aile gözlemine göre resim çizim becerileri şema öncesi döneme uygun olan çocuklar çalışma grubuna dâhil edilmiştir. Araştırmaya katılan çocukların demografik özellikleri Tablo 1’de yer almaktadır.

Tablo 1 incelendiğinde araştırmaya 60-72 ay aralığında her ay grubundan çocuğun katıldığı; en çok 60 ay (n= 21), en az 69 ay (n=3) ve 70 ay (n=3) grubunda çocuk olduğu;

her ay grubunda hem kız hem erkek çocuğunun yer aldığı; toplamda 54 erkek 38 kız çocuğunun araştırmaya katıldığı görülmektedir.

Tablo 1. Çalışma grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş	Cinsiyet		Toplam	Yaş	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kız			Erkek	Kız	
60 ay	10	11	21	67 ay	5	2	7
61 ay	5	4	9	68 ay	4	2	6
62 ay	5	1	6	69 ay	1	2	3
63 ay	3	3	6	70 ay	2	1	3
64 ay	4	1	5	71 ay	4	2	6
65 ay	4	1	5	72 ay	6	5	12
66 ay	1	3	4	Toplam	54	38	92

Veri Toplama Araçları

Yapılan çalışmada verilerin elde edilmesi için Alptekin ve Tepeli tarafından 2019 yılında geliştirilen Selçuk Cinsel Gelişim Ölçeğinin (SECGÖ) Cinsel Kimlik ve Cinsiyete İlişkin Davranış (CKCİD) Alt Ölçeği Aile Formu kullanılmıştır. Ölçek üç alt ölçekten oluşmaktadır. Bu ölçeklerin ikisi çocuklara biri ailelere uygulanmaktadır. Bu çalışmada sadece aile formu yani aileden bilgi alınan alt ölçek tercih edilmiştir. SECGÖ CKCİD Alt Ölçeği cinsel kimlik ve cinsiyete ilişkin davranışlar olmak üzere iki alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçek 1-5 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin güvenilirlik çalışmaları geliştiriciler tarafından yapılmış ve Cronbach Alpha güvenilirlik katsayıları; CKCİD Alt Ölçeği için 0,85 olarak, Cinsel Kimlik alt boyutu için 0,88 ve Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyutunda ise 0,65 olarak bulunmuştur.¹⁸ Bu çalışma içinse CKCİD Alt Ölçeği Cronbach Alpha Güvenirlik kat sayısı 0,84, Cinsel Kimlik alt boyutu için 0,86, Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyutu için 0,63 olarak bulunmuştur.

Çalışmada ayrıca Machover’ın geliştirdiği projektif testlerden olan Bir İnsan Çiz Testi kullanılmıştır. Bir İnsan Çiz Testi için kâğıt kalem ve silgi kullanılmaktadır. Bu test bireysel olarak ya da grup ile uygulanabilir. Testin uygulanmasında bireye “Bir insan çiz.” komutu verilmektedir. Daha sonra “Diğer cinse ait bir insan resmi çiz.” denilmek-

tedir. Çocuklarda uygulanırken ilk olarak “Bir insan çiz.” denilmekte sonra çocuğa “Bu hangi cinsiyete ait bir insandır?” diye sorulmaktadır. Çocuk, kız çizdi ise “Şimdi de kız ve kadın olmayan bir insan çiz.” denilmektedir. Daha sonra çocuğa resim ile ilgili sorular sorulmaktadır.¹⁴ Machover çizimlerin yorumlanmasında, belirli vücut kısımlarını, bunların boyutlarını ve şeklini, sayfadaki konumlarını, çizimin kalitesini, silme miktarını vb. dikkate alır. Yorum, psikanalitik bir yönelimden büyük ölçüde etkilenir, çizimin hemen hemen her çizgisi ve parçası sembolik olarak anlamlandırılır.¹⁶

1966 yılında klinik psikolog Jean Le Men tarafından geliştirilen Figüratif Alan ve Kişilik Yapıları D10 Testi çalışmada kullanılan testlerden bir diğeridir. Bu büyük ölçüde standardize edilmiş bir testtir. Kişiyi üst kısmında “İçinde bir erkek, bir yol, bir kadın, dağlar, bir erkek çocuk, bir ev, bir kız çocuk, bir ırmak, bir hayvan ve bir otomobil olan manzara resmi çiziniz.” yönergelerinin olduğu kâğıt verilir. Kişiyi istediği kadar zamanı olduğu, istediği şeyi ekleyebileceği ama cetvel ve silgi kullanamayacağı söylenir. Kişi resmi çizerken uygulayıcı çizim süresi, çizim sırası, çalışma tarzını not eder. Çizim bittikten sonra çizimin hikayesini anlatması istenir. Aslında bu testte istenen, kişinin iç gerçekliğinin resim aracılığı ile sanki bir oyun gibi sahnelenmesidir. D10 testi serbest çağrışım ve imgeselin açığa çıkmasını kolaylaştıran bir düzenektir. Her ögenin bir anlamı vardır. Kağıttaki yer ve boşluk da yorumlamada kullanılır. D10 testi çocuklar ve ergenler tarafından kolayca kabul edilen bir testtir.¹⁷ Ancak bu çalışmada sadece cinsellik ile yorumlanan otomobil (taşıt) çizimi kullanılmış ve yorumlanmıştır. Ayrıca D10 testi okuma yazma bilen çocuklar ile uygulanmaktadır. Bu çalışma ise 60-72 aylık çocuklarla gerçekleştirileceği için D10 testinin yalnızca üç yönergesi kullanılmış ve bu yönergeler çocuklara sözel olarak verilmiştir.

Verilerin Toplanması

Verilerin toplanması sürecinde 2022 Ocak-Şubat ayları içerisinde Konya İlinde altı farklı özel okul öncesi kurumuna

devam eden çocuklarla çalışılmıştır. Çalışmaya örneklem seçimi ile başlanmış önce okul müdürleri ve öğretmenler ile görüşülmüş, ailelere çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden ailelerin çocukları tespit edilmiştir. Tespit edilen çocukların öğretmenlerinin gözlemlerine dayanan gelişim raporlarına göre ön koşul becerileri taşıma durumları tespit edilmiştir. Aile izni olan ve ön koşul becerilerini taşıyan 92 çocuk çalışma grubuna alınmıştır. Bu çocuklar ile bireysel olarak Bir İnsan Çiz Testi uygulanmış, D10 testi ise belirlenen başka gün ve saatte uygulanmıştır. D10 testinde çocukların yaş ve gelişimlerine uygun olarak üç komut içeren “İçinde araba, kız ve erkek çocuk olan bir resim çiz” komutu verilmiştir. Ailelerin belirlediği bir günde, çocuklarını okuldan almaya geldikleri saatte ailelere Selçuk Cinsel Gelişim Ölçeği uygulanmıştır.

Verilerin Analizi

Araştırmada kullanılan Bir İnsan Çiz ve D10 Testi projektif testler olduğu için burun ve ayağın çizilip çizilmemesi ve bu çizimlerin boyutlarına puan verilmiştir. Çizilmemesi 1, küçük çizilmesi 2, normal çizilmesi 3, büyük çizilmesi 4 puan şeklinde derecelendirilmeli puanlama yapılmıştır. Taşıt için ise resmin kompozisyonu ve sayfa yapısına göre küçük çizilmesi 1, normal çizilmesi 2, büyük çizilmesi 3 şeklinde puanlanmıştır. Puanlama yapılırken resim ve sanat eğitmeni aynı zamanda çocuk gelişimi uzmanı 1 kişi, çocuk gelişimi ve eğitimi alanında doktora derecesine sahip ve projektif teknikler konusunda eğitim almış 2 kişi aynı resmi puanlamış ve nihai puana görüş birliği ile karar verilmiştir. Görüş birliğinin sağlanmadığı durumlarda ortak fikirdeki iki uzmanın görüşü kabul edilmiştir. Öncelikle bu puanlar ile SECGÖ Cinsel Kimlik ve Cinsiyeti İlişkin Davranışlar Alt Ölçeği toplam puan ortalamaları ve alt boyutları puan ortalamaları arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearsen Korelasyon değeri hesaplanmıştır. SECGÖ ile arasında anlamlı ilişki olan çizimler grup olarak belirlenmiş (küçük çizen çocuklar, normal çizen çocuklar, büyük çizen çocuklar vb.), gruplar arasındaki Cinsel Kimlik ve Cinsiyete İlişkin Davranışlar alt boyut puan ortalamaları

farkını belirlemek için ANOVA ve T-testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlenmesinde Benforroni testi kullanılmıştır. Bir İnsan Çiz Testi'nde önce kendi cinsiyetinde insan çizen ile önce karşı cinsiyette insan çizen çocuklar arasındaki Cinsel Kimlik ve Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyut puan ortalamaları farkını belirlemek için T-testi kullanılmıştır. Verilerin normallik dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmiştir.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurulu'ndan 06.01.2022 tarih 08 karar numarası ile etik kurul onayı alınmış olup, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

BULGULAR

Çalışmada elde edilen puanlar analiz yöntemleri ile değerlendirilmiş ve tablolar şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır. Kolmogorov Smirnov testi Cinsel Kimlik ve Cinsiyete İlişkin Davranış toplam puan için 0,28, Cinsel Kimlik için 0,32, Cinsiyete ilişkin Davranış için 0,07 olarak hesaplanmıştır. Bu verilere göre ölçek toplam puan ve alt boyut puan dağılımlarının normal olduğu kabul edilmektedir ($p>0,05$).

Tablo 2'de çocukların burun, ayak ve taşıt çizim boyutlarına ilişkin puanları ile SECGÖ CKCİD Alt Ölçeği ve alt boyutlarından elde edilen puanlar arasında ilişkinin sonuçları yer almaktadır. Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyutu ile 0,05 ($p=0,60$), Cinsel Kimlik alt boyutu ile 0,06 ($p=0,51$), toplam puan ile 0,05 ($p=0,60$) korelasyon değerlerine ulaşılmıştır. Bu verilere göre ayak çizimi ile toplam puan ve alt boyutlar arasında anlamlı korelasyona rastlanmamıştır. Burun çizimi ile Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyutu ($p=0,36$, $r=0,09$) arasında anlamsız bir ilişki bulunmuştur. Burun çizimi ile Cinsel Kimlik alt boyutu arasında ($p=0,02$, $r=0,23$) ve toplam puan arasında ($p=0,02$, $r=0,23$) anlamlı korelasyon gözlemlenmiştir. Taşıt çizimi ile Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyutu arasında ($p=0,00$, $r=0,30$)

anlamlı korelasyon; taşıt çizimi ile Cinsel Kimlik alt boyutu ($p=0,30$, $r=0,10$) ve toplam puan ($p=0,10$, $r=0,17$) arasında anlamsız korelasyon bulunmuştur. Tablo 2'de yer alan bu verilere göre taşıt çizim boyutunun cinsiyete ilişkin davranışlar ile, burun çizim boyutunun da cinsel kimlik ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir.

Tablo 2. 60-72 aylık çocukların SECGÖ CKCİD alt ölçeğinden elde edilen puan ortalamaları ile ayak, burun, taşıt çiziminden elde edilen puanlara ilişkin korelasyon sonuçları

		CKCİD Alt Ölçeği					
		Cinsiyete İlişkin Davranış Alt Boyutu		Cinsel Kimlik Alt Boyutu		Ölçek Toplam Puan	
		r	p	r	p	r	p
Bir İnsan Çiz Testi	Burun Çizimi	0,09	0,36	0,23	0,02*	0,23	0,02*
	Ayak Çizimi	0,05	0,60	0,06	0,51	0,05	0,60
D 10 Testi	Taşıt Çizimi	0,30	0,00**	0,10	0,30	0,17	0,10

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Tablo 3'e bakıldığında çocukların SECGÖ CKCİD Alt Ölçeği Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları taşıtı küçük boyutta çizen çocukların 1,68, normal boyutta çizen çocukların 1,86, büyük boyutta çizen çocukların ise 2,03 olarak bulunmuştur. Bu bilgilere göre normal boyutta çizen çocuklar küçük çizenlerden, büyük çizen çocuklarında normal boyutta çizenlerden cinsiyete ilişkin davranış puan ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmektedir. ANOVA test sonuçları incelendiğinde ortalamalar arasında oluşan bu farkların anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Belirlenen bu anlamlı farkların hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için yapılan Benforroni testi sonucuna göre ise anlamlı farkın taşıtı küçük boyutta çizen çocuklar ile büyük boyutta çizen çocuklar arasında olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3. 60-72 aylık çocukların burnu çizme boyutuna göre SEÇGÖ CKCİD Alt Ölçeği-Cinsel Kimlik alt boyutundan elde edilen puan ortalamalarına ilişkin ANAVO sonuçları

	n	x	ss	F	p	Anlamlı fark
1, Taşıtı küçük boyutta çizenler	30	1,68	0,46	4,50	0,01*	1-3
2, Taşıtı normal boyutta çizenler	26	1,86	0,39			
3, Taşıtı büyük boyutta çizenler	36	2,03	0,52			
Toplam	92	1,87	0,48			
*p<0,05						
*p<0,05						

Tablo 4'e göre burnu küçük çizen çocukların (n=8) diğer grupta yer alan çocuklara göre daha az olduğu görülmektedir. Buna göre 60-72 aylık çocukların burnu küçük çizmek yerine hiç çizmemek ya da normal ve büyük çizme eğiliminde olduğu söylenebilir. SEÇGÖ CKCİD Alt Ölçeği, Cinsel Kimlik alt boyutu puan ortalamaları incelendiğinde burnu hiç çizmeyen çocukların (x=3,97) en düşük ortalamaya sahip olduğu görülmektedir. Burnu küçük çizen çocuklar (x=4,84), burnu normal çizen çocuklardan (x=4,58); burnu normal çizen çocuklarda, burnu büyük çizen çocuklardan (x=4,39) daha yüksek cinsel kimlik puan ortalamalarına sahip olduğu görülmektedir. Gruplar arasında oluşan bu farklılıkların anlamlılığını belirlemek için yapılan ANOVA testi sonucunda, puan farklarının anlamlı olduğu (p<0,05) görülmektedir. Belirlenen bu anlamlı farkların hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için yapılan Benferroni testi sonucuna göre ise anlamlı farkın burnu hiç çizmeyen çocuklar ile küçük boyutta çizen çocuklar arasında ve burnu hiç çizmeyen çocuklar ile normal boyutta çizen çocuklar arasında olduğu belirlenmiştir. Burnu hiç çizmeyen çocuklar ile burnu büyük boyutta çizen çocuklar arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlenen veriler arasında yer almaktadır.

Tablo 4. 60-72 aylık çocukların taşıt çizme boyutuna göre SEÇGÖ CKCİD Alt Ölçeği-Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyutundan elde edilen puan ortalamalarına ilişkin ANAVO sonuçları

	n	x	ss	F	p	Anlamlı fark
1, Burnu çizmeyenler	46	3,97	1,07	3,58	0,01*	1-2 1-3
2, Burnu küçük çizenler	8	4,84	0,70			
3, Burnu normal çizenler	24	4,58	0,80			
4, Burnu büyük çizenler	14	4,39	0,65			
Toplam	92	4,27	0,97			
*p<0,05						

Tablo 5 incelendiğinde önce kendi cinsiyetini çizen çocukların SEÇGÖ CKCİD Alt Ölçeği, Cinsel Kimlik alt boyutundan elde ettikleri puan ortalamalarının (x=4,01) önce karşı cinsiyeti çizen çocukların (x=4,59) puan ortalamalarından düşük olduğu görülmektedir. Belirlenen bu ortalama puan farkın anlamlı olup olmadığı incelendiğinde farkın anlamlı olduğu (p<0,05) belirlenmiştir. Önce kendi cinsiyetini çizen çocukların cinsel kimlik gelişiminin, önce karşı cinsiyeti çizen çocuklardan daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Tablo 5. 60-72 aylık çocukların önce çizdiği cinsiyete göre SEÇGÖ CKCİD Alt Ölçeği-Cinsel Kimlik alt boyutundan elde edilen puan ortalamalarına ilişkin T-Test sonuçları

Gruplar	n	x	ss	t	p
Kendi cinsiyeti	51	4,01	0,95	2,93	0,00*
Karşı cinsiyet	41	4,59	0,90		
*p<0,01					

Tablo 6 incelendiğinde önce kendi cinsiyetini çizen çocukların cinsiyete ilişkin davranış alt boyutundan elde ettikleri puan ortalamalarının (x=1,83) önce karşı cinsiyeti çizen çocukların puan ortalamalarından (x=1,91) düşük olduğu görülmektedir. Aradaki bu farkın anlamlılığını incelendiğinde anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Bu veriler önce kendi cinsiyetini çizmek ile önce karşı cinsiyeti çizmenin cinsiyete ilişkin davranışlarda bir farklılık oluşturmadığını göstermektedir.

Tablo 6. 60-72 aylık çocukların önce çizdiği cinsiyete göre SEÇGÖ CKCİD Alt Ölçeği-Cinsiyete İlişkin davranış alt boyutundan elde edilen puan ortalamalarına ilişkin T-Test sonuçları

Gruplar	n	x	ss	t	p
Kendi cinsiyeti	51	1,83	0,50	0,83	0,40
Karşı cinsiyet	41	1,91	0,46		

*p<0,01

TARTIŞMA

Yapılan çalışma sonucunda 60-72 aylık çocukların Bir İnsan Çiz Testi uygulandığında ortaya çıkan insan figürlerindeki burun çizimi ile SEÇGÖ CKCİD Alt Ölçeği Cinsel Kimlik alt boyutu arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çocukların sadece yarısı burnu çizmiştir. Machover burun çiziminin tartışma götürmeksizin cinsellik ile ilgili olduğunu dik çizilen burnun penisi ifade ettiğini belirtmektedir.¹³⁻¹⁵ Cinsel kimlik; bireyin kendisinin kadın veya erkek olduğuna dair fikirleridir ve kişinin cinsel kimliği biyolojik kimliği ile paraleldir.¹⁹ Çocuklar biyolojik olarak kendi vücutlarının diğer insanlarla benzer ya da farklı olduğunu, özellikle penis ve vajina ayrımını yapmaya çalışarak cinsel kimliklerini anlamlandırmaya çalışırlar.²⁰ Çocukların cinsel kimlik gelişim süreçlerinde penis ya da vajinayı yani erkek ve kızların anatomik olarak cinsel organ farklılıklarını anlamaya çalışmalarının, burun çizimi ile örtüştüğü düşünüldüğünde; cinsel kimlik alt boyutu ile burun çizimi arasındaki ilişkinin varlığının cinsel davranış alt boyutu ile burun çizimi arasında anlamlı ilişkinin olmamasını açıklayabileceği düşünülmektedir. Erişilebilen literatürde burun çizimi ile cinsel kimlik üzerinde yapılan çalışmaya rastlanmamakla birlikte burun çizimlerinin 5-6 yaş çocuklarda olup olmadığını araştıran çalışmalara rastlanmıştır. Bu çalışmalardan ilki 1887 yılında Ricci tarafından gerçekleştirilmiştir. Ricci'nin bulgularına göre 5 yaş çocuklarının %58'i burun detayı çizmektedir.⁹ Bu da çalışmada elde edilen bulguları destekler niteliktedir (burun çizimi %50'dir). İkinci çalışma 1939 yılında Lark-Horovitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır ki bu çalışma 1973 yılında raporlanmıştır. 6 yaş çocukların burun çizim oranını %20 bulmuşlardır.²¹ 6 yaşın sonlarına doğru cinselliğin gizil bir döneme girdiği düşünülürse bu oranın açıklanabile-

ceği öngörülmektedir.

Burun çizimleri gruplandığında burnu hiç çizmeyenler ile burnu küçük ve normal çizenler arasında anlamlı fark oluşmuştur. Burnu büyük çizmek cinsel kimlik için bir farklılık yaratmamıştır. Stern bu durumu; "Burun çizimi kadın figürlerinde daha küçük olabilir ama bu sonucu değiştirmez yine de cinsellik sembolüdür, daha büyük ve uzun burun ile aynı işlevdedir." şeklinde açıklamaktadır.¹⁴ Machover'ın ayak çizimini aynı burun çiziminin sembolü gibi cinselliği ifade ettiğini açıklayan Stern'in aksine yapılan çalışmada cinsel davranış ve cinsel kimlik puanları ile arasında bir ilişki bulunmamıştır. Lark-Horovitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 yaş çocuklarının ayak çiziminin %2 oranında olduğu 8-9 yaş civarında %24 civarına ulaştığı sonucu raporlanmaktadır.²¹ Bu sonuçlar ayak çizimi cinselliği yansıtsa bile 6 yaş çocuklarında resim detaylarında görülmediği, büyük çocuklarda ayrı bir çalışma olarak yapılabileceği düşünülmektedir.

Taşıt çizim boyutları ile SEÇGÖ CKCİD Alt Ölçeği, Cinsel Kimlik alt boyutu arasında anlamlı ilişki bulunmazken, Cinsiyete İlişkin Davranış alt boyutu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Taşıtı büyük, küçük ve normal çizen çocuklar arasında cinsiyete ilişkin davranışlar alt boyutu puan ortalamalarına bakıldığında taşıtı küçük çizenler ile büyük çizenler arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. D10 testinin yönergeleri arasında yer alan taşıt (araba) çizimi, büyük çocuklar ve ergenlerde cinsellik ifadesi olarak yorumlanmaktadır.¹⁷ Bu çalışmada 60-72 aylık çocuklarda da cinsel davranışlar ile ilişkili olduğu ve cinsel davranışların yoğunluğunun göstergesi kabul edilebileceği düşünülmektedir. Erişilebilen literatürde D10 testi kullanılarak özellikle cinsellik ifadesi ile ilgili bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

Çocuk ve yetişkinlerde Bir İnsan Çiz Testi ile ilgili en çok çalışma ilk çizilen insan figürünün cinsiyeti ile ilgili olduğu görülmektedir. Weider ve Noller; 8-10 yaş arasında 153 çocuk ile yaptıkları çalışmada erkek çocukların %74'ünün, kız çocukların %97'sinin ilk önce kendi cinsiyetlerini çiz-

diklerini belirlemişlerdir.²² Weider ve Noller; 7-12 yaş arası 438 çocuk ile yaptıkları bir başka çalışmada yine yakın sonuçlar elde etmişlerdir.²³ Knopf ve Richards; 6 yaş çocukları ile yaptıkları çalışmada kız çocuklarının %50'sinin ilk çizdiği insan figürünün cinsiyetinin karşı cinsiyette olduğu, erkek çocuklarda bu oranın %30 olduğu sonucuna ulaşmıştır.²⁴ Jolles; 5-12 yaş 2560 çocuk ile yaptığı çalışmada %82 oranında ilk çizdikleri insan figürünün cinsiyetinin, kendi cinsiyeti olduğunu bulmuşlardır.²⁵ Tolor ve Tolor; 9-12 yaş çocuklarda 1955 yılında yaptıkları çalışmada kız çocukların %91, erkek çocuklarının %82 oranında ilk cinsiyet olarak kendi cinsiyetlerini çizdiklerini, 1974 yılında tekrar yapılan çalışmada bu oranların her iki cinsiyet içinde biraz daha arttığını belirlemişlerdir.^{26,27} Artech, Bandedira ve Hutz; 6-12 yaş aralığında 606 çocuğun %70'inin önce kendi cinsiyetini çizdiğini bulmuşlardır.²⁸ Tüm çalışmaların ortak noktasında yaş ilerledikçe önce kendi cinsiyetini çizme oranı azalmaktadır. Yapılan bu çalışmada ise önce kendi cinsiyetini çizen çocukların oranı %55,5 olarak bulunmuştur ki bu oran Papadakis-Michaelides'in sonuçlarına çok yakındır.²⁹ Ayrıca 3-6 yaş dönemi çocukların önce karşı cinsi çizmeleri Oidupus kompleksi ile açıklanabileceği de düşünülmektedir. İlk olarak çizilen figürün cinsiyeti, bireyin cinsiyet rolü kimliğini, rol tercihini veya cinsel yönelimini yansıtır.⁹ Granick ve Smith, Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri kullanarak, figür tercihi ile davranış olarak erkeklik veya kadınlık yönelimi arasında hiçbir ilişki bulamamışlar ve bu nedenle de önce çizilen cinsiyetin cinsel rol ve kimlik ile ilişkili olduğu düşüncesine kuşku düşürmüşlerdir.³⁰ Yapılan çalışmada cinsiyete ilişkin davranışlar puan ortalamaları, önce kendi cinsiyetini çizen çocuklar ile önce karşı cinsi çizen çocuklar arasında anlamlı bir fark oluşturmazken, cinsel kimlik puan ortalamaları arasında anlamlı fark oluşturmuştur. Paludi, 1978 yılında 169 kişi ile yaptığı çalışmada Bem Cinsiyet Rolü Envanteri ile Bir İnsan Çiz Testinde İlk çizilen insan figürünün cinsiyetini karşılaştırmıştır. Paludi önce karşı cinsi çizen kadınların Bem Cinsiyet Rolü Envanterinden daha yüksek puan aldığı yani daha kadınsı olduğunu bulmuştur.³¹ Belirtilen bulgular yapılan bu çalışmada Cinsel

Kimlik puan ortalamalarının ilk çizilen figürün cinsiyetine göre değişmesi ile aynı doğrultuda sonuçlardır. Ayrıca Paludi ve Bauer 1979 yılında bir çalışma daha planlamış ve çalışmada testi yaptıran kişinin cinsiyetinin testi yapan kişinin ilk çizdiği figürün cinsiyetini etkilediği sonucuna ulaşmışlardır.³²

SONUÇ ve ÖNERİLER

Projektif resim testlerinden Bir İnsan Çiz Testinde cinselliği sembolize eden burun, ayak çizimleri ile D10 testinde yer alan taşıt çiziminin 60-72 ay aralığındaki çocukların cinsel gelişimini belirlemekte etkin olarak kullanılabilirliğini incelemek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda; Bir İnsan Çiz Testinde burun çiziminin ve önce çizilen cinsiyetin çocukların cinsel kimlik boyutuyla ilgili bilgi verebileceği ancak ayak çiziminin cinsel gelişimle ilgili herhangi bir bilgi vermediği, D10 testinde yer alan taşıt çiziminin de çocukların cinsiyete ilişkin davranış boyutuyla ilgili bilgi verebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda aşağıdaki önerilerde bulunulabilir:

- Bireylerin sağlıklı bir cinsel gelişim süreci, cinsel kimlik ve cinsiyete ilişkin davranış kazanabilmeleri için erken çocukluk döneminde cinsel eğitim uygulamalarına yer verilebilir.
- Farklı projektif tekniklerin, çocukların cinsel gelişimi hakkında bilgi verip vermediği hakkında farklı çalışmalar gerçekleştirilebilir.

Kaynaklar

1. Knoff HM, Prout HT. *Kinetic Drawing System for family and school: A handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services.; 1985.
2. Nağlieri JA. *Draw-a-Person: A quantitative scoring system*. New York: Psychological Corporation.; 1988.
3. Goodnow JJ, Levine RA. "The grammar of action": Sequence and syntax in children's copying. *Cogn Psychol*. 1973;4(1):82-98.
4. Szasz C. W, Baadel . E., Paskewicz C. W. Drawings in predicting school readiness. *J Sch Psychol*. 1980;18:67-73.
5. Cherney ID, Seiwert CS, Dickey TM, Flichtbeil JD. Children's drawings: A mirror to their minds. *Educ Psychol*. 2006;26(1):127-142.
6. DeLoache JS, Pierroutsakos SL, Troseth GL. The three R's of pictorial competence. *Ann Child Dev*. 1996;12:1-48.
7. Eng H. *The psychology of children's drawings*. London: Routledge; 1954.
8. Freeman NH, Janikoun R. Intellectual Realism in Children's Drawings of a Familiar Object with Distinctive Features Source. *Child Dev*. 1972;43(3):1116-1121.
9. Cox M V. *Children's drawings of the human figure*. Psychology Press; 2013.
10. Sayın T. Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Ebeveynler ile Normal Gelişim Gösteren Çocuğa Sahip Ebeveynlerin 7-15 Yaş Arası Çocuklarının Toplumsal Cinsiyet Rollerine Yaklaşım ve Görüşlerinin İncelenmesi. 2007.
11. Aina OE, Cameron PA. Why does gender matter? Counteracting stereotypes with young children. *Dimens early Child*. 2011;39(3):11-19.
12. Juni S, Rahamim EL, Brannon R. Sex Role Development as a Function of Parent Models and Oedipal Fixation. *J Genet Psychol*. 2001;146(1):89-99.
13. Bahçıvan Saydam R. Çocuk çizimlerinin klinik değerlendirmedeki yeri. *Yansıtma Psikopatoloji ve Proj Test Derg*. 2004;1:1-2.
14. Stern C. Labeling and variety in concept identification with young children. *J Educ Psychol*. 1965;56(5):235.
15. Machover K. *Personality projection in the drawing of the human figure: A method of personality investigation*. Charles C Thomas Publisher; 1949.
16. Di Leo JH. *Interpreting children's drawings*. Newyork: Brunner-Mazel Press; 1983.
17. Brolles L. "Bir Projektif Çizim Testi: D10" (Çev. B. Kolbay). *Yansıtma Psikopatoloji ve Proj Test Derg*. 2011;15:129-140.
18. Alptekin A, Tepeli K. Selçuk Cinsel Gelişim Ölçeğinin (36-72 Ay) Geliştirilmesi. *Eğitim ve Psikolojide Ölçme ve Değerlendirme Derg*. 2019;10(3):249-265.
19. Çalışandemir F, Bencik S, Artan I. Çocukların Cinsel Eğitimi: Geçmişten Günümüze Bir Bakış. *Eğitim ve Bilim Derg*. 2008;33(150):14-27.
20. Harris RH. *It's not the stork!* Candlewick Press; 2006.
21. 2Lark Horovitz B, Lewis H, Luca M. *Understanding children's art for better teaching*. 2. baskı. Columbus, OH: Charles E. Merrill; 1973.
22. Weider A, Noller PA. Objective studies of children's drawings of human figures I. Sex awareness and socio-economic level. *J Clin Psychol*. 1950;6(4):319-325.
23. Weider A, Noller PA. Objective studies of children's drawings of human figures. II. Sex, age, intelligence. *J Clin Psychol*. 1953;9:20-23.
24. Knopf II, Richards TW. *The child's differentiation of sex as reflected in drawings of the human figure*. *Pedagog Semın J Genet Psychol*. 1952;81(1):99-112.
25. Jolles I. A study of the validity of some hypotheses for the qualitative interpretation of the H-T-P for children of elementary school age: I. Sexual identification. *J Clin Psychol*. 1952;8(2):113-118.
26. Tolor A, Tolor B. ugment of children's popularity from their human figure drawings. *J Proj Tech*. 1955;19(2):170-176.
27. Tolor A, Tolor B. Children's figure drawings and changing attitudes toward sex roles. *Psychol Rep*. 1974;34(2):343-349.
28. Arteche A, Bandeira D, Hutz CS. Draw-a-Person test: The sex of the first-drawn figure revisited. *Arts Psychother*. 2010;37(1):65-69.
29. Papadakis-Michaelides E. Development of children's drawings in relation to gender and culture. 1989.
30. Gramick S, Smith L. Sex sequence in the Draw A-Person test and its relation to the MMPI Masculinity-Femininity Scale. *J Consult Psychol*. 1953;17:71-73.
31. Paludi MA. Machover revisited: Impact of sex-role orientation on sex sequence on the Draw-A-Person Test. *Percept Mot Skills*. 1978;47(3):713-714.
32. Paludi MA, Bauer WD. Impact of sex of experimenter on the Draw-A-Person test. *Percept Mot Skills*. 1979;49(2):546-548.

Üst Gastrointestinal Endoskopilerinde Tespit Edilen Poliplerin Özelliklerinin Histopatolojik Tipleri ile İlişkileri

Relationship Between The Characteristics of Polyps Detected in Upper Gastrointestinal Endoscopies and Their Histopathological Types

Recayi Çapoğlu¹, Emre Gönüllü², Zülfü Bayhan³, Hakan Demir¹, Merve Yiğit¹,
Umur Aka¹, Emre Sabuncu¹

¹ Sakarya University Training and Research Hospital, General Surgery Department Sakarya/TURKEY

² Sakarya University Faculty of Medicine, Gastrointestinal Surgery Department Sakarya/TURKEY

³ Sakarya University Faculty of Medicine, General Surgery Department Sakarya/TURKEY

Yazışma Adresi / Correspondence:

Zülfü Bayhan

Sakarya University Training and Research Hospital, General Surgery Department

T: +90 530 928 58 73

E-mail: zulfubayhan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 16.06.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 25.08.2022

Orcid:

Recayi Capoglu <https://orcid.org/0000-0003-4438-4301>

Emre Gönüllü <https://orcid.org/0000-0001-6391-4414>

Zülfü Bayhan <https://orcid.org/0000-0002-7587-7267>

Hakan Demir <https://orcid.org/0000-0002-9151-2364>

Merve Yiğit <https://orcid.org/0000-0002-7006-0282>

Umur Aka <https://orcid.org/0000-0002-5757-1846>

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

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):462-467) DOI: 10.31832/smj.1130903

Öz

Amaç	Üst Gastrointestinal sistem (GIS) maligniteleri dünyada ve ülkemizde sık görülen kanserlerdendir ve poliplerden gelişebilmektedirler. Bizde poliplerin ünitemizdeki prevalansını, endoskopik ve histolojik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık
Yöntem ve Gereçler	Tek merkezli retrospektif çalışmamıza, mart 2016 ile nisan 2022 tarihleri arasında hastanemiz genel cerrahi endoskopi ünitesinde yapılan gastroskopi işleminde polip saptanan 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalar dahil edildi, hastaların gastroskopi raporları incelenerek yaş, cinsiyet, gastroskopi yapılma nedeni, polip sayısı, poliplerin midedeki lokalizasyonu, polipektomi yöntemleri kaydedildi.
Bulgular	Çalışmamıza Mart 2016 ile nisan 2022 tarihleri arasında yapılan toplam 11.643 üst GIS endoskopisinde, polip saptanan 262 hasta dahil edildi. Hastaların 180 (%68,7)'inde tek bir polip, 82 (%31,3)'sinde ise multiple polipler saptandı. Yaşları 21 ve 86 aralığında olan toplam 262 hastanın yaş ortalaması 57.6 ± 13.1 idi. Hastaların 152'si (%58) kadın ve 110'u (%42) erkekti, yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. Toplam 230 (%87,8) hastada forceps tekniği ile polipektomi yapılırken, 32 (%12,2) hastada ise snare polipektomi yapıldı. Snare tekniğinin, forceps tekniğine kıyasla daha büyük boyutlu poliplerin çıkarılmasında tercih edildiği gözlemlendi.
Sonuç	Çalışmamızda değerlendirilen üst GIS endoskopilerindeki polip saptanma oranı literatür ile uyumlu olarak yaklaşık %2 olarak saptandı. En sık saptanan türler hiperplastik polip ve fundik gland polipiydi. Endoskopik olarak bazen poliplerin birbirinden ayrırt edilmesi zor olabildiğinden özellikle boyutları büyük olan polipler güvenli bir şekilde polipektomi ile alınmalıdır.
Anahtar Kelimeler	Polip; Üst Gastrointestinal Sistem; Endoskopi

Abstract

Introduction	Objective: Upper GIS malignancies are among the most common cancers in the world and our country and can develop from polyps. We aimed to reveal our unit's prevalence, endoscopic and histological features of polyps.
Materials and Methods	Our single-center retrospective study included adult patients aged 18 years and older who were found to have polyps during the gastroscopy procedure performed in the general surgery endoscopy unit of our hospital between March 2016 and April 2022. The gastroscopy reports of the patients were evaluated regarding age, gender, the reason for gastroscopy, number of polyps, localization of polyps in the stomach, and polypectomy methods.
Results	A total of 262 patients with polyps in 11,643 upper GIS endoscopy performed between March 2016 and April 2022 were included in our study. A single polyp was detected in 180 (68.7%) patients, and multiple polyps were detected in 82 (31.3%) patients. The mean age of 262 patients, aged between 21 and 86, was 57.6 ± 13.1. Of the patients, 152 (58%) were female, and 110 (42%) were male, and there was no significant difference between the mean ages. While polypectomy was performed with the forceps technique in 230 (87.8%) patients, snare polypectomy was performed in 32 (12.2%) patients. It was observed that the snare technique was preferred for removing larger polyps compared to the forceps technique.
Conclusion	The polyp detection rate in the upper GIS endoscopies evaluated in our study was approximately 2%, which is consistent with the literature. The most common types were hyperplastic polyp and fundic gland polyp. Since polyps can sometimes be difficult to distinguish from each other endoscopically, especially large polyps should be safely removed by polypectomy.
Keywords	Polyp; Upper Gastrointestinal System; Endoscopy

GİRİŞ

Mide polipleri mukozadan kabarık lümeneye doğru çıkıntı oluşturan, mukozal veya submukozal yerleşimli, sesil ya da saplı lezyonlar olarak tanımlanır.¹ Genellikle başka bir nedenle yapılan endoskopi esnasında tesadüfi olarak saptanır. Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapılan tüm hastaların %0.5 ila 23'ü oranlarında görüldüğü rapor edilmiştir.² Klinik olarak üst GİS kanaması, demir eksikliği anemisi, pilor stenozu ve karın ağrısı gibi bulgulara neden olabilmektedir.³ Mide polipleri en sık antrum ve korpus yerleşimlidirler. Epitelyal ve submukozal polip olarak iki ana gruba ayrılırlar.⁴ Çoğunluğunu hiperplastik ve gland polipleri oluştururken, az bir kısmını da adenomatöz polipler ve diğer tür polipler oluşturur. Mide poliplerinin çoğunluğu benign karakterdedir (tüm vakaların >%85'i). Malignite veya malign transformasyon riski histolojik yapılarına bağlıdır. Helicobacter Pylori enfeksiyonunun varlığı hiperplastik polipler ve adenomlar ile, proton pompası inhibitörü kullanımı ise fundik bez polipleri ile ilişkilendirilmiştir.^{5,6}

Çalışmamızın amacı; gastroskopi işlemlerinde poliplerin saptanma sıklığını tespit etmek, bu hastaların demografik özelliklerini araştırmak, poliplerin endoskopik ve histopatolojik özelliklerini belirlemek, poliplere eşlik eden diğer endoskopik bulguları ve tedavi şekillerini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu tek merkezli retrospektif çalışmamıza, mart 2016 ile nisan 2022 tarihleri arasında hastanemiz genel cerrahi endoskopi ünitesinde yapılan gastroskopi işleminde polip saptanan 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların gastroskopi verilerine endoskopi ünitesi veri tabanından ulaşıldı. Hastaların gastroskopi raporları incelenerek yaş, cinsiyet, gastroskopi yapılma nedeni, polip sayısı, poliplerin midedeki lokalizasyonu, polipektomi yöntemleri kaydedildi. Bu hastalarda saptanan tek ve multiple poliplerin çıkartma işlemlerinin sayılarını her birini bir işlem olarak değerlendirerek

yaşanan toplam polipektomi materyallerini tekli polipektomi ve multiple polipektomi olarak sınıflandırıldı. Hastane veri tabanından polip histopatolojisi, Helicobacter pylori pozitifliği, intestinal metaplazi varlığı, atrofik gastrit varlığı ve polipektomi işlemi sonrasında komplikasyon gelişip gelişmediği tarandı.

Polipler lokalizasyonlarına göre; antrum, korpus, fundus ve kardiya olarak sınıflandırıldı. Polipler boyutlarına göre 5 mm ve altında olan diminutif polipler, 6-9 mm olanlar, 10-19 mm olanlar ve 20 mm ve üstü olanlar şeklinde kategorize edildi. Hastalar mevcut polip sayılarına göre tek ve multiple polipleri olanlar olarak ikiye ayrıldı. Polipektomi teknikleri; biyopsi forsepsi ile eksizyon, soğuk snare tekniği ile polipektomi, sıcak snare tekniği ile polipektomi olarak sınıflandırıldı.

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu sınamak için Kolmogrov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım sergileyen nicel değişkenler için Student-T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin istatistiksel analizi için Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerin sonucunda bulunan p değeri 0.05'in altında anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde IBM SPSS ver.25 kullanıldı.

Mevcut retrospektif çalışma için yerel etik kurul onayı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan (No:E-71522473-050.01.04-136927-145) alınmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmamıza mart 2016 ile nisan 2022 tarihleri arasında yapılan toplam 11.643 üst GİS endoskopisinde, polip saptanan 262 hasta dahil edildi. Hastaların 180 (%68,7)'inde tek bir polip, 82 (%31,3)'sinde ise multiple polipler saptandı. Yaşları 21 ve 86 aralığında olan toplam 262 hastanın yaş ortalaması 57.6 ± 13.1 idi. Hastaların 152'si (%58) kadın ve 110'u (%42) erkekti, yaş ortalamaları arasında anlamlı

farklılık yoktu (Tablo 1). Toplam 230 (%87,8) hastada forceps tekniği ile polipektomi yapılırken, 32 (%12,2) hastada ise snare polipektomi yapıldı. Özellikle 5 mm den daha büyük uzunluktaki poliplerin çıkarılmasında Snare tekniğinin, forceps tekniğine kıyasla daha fazla tercih edildiği gözlemlendi. (Tablo 2)

Cinsiyet	n (%)	Yaş ± S.D.*
Erkek	110 (%42,0)	57,9 ±13,4
Kadın	152 (%58,0)	57,3±13,0
Toplam	262 (%100)	57,6 ±13,1

*p= 0,717 (Student T test)

Teknik	≤ 5mm	6-9 mm	10-19 mm	≥ 20 mm	Toplam
Forceps	218 (%96,0)	10 (%43,5)	1 (%20,0)	1 (%14,3)	230 (% 87,8)
Snare	9 (%4,0)	13 (%56,5)	4 (%80)	6 (%85,7)	32 (%12,2)
Toplam	227 (100,0%)	23 (%100)	5 (%100)	7 (%100)	262 (%100)

*p< 0.001 (Chi Square test)
 *Not: Teknikler arasındaki istatistiksel kıyaslama 5 mm ve daha kısa (sütun 1) polipler ile 6 mm ve daha uzun polipler (sütun 2,3,4) olarak iki grup arasında yapıldı.

Erkek hastalardan çıkarılan poliplerin 8'i (%7,3) malign iken kadınların 1'inde (%0,7) malign patoloji saptandı (p=0.005). Hastaların endoskopi yapılma nedenleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Endoskopileri yapılma nedenlerine göre bakıldığında hastaların karın ağrısı nedeniyle yapılan endoskopiler ile diğer nedenler (dispepsi, epigastrik ağrı, anemi etyolojisi, yutma güçlüğü, morbid obezite, tarama) ile yapılan endoskopiler ile saptanan poliplerin, benign - malign dağılımında anlamlı fark izlenmedi. İşlemlerde saptanan ve polipektomi yapılan poliplerin uzunlukları ile patoloji sonuçları analiz edildiğinde 5 mm ve daha küçük poliplerin benign olma olasılığının daha yüksek olduğunu, 6 mm ve daha uzun olan poliplerin ise malign olma olasılığının daha yüksek olduğunu saptadık. Uygulanan

polipektomi teknikleri değerlendirildiğinde de çoğunlukla daha büyük poliplerin çıkarılmasında kullanılan snare tekniği ile yapılan polipektomilerdeki malignite çıkma oranı, forceps tekniğine kıyasla daha yüksekti (Tablo 3).

Özellik		Malign	Benign	P değeri *
Cinsiyet	Erkek	8 (%7.3)	102 (%92.7)	0.005
	Kadın	1 (%0.7)	151 (%99.3)	
Endoskopi yapılma nedeni	Karın ağrısı	2 (%12.5)	14 (%87.5)	0.098 &
	Dispepsi	2 (%3)	64 (%97)	
	Epigastrik ağrı	4 (%2.6)	152 (%97.4)	
	Anemi etyolojisi	-	7 (%100)	
	Yutma güçlüğü	-	2 (%100)	
	Morbid obezite	-	1 (%100)	
Polip boyutu	Tarama	1 (%7.1)	13 (%92.9)	0.021 ^
	<=5 mm	5 (%2.2)	222 (%97.8)	
	6-9 mm	2 (%8.7)	21 (%91.3)	
	10-19 mm	1 (%20)	4 (%80)	
Polip sayısı	>20 mm	1 (%14.3)	6 (%85.7)	0.144
	Tek	4 (%2.2)	176 (%97.8)	
Polipektomi Teknikleri	Çok sayıda	5 (%6.1)	77 (93.9)	0.015
	Snare	4 (%12.5)	28 (%87.5)	
Poliplerin Midedeki lokalizasyonu	Forseps	5 (%2.2)	225 (%97.8)	0.049#
	Kardiya	-	36 (%100)	
	Antrum	2 (%1.9)	103 (%98.1)	
	Özofagus	-	2 (%100.0)	
	Duodenum	1 (%5.9)	16 (%94.1)	
	Korpus	4 (%7.4)	50 (%92.6)	
Fundus	2 (%4.2)	46 (%95.8)		

Helicobacter pylori enfeksiyonu varlığı	Negatif	9 (%4.6)	187 (%95.4)	0.117
	Pozitif	-	66 (%100)	
Midede İntestinal	Yok	6 (%2.6)	223 (%97.4)	0.090
	metaplazi varlığı	3 (%9.1)	30 (%90.9)	
Midede Atrofik gastrit varlığı	Yok	8 (%3.3)	237 (%96.7)	0.999
	Var	1 (%5.9)	16 (%94.1)	
Kronik gastrit	Yok	6 (%4.4)	129 (%95.6)	0.502
	Var	3 (%2.4)	124 (%97.6)	
Gastroenterostomi anastomoz	Yok	9 (%3.5)	248 (%96.5)	0.838
	Var	-	5 (%100)	

* Fisher Exact Test
& Endoskopi yapılma nedenlerine dair istatistiksel kıyaslama, karın ağrısı ve diğer nedenler olarak iki grup arasında yapılmıştır.
^ Boyutlar arasındaki istatistiksel kıyaslama 5 mm ve daha kısa polipler ile 6 mm ve daha uzun polipler olarak iki grup arasında yapıldı.
Anatomik lokalizasyonlar arasındaki istatistiksel kıyaslama; korpus, fundus ve duodenumdan çıkarılan polipler ile özofagus, antrum ve kardial bölümden çıkarılan polipler olarak iki grup arasında yapıldı.

Hastaların hiçbirinde polipektomiye bağlı bir komplikasyon görülmedi. Poliplerin endoskopi sırasında mide ve duodenumda tespit edildikleri anatomik lokalizasyonlara göre dağılımında; 105 (%40,1) hastada antrumda, 54 (%20,6) hastada korpusta, 48 (18,3%) hastada fundusta, 36 (%13,7) hastada kardiada, 17 (%6,5) duodenumda, 2 (%0,8) hastada özofagus şeklinde lokalize edildi. Mide mukoza örneklemesinde hastaların 66'sında (%25,2) helicobacter pylori pozitifliği saptanır iken, 33'ünde (%12,6) intestinal metaplazi, 17'sinde (% 6,5) atrofik gastrit ve 127'sinde (%48,5) kronik gastrit bulguları mevcuttu. Poliplerin histopatolojisi değerlendirildiğinde; 207 (%77,5) hastada hiperplastik polip, 44 (%16,8) hastada fundik gland polip, 4 (%1,5) hastada malign adenokarsinom, 5 (%1,9) hastada nöroendokrin polip, 3 (%1,1) hastada hamartomatöz polip, 3 (%1,1) hastada squamöz papillom gözlemlendi. Polip tespit edilen 5 (%1,9) hastanın endoskopik bulgula-

rında geçirilmiş ameliyata bağlı mide ile ince bağırsak arasında gastroenterostomi anastomozu mevcuttu. Korpus, fundus ve duodenumdan çıkarılan poliplerin malignite potansiyeli taşıma oranı, özofagus, antrum ve kardial bölümden çıkarılan poliplerinkine kıyasla daha yüksekti. (Tablo 3)

TARTIŞMA

Üst GİS polipleri genellikle tesadüfen tespit edilmekle birlikte sıklığı ve histopatolojik tipleri, incelenen popülasyona göre farklılık gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda 11643 endoskopik işlemin 262'sinde (%2,07) polip saptandı. Literatürde üst GİS endoskopilerinde polip görülme sıklığı %0,3 - %6 olarak rapor edilmektedir.⁷⁻¹¹ Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %0,34 - %2,9 arasında bildirilmektedir.¹²⁻¹⁷ Dolayısıyla bizim saptadığımız bu polip oranı hem dünyada hem de ülkemizde yapılan çalışmalar ile benzerdir. Bunun yanı sıra, geçmişteki çalışmalarda polip görülen hastaların yaş ortalamaları 53,6-65,0 yaş arasında bildirilmiştir.¹³ Çalışmamızda yaş ortalaması genel literatüre benzer şekilde 57,6 olarak saptandı. Bu nedenle 50 ve 70 yaş arasındaki hastalara yapılan üst GİS endoskopilerinde polip varlığı açısından daha dikkatli olunması gerektiği sonucu çıkmaktadır.

Bizim hasta grubumuzdaki hastaların yarısından fazlasında epigastrik ağrı ve dörtte birinde dispepsi şikayeti nedeniyle üst GİS endoskopisi yapılmıştı. Diğer endoskopi yapılma nedenleri ise karın ağrısı, gaitada gizli kan nedeniyle tarama pozitifliği, anemi etyolojisinin araştırılması, yutma güçlüğü ve morbit obezite nedeniyle preoperatif değerlendirilmedi. Daha önce yapılan çalışmaların çoğunluğunda en sık endoskopi yapılma şikayet nedeni olarak dispepsi gösterilmiştir.^{12,18} Bu farklılık, mevcut çalışmamız 3. basamak bir hastanede yapıldığından ve epigastrik ağrı şikayeti dispepsiye nazaran daha fazla maligniteler ya da ülseratif lezyonlar açısından şüphe uyandırdığından dolayı, hekimlerin bu hastalarda ileri incelemeleri daha yüksek oranda istemesinden kaynaklı olabilir.

Geçmişteki çalışmalarda mide poliplerinin yaklaşık onda altısının tek polip olarak gözlemlendiği rapor edilmiştir.^{13,14,19} Bizim çalışmamızda saptanan tek poliplerin oranı da %68,7 olup, geçmişte rapor edilen oranlara benzerdir. Hasta grubumuzda tespit edilen poliplerin büyük çoğunluğu 5 mm ve altında olup bu poliplerin tama yakınına forseps ile polipektomi uygulandı, kalan diğer poliplerin tamamına snare ile polipektomi yöntemi polipler çıkarıldı. Hiçbir hastamızda kanama, perforasyon, kardiyak arrest veya ölüm gibi komplikasyonlar görülmedi. Mide poliplerinin en sık saptandığı lokalizasyon olarak antrum ve korpus bildirilmiştir.^{1,16,19-23} Bizim çalışmamızdaki mide poliplerinin en sık anatomik lokalizasyonu, mevcut literatürdeki veriler ile uyumlu olarak, antrumdu.

Literatürde Üst GIS endoskopilerde polip saptanan hastalarda H. pylori enfeksiyonunun %22,8-69,4 arasında olduğu belirtilmektedir.^{16,17,23} Karagülle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperplastik ve diğer polipoid lezyonlar arasında; H. pylori hiperplastik polipoid grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ancak atrofik gastrit, intestinal metaplazi görülmesi açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.²⁵ Bizim çalışmamızda da H. pylori enfeksiyonu sıklığı genel literatüre benzer şekilde % 25,2, intestinal metaplazi %12,6 atrofi % 6,5 olarak saptandı, polipoid lezyonlarda arasında H. pylori enfeksiyonu, intestinal metaplazi ve gastrik atrofi oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır

Polip uzunlukları ile patoloji sonuçları analiz edildiğinde 5 mm ve daha küçük poliplerin benign olma olasılığının daha yüksek olduğunu, 6 mm ve daha uzun olan poliplerin ise malign olma olasılığının daha yüksek olduğunu saptadık. Daha önce yapılan çalışmalarda da bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak malignite riskinin boyutla ilişkili olduğu saptandığından, büyük poliplerin çıkarılması önerileri klinik kılavuzlara girmiştir.^{25,26} Bizim hasta grubumuzda uygulanan polipektomi teknikleri değerlendirildiğinde snare tekniği ile yapılan polipektomilerdeki malignite çıkma oranı, forseps tekniğine kıyasla daha yük-

sekti. Bu farklılığın, büyük boyutlu poliplerin çıkartılmasında snare tekniğinin daha çok tercih edilmesi ve büyük boyutlu poliplerin malign çıkma oranının daha yüksek olması nedeniyle olduğu değerlendirildi.

Sonuç olarak; çalışmamızda değerlendirilen üst GIS endoskopilerindeki polip saptanma oranı literatür ile uyumlu olarak yaklaşık %2 idi. En sık saptanan türler hiperplastik polip ve fundik gland polipiydi. Endoskopik olarak bazen poliplerin birbirinden ayırt edilmesi zor olduğundan özellikle boyutları büyük olan polipler güvenli bir şekilde polipektomi ile alınmalıdır.

Yazarların çalışmadaki katkı oranları eşit olup, çalışma için herhangi bir destek almamıştır. Teşekkür edilecek bir kurum veya kişi bulunmamaktadır.

Bu çalışma için yerel etik kurul onayı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan (No:E-71522473-050.01.04-136927-145) alınmıştır.

Kaynaklar

1. Çelik F, Şenkaya A, Aslanov S, Ünal NG, Uysal A, Buyruk AM, et al. Endoskopik incelemede saptanan mide poliplerinin yerleşimi, histopatolojik tipleri ve tedavi yönetimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2022; 20(3): 129-135.
2. Yacoub H, Bibani N, Sabbah M, Bellil N, Ouakaa A, Trad D, et al. Gastric polyps: a 10-year analysis of 18,496 upper endoscopies. *BMC Gastroenterol*. 2022 Feb 19;22(1):70.
3. Park DY, Lauwers GY. Gastric polyps: classification and management. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Apr;132(4):633-40.
4. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B; British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1270-6.
5. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Nov 1;24(9):1341-8.
6. Elhanafi S, Saadi M, Lou W, Mallawaarachchi I, Dwivedi A, Zuckerman M, et al. Gastric polyps: Association with *Helicobacter pylori* status and the pathology of the surrounding mucosa, a cross sectional study. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Aug 10;7(10):995-1002.
7. Voutilainen M, Mäntynen T, Kunnamo I, Juhola M, Mecklin JP, Färkkilä M. Impact of clinical symptoms and referral volume on endoscopy for detecting peptic ulcer and gastric neoplasms. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jan;38(1):109-13.
8. Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1462-9.
9. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune JM, Andreollo NA. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arq Gastroenterol*. 2007 Jan-Mar;44(1):14-7.
10. Zheng E, Ni S, Yu Y, Wang Y, Weng X, Zheng L. Impact of gender and age on the occurrence of gastric polyps: data analysis of 69575 southeastern Chinese patients. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Nov;26(6):474-9.
11. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jun;104(6):1524-32.
12. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Şirin G, Güzelbulut F, Atar GE, Eroğlu D, et al. Gastroskopik incelemede mide polip sıklığı ve bu poliplerin yerleşim, boyut ve histopatolojik özellikleri. *Endoskopi Gastrointestinal*. 2014; 22(2): 38-40.
13. Sülü B, Demir E, Günerhan Y. Endoscopic diagnosis and management of gastric polyps: A clinical study. *Turkish journal of Surgery*.2012; 28(1): 17-20.
14. Albayrak Y, Demiryılmaz İ, Yılmaz S. Frequency of various types of gastric polyp. *Cumhuriyet Medical Journal*.2011; 33, 209-214.
15. Sayar S, Olmez S, Avcioğlu U, Tenlik I, Saritas B, Ozdil K, et al. A retrospective analysis of endoscopic treatment outcomes in patients with postoperative bile leakage. *North Clin Istanbul*. 2016 Nov 24;3(2):104-110.
16. Erinanc H, Unler GK, Gokturk HS, Ozgur GT. Gastric polyps: A retrospective analysis of endoscopic biopsies: A single center study in Central Anatolia. *GMJ* 2019;30:336-40
17. Atalay R, Solakoğlu T, Ozer Sari S, Köseoğlu H, Akın FE, Demirezer Bolat A, et al. Evaluation of gastric polyps detected by endoscopy: a single-center study of a four-year experience in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2014 Aug;25(4):370-3.
18. Federle MP, Poulos PD, Sinha SR. Gastric Polyps. in *Imaging in Gastroenterology*. Elsevier. 2018: 190-191.
19. Vatasever S, Akpınar Z, Alper E, İpek S, Yazıcıoğlu N, Ekinci N, et al. Gastric polyps and polypoid lesions: Retrospective analysis of 36650 endoscopic procedures in 29940 patients. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(2):117-22.
20. Li WB, Zuo XL, Zuo F, Gu XM, Yu T, Zhao YA, et al. Characterization and identification of gastric hyperplastic polyps and adenomas by confocal laser endomicroscopy. *Surg Endosc*. 2010 ;24(3):517-24.
21. Gencosmanoğlu R, Sen Oran E, Kurtkaya Yapıcıer O, Avsar E, Sav A, Tozun N. Gastric polypoid lesions: analysis of 150 endoscopic polypectomy specimens from 91 patients. *World J Gastroenterol*. 2003 ;9(10):2236-9.
22. Soytürk M, Akkaya Ozdinc S, Sarioğlu S, Sağol Ö, Derviş Hakim G, Topalak Ö . Endoskopik incelemede saptanan mide poliplerinin yerleşimi, histopatolojik tipleri ve *Helicobacter pylori* infeksiyonu ile ilişkisi. *Endoskopi Gastrointestinal* 2012; 20(1): 01-04.
23. Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24 121 northern Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;27(7):1175-80.
24. Karagülle OO, Yavuz E. Üst gastro-intestinal sistem endoskopilerinde saptanan polipoid lezyonların değerlendirilmesi. *IKSSTD* 2020;12(1):63-8
25. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545-1575.
26. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):1-8.

De Quervain Tenosinovitinde Endoskopik Yardımlı Tek Portal Birinci Ekstansör Kompartman Gevşetme: Endoskopik De Quervain Cerrahisi

Endoscopic Assisted Single Portal First Extensor Compartment Release in De Quervain Tenosynovitis: Endoscopic De Quervain Surgery

Kaya Turan

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Esenyurt/İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kaya Turan

Aşık Veysel Mah. No:1 İstinye Üniversitesi Liv Hastanesi Esenyurt/İstanbul
T: +90 533 293 79 27 E-mail : kaya.turan@istinye.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 09.03.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 04.08.2022

Orcid :

Kaya Turan <https://orcid.org/0000-0002-0547-995X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):468-473) DOI: 10.31832/smj.1083708

Öz

Amaç	Dequervain tenosinovitinde konservatif yöntemler fayda sağlamadığında cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Tekniklerin ilerlemesiyle geleneksel açık cerrahiler yerini endoskopik yöntemlere bırakmaktadır. Amacımız tek portal üzerinden endoskop yardımıyla uygulanan birinci ekstansör kompartman gevşetme uygulanan hastalarımızın sonuçlarını sunmaktır.
Yöntem ve Gereçler	Aynı cerrah tarafından 2019-2021 tarihleri arasında De Quervain tenosinoviti nedeniyle konservatif yöntemlerden fayda görmeyen 8 hastaya endoskopik 13 hastaya ise geleneksel açık yöntemle birinci ekstansör kompartman gevşetme uygulanmıştır. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesinde ve sonrası 2. hafta 6. hafta ve 12. haftalarda Görsel Ağrı Skalası (VAS), Kol, Omuz ve El Sorunları Hızlı Anketi (qDASH) skorları ve kavrama güçleri retrospektif olarak elde edildi. Ek olarak 12. Haftada insizyon skarlarının uzunluğu ölçüldü ve hastalar tarafından kozmetik olarak yara yerleri puanlandırılarak (1 en kötü, 5 en iyi olacak şekilde) veriler kaydedildi.
Bulgular	Çalışmada toplam 17 kadın 4 erkek hasta olmak üzere toplam 21 hasta değerlendirilmiştir. Şikâyet başlangıcından ameliyata kadar geçen süre 82 gün olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Her iki grupta da hastaların ameliyat öncesi VAS, qDASH ve güç ölçümlerinde farklılık gözlenmemiştir. Endoskopik gevşetme uygulanan grupta ameliyat sonrası 2. haftadaki VAS skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüş ancak sonraki takiplerde VAS ve qDASH skorları ve kas gücü değerlendirmelerinde fark saptanmamıştır (p=0,001). Skar boyutunun endoskopik grupta anlamlı derecede daha az olduğu ve hasta skar memnuniyetlerinin de yüksek olduğu görülmüştür (p=0,001).
Sonuç	De Quervain tenosinovitinin cerrahi tedavisinde birinci ekstansör kompartman gevşetmenin endoskop yardımıyla yapılması erken dönemde daha düşük VAS skoru ve kozmetik açıdan daha iyi sonuçlar sağlamaktadır.
Anahtar Kelimeler	Endoskopik; De Quervain; Tenosinovit; El bileği; Minimal invaziv

Abstract

Introduction	In De Quervain's tenosynovitis, surgical treatments are performed when conservative methods are not succeeded. With the advancement of techniques, traditional open surgeries are being replaced by endoscopic methods. Our aim is to present the results of our patients who underwent single portal endoscopic first extensor compartment release.
Materials and Methods	The same surgeon performed endoscopic first extensor compartment release to 8 and traditional open surgery on 13 patients who did not benefit from conservative management due to De Quervain tenosynovitis between 2019-2021. Retrospectively, demographic characteristics of the patients, Visual Analog Scale (VAS), quick Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand (qDASH) scores and grip strength were obtained preoperatively at the 2nd, 6th, and 12th week postoperatively. In addition, at the 12th week, the length of the incision scars was measured, and the patients scored the cosmetic scars (1 as the worst, 5 as the best).
Results	A total of 21 patients, 17 female and 4 male patients, were evaluated in the study. The mean time from the onset of the complaint to the surgery was 82 days, and no significant difference was found between the groups (p>0.05). There was no difference in the patient's preoperative VAS, qDASH and strength measurements in both groups. It was observed that the VAS scores at the 2nd week postoperatively were significantly lower in the endoscopic release group, but no difference was found in the VAS and qDASH scores and muscle strength evaluations in the subsequent follow-ups (p=0.001). It was observed that the scar size was significantly less in the endoscopic group and the patient's scar satisfaction was also high (p=0,001).
Conclusion	In the surgical treatment of De Quervain's tenosynovitis, the first extensor compartment release with an endoscope provides a lower VAS score and better cosmetic results in the early period.
Keywords	Endoscopic; De Quervain; Tenosynovitis; Wrist; Minimally invasive

GİRİŞ

El bileği çevresinde en sık sıkışma sendromu birinci ekstansör kompartmanda karşımıza çıkmaktadır. Sıkışmadan Ekstansör Pollicis Brevis (EPB) ve Abdüktör Pollicis Longus (APL) tendonları etkilendiği ilk olarak 1895'te İsviçreli cerrah Fritz de Quervain tarafından tanımlanmıştır.¹ Hastalığı tanımlamak için oyuncu ya da anne baş parmağı veya anne bileği gibi tanımlamalar da kullanılmaktadır.²

Hastalar, radyal stiloid üzerinde bir ağrı merkezi tarif eder ve bu ağrının başparmak kullanımıyla şiddetlenmesi tipik şikayettir. Radyal stiloiddeki şişlik ve hassasiyet, başparmağın dirençli aktif ekstansiyonunda ağrının şiddetlenmesi, ulnar deviasyonda ağrıya ağrıya bağlı kısıtlılık ve pozitif Finkelstein testi (hastanın başparmağını kavrayarak ve el bileğinin ulnar tarafa abduksiyonu ile ağrının şiddetlenmesi) başlıca bulgulardır.³ Bu hastalıktaki patogenezi tendinitten ziyade tendinoz olarak değerlendirmek daha uygun görülmektedir, çünkü patolojik incelemelerde tendon kılıfının kalınlaşması ile kollajen dizilimindeki bozulma ve infalamatuar değişikliklerden ziyade mukoid değişikliklere bağlı mukopolisakkarit birikimi görülür.⁴

Kesin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da de Quervain tenosinoviti hastaların büyük bir kısmında kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Cerrahi olmayan tedaviler arasında lokal kortikosteroid enjeksiyonlar, steroid olmayan anti-enflamuar ilaçlar, splintleme, germe, güçlendirme ve iyontoforez gibi bazı yöntemler mevcuttur.⁵ Açık cerrahi veya endoskopi yardımlı minimal invaziv cerrahi gibi bilekte birinci dorsal ekstansör kompartmanın gevşetilmesine yönelik bazı cerrahi tedavi modaliteleri yukarıda bahsedilen konservatif tedaviler başarı sağlanmadığında gündeme gelmektedir. Ayrıca birinci dorsal kompartmandaki kanal sayısı farklılıkları ve APL ile EPB arasında septa varlığı de Quervain hastalığı olanlarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu anatomik varyasyonlar, cerrahi tedavi ile oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi ve steroid tedavisinin etkinliği için akılda tutulmalıdır.⁶

Bu çalışmamızda de Quervain hastalığında tek portal endoskopik yardımcı birinci dorsal kompartman gevşetilmesinin sonuçlarını ve açık cerrahi yönetime üstünlüğünü sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

2018 ve 2020 yılları arasında aynı cerrah tarafından de Quervain hastalığı nedeniyle birinci ekstansör kompartmanın endoskopik ve açık gevşetilmesi uygulanan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Radyal stiloid üzerindeki ağrı, hassasiyet ve pozitif Finkelstein testi tanı kriterleri olarak kullanıldı. Tüm hastalara cerrahi öncesinde oral anti-inflamuar ilaçlar, splintleme ve steroid enjeksiyonu gibi konservatif yöntemlerden birisi uygulandı. En az 3 aylık konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalara cerrahi tedavi planlandı. Romatoid artrit gibi inflamuar tenosinovitli hastalar; kemik veya yumuşak doku travma öyküsü olanlar ve aynı tarafta eşlik eden donuk omuz, omuz sıkışma sendromu, medial, lateral epikondilit veya kübital, karpal tünel sendromu gibi fonksiyonel skorları etkileyebilecek ek hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı. De Quervain hastalığında endoskopik veya açık gevşetme endikasyonları farklı olmadığından dolayı ilk 13 hastaya açık, sonrasındaki 8 hastaya ise endoskopik gevşetme uygulandı. Toplam 17 kadın, 4 erkek hastanın ortalama yaşı 40 (25-62 yıl) idi. 16 hastada sağ, beşinde ise sol el bileği etkilenmişti. Hastaların cerrahi uygulanmadan önce semptomatik oldukları süre ortalama 4,5 ay (3-8 ay) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri				
Değişkenler	Gruplar	Endoskopik Grup (n=8)	Açık Grup (n=13)	P Değeri
	Yaş		43,13 (± 10,64)	38,15 (± 11,14)
Cinsiyet	Kadın	5	12	,198+
	Erkek	3	1	
Taraf	Sağ	7	9	,502+
	Sol	1	4	
Aktif El	Sağ	7	10	,344+
	Sol	1	3	
Şikayet Başlangıç Süresi (ay)		4 (± 1,19)	4,85 (± 1,57)	,323
+ Fisher Exact Test				

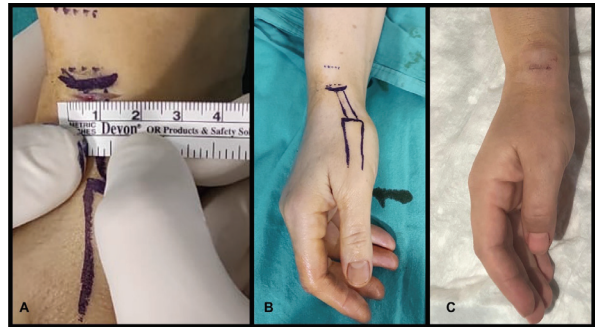
Fonksiyonel değerlendirme için tüm hastaların ameliyat öncesi ve sonrası 2. 6. ve 12. haftadaki takiplerinde VAS ve qDASH skorları, dijital dinamometre (Elektronik Baseline® Smedley El Dinamometresi) ile de kavrama güçleri kaydedildi. Ek olarak son kontrolde insizyon skarı değerlendirilmesi yapılarak boyutu ölçüldü ve hastalardan kozmetik açıdan 1 en kötü, 5 en iyi olacak şekilde skorlama yapmaları istenerek veriler kaydedildi. Çalışmamız retrospektif vaka kontrol çalışması olarak yerel üniversite etik kurulundan (İstinye Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3/2022.K-30) onay alındıktan sonra, Helsinki deklarasyonu ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. İstatistiksel analiz MacOs için 26. versiyon SPSS programı üzerinde yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak rapor edildi. Devamlı veriler ortalama(x) ± standart sapma (SS) ile belirtildi. Gruplarda sürekli değişkenler için normallik Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Değişkenlerin normal dağılım gösterdiği izlendi. Bu nedenle, çalışma grupları arasındaki değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız ve bağımlı örneklem t testi kullanıldı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Cerrahi Teknik

Cerrahiler sedasyon ve lokal anestezi, axiller sinir bloğu ya da larengeal maske ve pnömatik turnike altında uygulandı.

Açık cerrahiler 1. ekstansör kompartman üzerinden 3-4 cm uzunluğunda kompartmana dik olacak şekilde planlanan insizyonlarla uygulandı. Radial sinirin duyu dalı künt disseksiyon ile eksplore edilerek ekarte edildikten sonra birinci ekstansör kompartman mümkün olduğunca dorsoulnar taraftan tendon subluksasyonu önlemek amacıyla tamamen gevşetildi. Aberran kanal mevcut ise ayrıca gevşetildi. Başparmak hareketleri kontrol edilerek yeterli gevşetmenin sağlandığı teyit edildikten sonra turnike sonlandırılarak kanama kontrolü yapıldı ve subkutikuler dikiş ile kapama yapılarak pansuman ile işleme son verildi.

Endoskopik cerrahilerde insizyon birinci ekstansör kompartmanın en distalinde olacak şekilde 2 adet 8 mm genişliğinde ekartör yerleştirilebilecek kadar yaklaşık 1,5-2 cm olarak uzunluğunda yapıldı (Resim-1). Kompartmanın üzeri künt disseksiyon ile sıyrılarak 2.7 mm'lik endoskop sıvı kullanılmadan kuru olarak yerleştirildi. Kompartman mikromakas kullanılarak distalden proksimale doğru tamamen gevşetildikten sonra varsa aberran kanal için de aynı şekilde gevşetme uygulandı (Resim-2). Başparmak hareketleri kontrol edilerek gevşetmenin yeterli olduğu teyit edildikten sonra subkutikuler dikiş ile kapama yapılarak pansuman yapıldı ve işleme son verildi.



Resim-1: Endoskopik gevşetme uygulanan bir hastaya ait klinik görüntüler.

A. Ameliyat sonrası insizyon boyutu ölçümü, b. Ameliyat öncesi planlama ve portal yerini belirleme, c. Ameliyat sonrası 12. haftadaki skar görünümü



A. Gevşetme sırasında ekartör yerleşimi sonrası endoskopik giriş görüntüsü. B. Mikromakas ile ekstansör kompartmanın gevşetilmesi. C. Aberran kanal olan bir hastada iki ayrı kanalın dekompresyonu sonrası endoskopik görüntü.

Ameliyat sonrasında hastalara el bileği immobilize edilmeden erken pasif aktif rom egzersizleri başlanarak 2 hafta boyunca direnç egzersizleri yapılmaması önerildi.

SONUÇLAR

Ortalama ameliyat süresi endoskopik grupta $25 (\pm 5,46)$. Açık cerrahi grupta ise $17(\pm 3,88)$ dakikaydı. Tüm hastalarda ameliyat sonrası ortalama VAS ağrı ve qDASH skorlarında anlamlı azalma sağlandı (Tablo 2).

Tablo-2: Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası VAS ve qDASH skorlarındaki değişiklikler

Skorlar	Takip Süresi	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası (12. Hafta)	p Değeri*
VAS		6,10 ($\pm 1,30$)	0,48 ($\pm ,51$)	,000
qDASH		20,24 ($\pm 5,60$)	0,65 ($\pm 1,27$)	,000*

*Student t-test

Gruplar arası değerlendirmede, ağrı, fonksiyon ve güç değerlerinde ameliyat öncesi ve sonrası 6. ve 12. haftalarda anlamlı fark görülmedi ancak endoskopik grupta ikinci haftadaki VAS skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p=0,011$) (Tablo 3). Komplikasyonlara baktığında açık grupta 2 hastada radial sinir duyu dalında nöropraksi geliştiği ancak 12. haftada normale döndüğü görüldü. Tendon subluksasyonu hiçbir hastada gözlenmedi. Endoskopik grupta görüntüleme yetersizliği veya yeterli gevşetme sağlanamaması nedeniyle hiçbir hastada açık cerrahiye geçiş gerekmedi.

Tablo 3. Grupların ameliyat öncesi ve sonrasında VAS ve qDASH skorları

Değişkenler	Gruplar	Endoskopik Grup	Açık Grup	P Değeri
VAS	Pre	6,50 ($\pm 6,04$)	5,85 ($\pm 1,34$)	,263
	2.Hafta	1,75 ($\pm 6,04$)	2,85 ($\pm 1,06$)	,011*
	6.Hafta	0,75 ($\pm ,07$)	0,92 ($\pm ,64$)	,483
	12.Hafta	0,50 ($\pm ,53$)	0,46 ($\pm ,51$)	,874
qDASH Skoru	Pre	21,03 ($\pm 6,04$)	19,40 ($\pm 5,46$)	,547
	2.Hafta	10,53 ($\pm 5,15$)	11 ($\pm 4,33$)	,833
	6.Hafta	3,12 ($\pm 3,41$)	1,93 ($\pm 2,03$)	,391
	12.Hafta	0,86 ($\pm 1,19$)	0,52 ($\pm 1,35$)	,555
Kavrama Gücü	Pre	19,06 ($\pm 3,18$)	18,19 ($\pm 3,04$)	,546
	2.Hafta	19,81 ($\pm 3,37$)	18,58 ($\pm 3,33$)	,364
	6.Hafta	21,80 ($\pm 3,71$)	20,44 ($\pm 3,66$)	,427
	12.Hafta	22,79 ($\pm 3,88$)	21,37 ($\pm 3,83$)	,487
Skar Boyutu (mm)		22,88 ($\pm 6,37$)	37,38 ($\pm 5,44$)	,000*
Skar Memnuniyet Skoru		4,38 ($\pm ,74$)	3,23 ($\pm 1,16$)	,013*

*Bağımsız örneklem T-Testi

VAS: Visual Analog Scale

qDASH: Kol, Omuz ve El Sorunları Hızlı Anketi

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, de Quervain hastalığında birinci ekstansör kompartmanın tek portal endoskopik yardımcı gevşetmenin geleneksel yöntemlere göre üstünlüğünü değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız sonucunda, endoskop yardımcı gevşetmenin, daha önce literatürde bildirilen açık ve endoskopik yardımcı bildirimlerle karşılaştırıldığında, qDASH, VAS skorları, komplikasyon oranları ve estetik görünüm açısından benzer klinik sonuçlar ürettiği görülmüştür. Çalışmamızın en önemli çıkarımı ise endoskopik yöntem ile ameliyat sonrası erken dönemde az ağrı ile yara yeri izinin küçük olmasına bağlı daha fazla hasta memnu-

niyeti sağlandığını göstermesidir. EPB tendonu %27-%79 oranında birinci kompartmanda ayrı bir kanalda (Aberran kanal) bulunmaktadır.⁷ Mevcut hasta grubumuzda bu oranın %42 olduğu görüldü. Birçok yazar tarafından de Quervain cerrahisinde başarısız sonuçlar, ihmal edilen aberran kanal yerleşimli EPB tendonu ile ilişkilendirilmektedir.⁸ De Quervain hastalığında birinci ekstansör kompartmanın gevşetilmesi konservatif yöntemlerden fayda görmeyen hastalarda etkili bir prosedür olarak kabul edilmektedir.⁹ Bununla birlikte, geleneksel gevşetme yerine endoskopik yaklaşımı düşünmek için bazı nedenler vardır. Bunlardan bazıları daha önce bildirilen çalışmalarda gevşetme sahasında tendon adezyonları, skar kontraktürüne bağlı radial sinir duyu dalının nöropraksisi, ağrılı skar dokusu, tendon sublüksasyonu ve nöromadır.¹⁰ Poublon ve arkadaşları radial sinirin yüzeysel dalının seyir trasesiyle ilgili birçok varyasyon olduğunu ve tam olarak güvenli bir alanın olmadığını bildirmişlerdir.¹¹ Endoskopik yaklaşım sayesinde insizyonun, aşırı duyarlı bu bölgenin dışında kalması sağlanmaktadır.

Geleneksel teknikle, ekstansör retinakulum orta hat boyunca açılır. Bu teknik bu nedenle bazen tendonun volar sublüksasyonuna neden olabilmektedir.¹² Ekstansör retinakulumun dorsoulnar taraftan kesilmesi veya gevşetme sonrası kompartmanın rekonstrüksiyonu tendonların palmar sublüksasyonunu önleyebilir. Bizim serimizde hem endoskopik hem de açık cerrahide birinci ekstansör kompartman dorsoulnar taraftan kesildi ve hiçbir hastada sublüksasyon gelişmedi.

Literatüre baktığımızda endoskopik yardımcı gevşetmelerle ilgili sınırlı sayıda yayın olduğu görülmektedir. İlk çalışma Slade ve Merrell tarafından 2007'de bildirilmiştir.¹³ Tekniklerini radial stiloidin 2-3 cm distali ve 3-4 cm proksimalinden 2 ayrı portal üzerinden tanımlamışlardır ve 45 hastadan oluşan serilerinde skar hassasiyeti, sinir nöropraksisi, sublüksasyon ve enfeksiyon hiçbir olguda gelişmemiştir. İkinci çalışma ise 2011 yılında Kang tarafından bildirilmiştir.¹⁴ Onlar da iki portal tekniğini kul-

lanmış, farklı olarak sonuçlarını açık grup ile karşılaştırmışlardır. Endoskopik grupta daha nispeten daha uzun ameliyat süresi saptanmıştır ancak radial sinir duyu dalı hasarı ise açık cerrahi grubundaki beş hastada gelişmiştir. Bu bağlamda endoskopik yardımcı tekniğin daha güvenilir olduğunu ortaya koymuşlardır. Yakın dönemde Gu tarafından yapılan başka bir çalışmada iki portal tekniğinin 7 yıllık takip sonuçları bildirilmiş ve uzun dönemde de açık cerrahi yöntemden farkı olmadığını göstermişlerdir.¹⁵

Çalışmanın en önemli limitasyonu retrospektif olması ve çalışma gruplarındaki hasta sayılarının nispeten az olmasıdır. Bunun nedeni olarak tek cerrah tarafından yapılan cerrahilerin değerlendirilmiş olması ve endoskopik cerrahinin yeni bir teknik olması gösterilebilir. İleride her iki yöntemi karşılaştıracak prospektif tasarlanmış geniş hasta grubundaki çalışmalara gereksinim vardır.

Quervain hastalığında endoskopik gevşetme tekniğiyle, erken dönemde açık cerrahiye göre daha hızlı iyileşme, daha az komplikasyon ve ameliyat sonrası ağrı, aynı zamanda kozmetik açıdan da daha iyi sonuçlar sağlanabilmektedir.

Etik Kurul Onayı, İstinye Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (3/2022.K-30, 06.04.2022) alınmıştır.

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

Kaynaklar

1. Ilyas AM, Ilyas A, Ast M, Schaffer AA, Thoder J. De quervain tenosynoviitis of the wrist. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15(12):757-764. doi:10.5435/00124635-200712000-00009
2. Naqui Z, Trail IA. Tendinopathy at the Wrist. In: Trail IA, Fleming ANM, eds. *Disorders of the Hand: Volume 3: Inflammation, Arthritis and Contractures*. Springer; 2015:3-16. doi:10.1007/978-1-4471-6557-6_1
3. Finkelstein H. Stenosing tendovaginitis at the radial styloid process. *JBJS*. 1930;12(3):509-540.
4. Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Åstrom M. Histopathology of common tendinopathies. *Sports medicine*. 1999;27(6):393-408.
5. Blood TD, Morrell NT, Weiss APC. Tenosynovitis of the hand and wrist: a critical analysis review. *JBJS reviews*. 2016;4(3):e7.
6. Ozdemir O, Coskunol E, Ozalp T. Pathologic anatomy and surgical treatment of De Quervain's stenosing tenosynovitis. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2000;34(1):71-76.
7. Lee HJ, Kim PT, Aminata IW, Hong HP, Yoon JB, Jeon IH. Surgical release of the first extensor compartment for refractory de Quervain's tenosynovitis: surgical findings and functional evaluation using DASH scores. *Clin Orthop Surg*. 2014;6(4):405-409. doi:10.4055/cios.2014.6.4.405
8. Alexander RD, Catalano LW, Barron OA, Glickel SZ. The extensor pollicis brevis entrapment test in the treatment of de Quervain's disease. *The journal of hand surgery*. 2002;27(5):813-816.
9. Scheller A, Schuh R, Hönlle W, Schuh A. Long-term results of surgical release of de Quervain's stenosing tenosynovitis. *International orthopaedics*. 2009;33(5):1301-1303.
10. Arons MS. de Quervain's release in working women: a report of failures, complications, and associated diagnoses. *The Journal of hand surgery*. 1987;12(4):540-544.
11. Poublon AR, Kleinrensink GJ, Kerver AL, Coert JH, Walbeehm ET. Optimal surgical approach for the treatment of Quervains disease: A surgical-anatomical study. *World journal of orthopedics*. 2018;9(2):7.
12. Kang HJ, Koh IH, Jang JW, Choi YR. Endoscopic versus open release in patients with de Quervain's tenosynovitis: a randomised trial. *Bone Joint J*. 2013;95-B(7):947-951. doi:10.1302/0301-620X.95B7.31486
13. Slade 3rd MG, Merrell G. Endoscopic de Quervain release. *Capo JP, Tan V Atlas of Minimally Invasive Hand & Wrist Surgery Informa Health Care*. Published online 2008:317-319.
14. Kang HJ, Hahn SB, Kim SH, Choi YR. Does endoscopic release of the first extensor compartment have benefits over open release in de Quervain's disease? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(10):1306-1311. doi:10.1016/j.bjps.2011.05.015
15. Gu X hui, Hong Z ping, Chen X ji, et al. Tendoscopic versus open release for de Quervain's disease: earlier recovery with 7.21 year follow-up. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):357. doi:10.1186/s13018-019-1393-5

Çocuklarda Diffüz İntrensek Pontin Gliomu: Tek Merkez Deneyimi

Diffuse Intrinsic Pontine Glioma in Children: A Single Center Experience

İbrahim Kartal¹, Ayhan Dağdemir¹, Oğuz Salih Dinçer¹, Şükriye Bilge Gürsel²,
Meltem Ceyhan Bilgici³

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı. Samsun, Türkiye

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Samsun, Türkiye

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı. Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

İbrahim Kartal

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı. OMÜ Kurupelit Kampüsü. Tıp Fakültesi. 55200 Atakum, Samsun

T: +90 312 1919/3736

E-mail : ibrahim_kartal28@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.04.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 08.09.2022

Orcid :

İbrahim Kartal <https://orcid.org/0000-0002-2772-9956>

Ayhan Dağdemir <https://orcid.org/0000-0002-9707-9477>

Oğuz Salih Dinçer <https://orcid.org/0000-0003-0407-5635>

Şükriye Bilge Gürsel <https://orcid.org/0000-0002-3109-7146>

Meltem Ceyhan Bilgici <https://orcid.org/0000-0002-0133-0234>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):474-481) DOI: 10.31832/smj.1109168

Öz

Amaç Bu çalışmanın amacı, diffüz intrinsek pontin gliomu (DIPG) tanısı alan ve tedavi edilen hastalarımızın klinik bulguları ile tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Yöntem ve Gereçler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde, 2000 ile 2016 yılları arasında DIPG tanısı konan çocukların klinik verilerini geriye dönük olarak analiz ettik. Tanımlayıcı istatistikler ve sağkalm analizleri yapıldı.

Bulgular Çalışmaya 21 çocuk dahil edildi; 13'ü erkek, 8'i kız olan hastaların ortanca tanı yaşı 9,4 yıl (2,9-15,7 yıl) idi. Tüm hastalar radyoterapi ve kemoterapi alırken 2010 yılından itibaren nimotuzumab ve vinorelbine tedavisi de uygulandı (6 hasta). Ortanca sağkalm süresi 15,8 ay (6-262 ay) idi; genel sağkalm oranları 1. yıl, 18. ay, 24. ay ve 5. yılda sırasıyla %81, %33,3, %23,8 ve %9,5 olarak hesaplandı. Nimotuzumab alanların 2 yıllık sağkalmı %33,3 iken almayanların %20 idi (p: 0,780). Ortanca sağkalm süreleri Nimotuzumab alanlarda 17,9 ay (5,8-85,1 ay) almayanlarda ise 15,8 ay (9,3-262,1 ay) idi (p: 0,808).

Sonuç Beyin sapı gliomlarında halen yaşam oranları düşüktür ve radyoterapi asıl ve etkin tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, moleküler genetiğinin daha iyi anlaşılması, umut verici prelinik modeller ve kan beyin bariyerini aşan yeni tekniklerin sağkalm üzerine olumlu katkısı beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler Diffüz intrinsek pontin gliomu; Nimotuzumab; Radyoterapi; Prognoz.

Abstract

Introduction The aim of this study is to evaluate the clinical findings and treatment outcomes of our patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG).

Materials and Methods We retrospectively analyzed the clinical data of children with DIPG at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Children's Hospital between 2000 and 2016. Descriptive statistics and survival analyses were used to evaluate data.

Results Twenty one children were included in the study; the median age of diagnosis was 9.4 years (2.9-15.7 years) and 13 were boys and 8 were girls. While all patients received radiotherapy and chemotherapy, nimotuzumab and vinorelbine treatment were also given since 2010 (6 patients). The median survival time was 15.8 months (6-262 months); survival rates were 81%, 33.3%, 23.8% and 9.5% at the 1st year, 18th month, 24th month and 5th year, respectively. The 2-year survival rate for those who received nimotuzumab was 33.3%, while it was 20% for those who did not (p: 0.780). The median survival was 17.9 months (5.8-85.1 months) in those who received nimotuzumab and 15.8 months (9.3-262.1 months) in those who did not (p: 0.808).

Conclusion Survival rates are still low in brain stem gliomas and radiotherapy remains the main and effective treatment option. However, a better understanding of its molecular genetics, promising preclinical models, and new techniques that cross the blood-brain barrier are expected to contribute positively to survival.

Keywords Diffuse intrinsic pontine glioma; Nimotuzumab; Radiotherapy; Prognosis.

GİRİŞ

Beyin tümörleri çocukluk çağında sık görülen kanserlerdendir ve tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %20-25'ini oluşturur.¹ Beyin tümörlerinin %15'i beyin sapını etkilese de bu olguların %80'ine diffüz intrensek pontin gliomu (DIPG) tanısı konur.²

Pons tümörlerinin çoğu, genellikle yüksek dereceli, lokal olarak infiltratif olan ve kötü prognoza sahip olan diffüz intrensek beyin sapı gliomlarıdır³ ve ortalama sağkalım yaklaşık 11 aydır.^{4,5}

Diffüz intrensek pontin gliomu olan bir hastanın yönetimi; cerrahi, radyasyon tedavisi, kemoterapi ve peritümöröl ödemin kontrolünü içerir. Yaygın beyin sapı gliomu tanısı olan çocuklarda cerrahi genellikle önerilmez.⁶ Radyoterapinin hastalığın ilerlemesini geciktirmede yararlı olduğu kanıtlanmıştır, ancak çoğu durumda etkileri yalnızca geçicidir.⁷ Kemoterapinin DIPG olan çocukların tedavisinde etkisiz olduğu bildirilmektedir.^{8,9} Hedefe yönelik tedaviler, epigenetik tedavi ve immünoterapi çalışmaları devam etmektedir.¹⁰

2000-2016 yılları arasında kurumumuzda tedavi edilen DIPG'li 21 pediatrik hastayı rapor ediyoruz. Bu çalışmanın amacı, DIPG tanısı alan ve tedavi edilen hastalarımızın klinik bulguları ile tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastalar

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde, 2000 ile 2016 yılları arasında DIPG tanısı alan hastaların dosyaları geriye yönelik olarak incelendi. Hastaların dosyalarından, yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, fizik muayene bulguları, tedavi yaklaşımları, hastaların izlem sonuçları ve izlem süreleri kaydedildi.

Tedavi

Cerrahi girişim, ventriküloperitoneal şant ihtiyacı olanlara ve beyin cerrahlarının hasta için klinik fayda sağlaya-

bileceğine inandıkları ekzofitik hastalara yapıldı. Tedaviye genellikle tümöre toplam 54-60 Gray (Gy) dozda altı hafta süreyle (1,8 Gy günlük fraksiyonlar) radyoterapi ile devam edildi. Radyoterapi sırasında haftalık intravenöz vinkristin (1,5 mg/m²), ardından radyoterapinin bitiminden 4 hafta sonra başlayarak kemoterapi uygulandı. 2010 yılından itibaren ise radyoterapi sonrası nimotuzumab ve Vinorelbine tedavisi uygulandı. Progrese olan hastalara konvansiyonel kemoterapi verildi.

Yanıt değerlendirilmesi

Yanıt radyoterapiden 2 ay sonra, T2 ağırlıklı ve/veya FLAIR dizilerinde en büyük iki boyutlu tümör ölçümleri kullanılarak Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramalarında belirlendi. Kısmi remisyon, tedavi öncesi en büyük kesitsel tümör alanının boyutunda en az %25'lik bir azalma varsa tanımlandı; tümör boyutunda \geq %25'lik bir artış varsa ilerleyici hastalık, eğer tümör boyutunda %25'ten daha az bir artış veya azalma varsa stabil hastalık, tümör kayboldu ise tam remisyon olarak değerlendirildi.¹¹

İstatistik

Çalışma verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kesitsel tipte tanımlayıcı analizlerinin gösteriminde sayısal parametreler için ortalama ve minimum-maksimum değerleri, kategorik parametreler için ise sıklık ve yüzde gösterimleri kullanılmıştır. Analizler için IBM SPSS ver. 22 yazılımı kullanıldı. Genel sağkalım (GS), Kaplan Meier yöntemi ile hesaplandı ve tanıdan ölüme kadar herhangi bir nedenden dolayı hayatta kalma süresi olarak tanımlandı.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onamı alınmıştır (14/04/2022, OMUKAEK No: 2022/183) ve Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygundur.

BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde 21 hastaya DIPG tanısı konuldu. Hastaların 13'ü

erkek, 8'i kız hasta idi. Ortanca tanı yaşı 9,4 yıl (2,9-15,7 yıl) idi. Hastaların klinik özellikleri, tedavisi, yanıtları ve sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Üç hastaya manyetik rezonans spektroskopisi çekildi. Kolin-N-asetilaspartat (Cho:NAA) oranlarına bakıldı. Cho:NAA oranları 1 numaralı hasta için 3,06, 20 numaralı hasta için 14,30, 21 numaralı hasta için 0,96 olarak raporlandı. Bu hastaların GS'leri sırasıyla 2,1 yıl, 1,8 yıl ve 7 yıl idi.

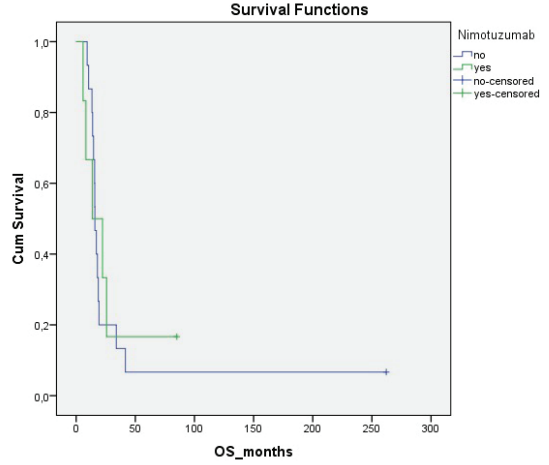
Cerrahi müdahale

Biyopsi 4 vakada yapıldı; 16 numaralı hastada tanı anında (Fibriler astrositom, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) grade 2) (2005 yılı) ve 15(2005 yılı),17(2006 yılı) ve 18(2006 yılı) numaralı hastalarda tanı anında (Anaplastik astrositom, WHO grade 3) patolojik tanı elde edildi. Takibi sırasında 5 hastada hidrosefali ameliyatı gerekti (hasta 2,5,8,12,20'de ventriküloperitoneal (V-P) şant).

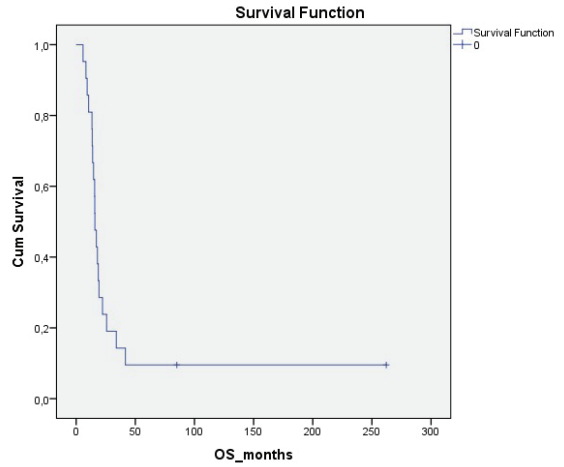
21 hastadan 2'sinde (% 10)hastalık progresyonu görüldü; ikisinde (% 10) tam remisyon vardı. Dokuz hastada (% 42) stabil hastalık vardı. Sekiz hastada (% 38) kısmi remisyon elde edildi.

13 hasta Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği/ Primitif nöroektodermal tümör (SIOP/PNET) tedavi protokolü, 2 hasta sadece Temozolomid (TMZ), 3 hasta salvage kemo-terapi (ICE, PEIV), 6 hastaya Nimotuzumab ile vinorelbine verildi. İki hasta kemoterapi almadı. Nimotuzumab alan hastaların 2 yıllık genel sağkalımı % 33,3±19,2, almayan hastalarda % 20±10,3 idi (p: 0,780) (şekil 1). Median sağkalım Nimotuzumab alanlarda 17,9 ay (5,8-85,1 ay) almayanlarda 15,8 ay(9,3-262,1 ay) idi (p: 0,808).

Genel sağ kalım 1. yılda % 81±8,6, 18 ayda % 33,3±10,3, 24 ayda %23,8±9,3 ve 5. yılda % 9,5±6,4 olarak belirlendi. Medyan GS 15,8 ay (6-262 ay) idi (Şekil 2).



Şekil 1. Nimotuzumab tedavisi alan ile almayan hastaların genel sağ kalımının karşılaştırılması



Şekil 2. Hastaların genel sağkalımı

Tablo 1. Diffüz İntrinsik Pontin Gliomu Hastalarının Klinik Özellikleri, Tedavi ve Sonuçları

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (yıl)	Tanı anındaki belirtiler	Cerrahi	Histopatoloji	RT(Cy) Doz	Kemoterapi	Diğer tedavi	Tedavi sonrası değerlendirme	Progresyon	Ölü/Sağ	Genel sağkalım (yıl)
1	Erkek	2,9	Dengesiz yürüme	Hayır	-	54	SIOP/PNET	Nimotuzumab	KR	Evet	Ölü	2,1
2	Erkek	6,8	Çift görme	Hayır	-	54	SIOP/PNET	Nimotuzumab	KR	Evet	Ölü	1,1
3	Erkek	5,5	Dengesiz yürüme	Hayır	-	54	SIOP/PNET	-	KR	Evet	Ölü	1,3
4	Erkek	13,1	Şaşılık	Hayır	-	56	SIOP/PNET	-	SH	Evet	Ölü	1,2
5	Kadın	4,3	Şaşılık, Hemiparezi	Hayır	-	56	SIOP/PNET	-	KR	Evet	Ölü	0,9
6	Erkek	11,4	Şaşılık, Dengesiz yürüme	Hayır	-	56	SIOP/PNET	-	SH	Evet	Ölü	1,6
7	Kadın	9,4	Şaşılık	Hayır	-	56	TMZ	-	KR	Evet	Ölü	3,4
8	Kadın	8,6	Dengesiz yürüme, dizartri	Hayır	-	54	SIOP/PNET	Nimotuzumab	SH	Evet	Ölü	0,7
9	Erkek	12,8	Dengesiz yürüme	Hayır	-	54	PEIV	Nimotuzumab	İH	Evet	Ölü	0,5
10	Kadın	7,2	Çift görme	Hayır	-	54	TMZ	-	İH	Evet	Ölü	1,5
11	Kadın	6,1	Şaşılık, baş ağrısı, ataksi	Hayır	-	54	-	-	SH	Evet	Ölü	1,1
12	Erkek	9,6	Çift görme, dismetri	Hayır	-	56	PEIV	-	SH	Evet	Ölü	2,8
13	Erkek	11,7	Dengesiz yürüme, dizartri	Hayır	-	56	SIOP/PNET	-	SH	Evet	Ölü	1,4
14	Erkek	15,7	Dengesiz yürüme, fasiyal paralizisi	Hayır	-	60	-	-	TR	Hayır	Sağ	21,5
15	Erkek	15,7	Şaşılık , ataksi	Evet	Anaplastik astrositom, WHO grade 3	59	SIOP/PNET	-	KR	Evet	Ölü	1,5
16	Kadın	12,0	Dizartri, hemiparezi	Evet	Fibriller astrositom, WHO grade 2	56	SIOP/PNET	-	SH	Evet	Ölü	1,3
17	Erkek	3,2	Şaşılık, hemiparezi	Evet	Anaplastik astrositom, WHO grade 3	54	SIOP/PNET	-	KR	Evet	Ölü	1,3
18	Kadın	4,9	Hemiparezi	Evet	Anaplastik astrositom, WHO grade 3	54	SIOP/PNET	-	KR	Evet	Ölü	1,1
19	Erkek	9,5	Şaşılık, dizartri, ataksi	Hayır	-	56	SIOP/PNET	-	SH	Evet	Ölü	0,8
20	Kadın	11,8	Disdiadokinezi, kusma	Hayır	-	54	ICE	Nimotuzumab	SH	Evet	Ölü	1,8
21	Erkek	5,7	Dengesiz yürüme, dizartri	Hayır	-	54	-	Nimotuzumab	TR	Hayır	Sağ	7,0

Kısaltmalar: İH: İlerleyici Hastalık, SH: Stabil Hastalık, KR: Kısmi Remisyon, TR: Tam Remisyon, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, RT: Radyoterapi, SIOP/PNET : Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği/ Primitif norektodermal tümör, TMZ: Temozolomid, PEIV: Sisplatin,Etoposid, İfosfamid, Vinkristin, ICE: İfosfamid, Karboplatin, Etoposid.

TARTIŞMA

Beyin tümörlerinin %15'i beyin sapını etkilese de bu vakaların %80'i DIPG olarak teşhis edilir.² Pons tümörlerinin çoğu, genellikle yüksek dereceli, lokal infiltratif olan ve tek tip olarak kötü prognoza sahip olan diffüz intrensek beyin sapı gliomalarıdır.³ Histolojik olarak, bu tümörler anaplastik astrositomlar (derece III) veya glioblastomlar (GBM) (derece IV) gibi yüksek dereceli kötü prognoza sahiptir.¹² Çok az vaka WHO derece II'dir, ancak yüksek dereceli vakalara benzer şekilde davranırlar.¹³ Fokal, kistik ve dorsal ekzofitik lezyonların yanı sıra servikomedüller bileşkeyi ve tektumu tutan ponsa ait olmayan tümörlerin çoğu, çoğunlukla 1. derece pilositik astrositomlar olmak üzere düşük dereceli astrositomlardır.¹⁴ Dünya Sağlık Örgütü 2016 beyin tümörleri sınıflandırmasına göre, histon H3'te (3.1 veya 3.3) K27M mutasyonu olan ve orta hat lokasyonunda diffüz büyüme paterni olan pediatrik gliomalara diffüz orta hat gliomu, H3 K27M mutanı denir; Bu tanımlama, K27M mutasyonunu taşıyan DIPG vakaları için de geçerlidir.¹² WHO sınıflandırmasına göre, H3 K27M mutant orta hat gliomları, düşük dereceli bir glioma histolojik görünümüne sahip olsalar bile, lokal infiltrasyon ve kötü prognoz ile ilişkili, tanımı gereği WHO derece IV olan yüksek dereceli gliomlardır.^{12,15} Hastalarımızdan 4 tanesine biyopsi yapılabildi. 3 hastamız anaplastik astrositom (derece III), 1 hastamız fibriler astrositom (WHO derece 2) tanısı aldı. Hastalarımıza moleküler genetik çalışma yapılamadı.

Diffüz intrensek pontin gliomu olan hastalar, lezyonun anatomik lokalizasyonunu yansıtan çok çeşitli nörolojik semptomlarla başvurabilirler. Bu nedenle, hastaların %50'den fazlasında kraniyal sinir felçleri (yüz asimetrisi ve diplopi), üst motor sinir belirtileri (hiperrefleksi, Babinski) ve serebellar belirtiler (ataksi, dismetri) mevcuttur.^{3,16} Tanı anında hastaların %10'undan daha azında kafa içi basıncı yükselmiş obstrüktif hidrosefali gözlenirken, bu durum genellikle hastalıklarının son aşamasına ulaşan hastalarda görülür.¹⁷ Bizim hastalarımızda da kraniyal sinir felçleri ve serebellar belirtiler ön planda idi. 5 hastamıza takibi esnasında hidrosefali gelişti.

Diffüz intrensek pontin gliomu tanısı, klinik ve nörogörüntüleme bulgularına dayalı olarak konur. Manyetik rezonans görüntüleme tanı için tercih edilen görüntüleme yöntemidir.¹⁴ Bu tümörlerin infiltratif doğası nedeniyle, DIPG'ler, T2 ağırlıklı görüntülerde, genellikle kontrast artışı olmaksızın hiperintensite, T1 de sınırları belirsiz hipointensite gösterir.^{3,18} Hastalarımızdan 4 hastaya biyopsi yapılmıştır. Diğer hastaların tanısı klinik ve radyolojik olarak konulmuştur. MRG diffüz intrensek pontin gliomaların standart değerlendirme yöntemi haline gelmişken, bu lezyonların heterojen sinyal özellikleri ve gözlemciler arası değişkenlik seri değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.¹⁹ Kolin-N-asetilaspargat (Cho:NAA) oranlarının tahmin edildiği manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), tanıyı desteklemek için kullanılabilir ve prognostik bilgi sağlayabilecek başka bir noninvaziv yöntemdir.^{20,21} Bir seride, maksimum Cho:NAA oranı 4,5'ten büyük olan çocukların medyan sağkalımları 22 haftalık ve 13 hastanın tümü 63 haftada öldü. Buna karşılık, Cho:NAA oranı $\leq 4,5$ olan hastaların öngörülen sağkalımları, 63 haftada % 50 olmak üzere önemli ölçüde daha iyiydi.²² Üç hastamıza çekilen MR spektroskopide: Cho:NAA oranı 3,06 olan hastamızın genel sağkalımı 2,1 yıl, 14,30 olan hastanın GS 1,8 yıl idi. Cho:NAA oranı 0,96 olarak olan hasta 7 yıldır yaşıyor ve takibi devam ediyor. Mevcut çalışmalar MR spektroskopisi ile hastalık ilerleyişinin değerlendirmesi için daha kapsamlı bir araştırma ihtiyacı olduğunu göstermektedir.

Diffüz intrensek pontin gliomu için tedavi seçenekleri, cerrahi rezeksiyon şansı DIPG'lerin konumu nedeni ile sınırlıdır. Cerrahi yaklaşımın tehlikeleri ve beyin sapı lezyonlarının nadirliği göz önüne alındığında, özellikle bazı klasik klinik ve/veya görüntüleme özelliklerinden yoksun lezyonlar için tedaviye başlamadan önce oldukça uzmanlaşmış ve özel bir beyin cerrahisi ekibine sevk edilmelidir.²³ Tedavi sırasında, DIPG tanısı konan hastaların %10'undan azında hidrosefali gelişir ve üçüncü bir ventrikülostomi veya ventriküler şant gerekir.²⁴ 5 hastamıza takibi esnasında hidrosefali nedeni ile V-P şant cerrahisi uygulandı.

Tek başına 54-59 Gy'lik bir dozda standart fraksiyone radyasyon en önemli tedavi seçeneğidir.²⁵ Radyasyon tedavisi, diffüz intrensek pontin gliomların klinik seyrini değiştirdiği görülen tek tedavidir. Doz yükseltme, değiştirilmiş fraksiyonasyon ve radyosensitizasyon üzerine yapılan çok sayıda denemeye rağmen, bu modülasyonların hiçbirinin geleneksel olarak verilen radyasyon tedavisinden daha etkili olduğu kanıtlanmamıştır.²⁶ Radyasyon tedavisi tedavi alanları tipik olarak tümör hacmi artı 1 ila 2 cm bitişik beyin sapı dokusu ile sınırlıdır. Standart tedavi dozu, haftada beş gün verilen günlük 1,8 Gy olup, toplam doz 54 ile 59,4 Gy arasındadır. Şiddetli semptomları olan hastalarda radyasyon tedavisinin acil olarak başlatılması gerekebilir.²⁶ Ayrıca, monoterapi ve kombinasyon kemoterapileri de dahil olmak üzere birçok tedavi rejimi şimdiye kadar önemli bir fayda sağlamamıştır.²⁷⁻²⁹ Gilbertson ve ark. DIPG'lerin 28 örneğinde (18 cerrahi biyopsi ve 10 ölüm sonrası örnek) Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR/ERBB1) amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonunu belirlediler ve daha yüksek tümör derecelerinde ERBB1 ekspresyonunda önemli bir artış gözlemlediler.³⁰ Ballester ve ark., postmortem DIPG numunelerinin 16'sında (%66) EGFR aşırı ekspresyonu bildirdi ve bunun vakaların büyük bir yüzdesinde potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini öne sürdü.³¹ Ancak diğer yandan, daha geniş seriler, EGFR mutasyonu/amplifikasyonunun pediatrik DIPG/Yüksek Dereceli Gliom'da nadir görülen bir olay olduğunu göstermiştir.³²

Nimotuzumab, glioma hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir EGFR inhibitörü olarak işlev gören bir monoklonal antikordur. Nimotuzumab, birçok ülkede skuamöz hücreli karsinom ve nazofaringeal kanserin yanı sıra pediatrik gliomalar için bir tedavi olarak onaylanmıştır.³³ Massimino ve arkadaşları, çalışmalarında, nimotuzumab ve vinorelbine alan yeni teşhis edilmiş yaygın intrensek pontin gliomalı hastada medyan GS 15 ay olarak rapor ettiler.³⁴ Kebudi ve arkadaşlarının 2018'deki çalışmasının medyan GS'si, radyasyon, temozolomid ve nimotuzumab kombinasyonu alan yeni teşhis edilen grupta 11 ay ve temozolomid+ni-

motuzumab, karboplatin+nimotuzumab veya vinorelbine+nimotuzumab alan ilerleyici hastalık grubunda 12 ay olmuştur.³⁵ Radyasyon ve nimotuzumab alan ilerleyici hastalık DIPG için Bartels ve arkadaşlarının sonucu; medyan GS 3,2 aydı.³⁶ Fleischhack ve arkadaşları, radyasyon ve nimotuzumab alan yeni teşhis edilen DIPG için medyan GS 9,4 ay bildirdi.³⁷ Bizim çalışmamızda; median sağkalım Nimotuzumab alanlarda 17,9 ay (5,8-85,1 ay) almayanlarda 15,8 ay (9,3-262,1 ay) idi. Örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeni ile genel bir yargıya varmamız mümkün olamamıştır. Bu konuda çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. İmmünoterapi alanındaki son gelişmeler, anti-GD2 kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücresi tedavisi için potansiyel bir rol belirlemiştir ve çalışmalar sürmektedir.³⁸ Bu sınırlı tedavi seçenekleri, yeni terapötik yaklaşımlara olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Diffüz intrensek pontin gliomunun prognozu, etkili tedavilerin yokluğu nedeniyle kötüdür. Bu tümör, çocukluk çağını etkileyen beyin tümörleri arasında başlıca ölüm nedenidir. Çoğu hasta yedi yaşından önce teşhis edilir. Tanıdan sonra medyan sağkalım genellikle dokuz aydır. Sadece %10'u iki yıldan fazla yaşar.³⁹

Daha uzun sağkalım ile ilişkili özellikler arasında daha genç yaş, semptomların gecikmesi ve tanınal manyetik rezonans görüntüleme halka geliştirmesinin olmaması yer alır.^{40,41} Yaş < 3 veya > 10 yıl, daha uzun semptom latansı, kranial sinir felci olmaması ve tanı anında sistemik tedavi, uzun süreli sağkalımın belirleyicileri olarak bildirilmektedir.⁴ Radyolojik görüntüleme, tümör nekrozu ve halka geliştirme, tek değişkenli analizde kısa süreli sağkalım ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir.⁴² Takibimizde olan iki hasta uzun süredir yaşamaktadır. Yedi yıldır yaşayan 21 numaralı hastanın tanı yaşı 5,7 yıl idi. Hastanın tanı anında kranial sinir tutulumu yok ve MR incelemesinde tümörde kontrastlanma yoktu. Tanı anında RT ile birlikte sistemik tedavi başlandı. Yirmi bir yıldır yaşayan diğer hastamızın tanı yaşı 15,7 yıl idi. Hastanın fasiyal paralizisi mevcuttu, MR incelemesinde belirgin kontrast tutulumu yoktu. Has-

ta sadece radyoterapi aldı. Uzun süreli yaşam olan hastalarımızın bazı özellikleri daha uzun süreli yaşam ile ilgili çalışmalarda ilişkilendirilmiş bulgularla uyumlu idi.

Bu çalışmanın, küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip tek bir kurumsal retrospektif inceleme olmasıyla ilgili çeşitli sınırlamaları vardır. Sınırlı hasta sayısının yanı sıra görünümler yöntemlerinin standart olmaması, hastaların büyük çoğunluğundan biyopsi dolayısıyla genetik çalışmaların yapılamamış olması çalışmamızın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

Beyin sapı gliomlarında halen yaşam oranları düşüktür ve radyoterapi asıl ve etkin tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, moleküler genetiğinin daha iyi anlaşılması, umut verici prelinik modeller ve kan beyin bariyerini aşan yeni tekniklerin sağkalım üzerine olumlu katkısı beklenmektedir.

Yazar Çıkar ilişkisi:

Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onamı alındı (14/04/2022, OMUKAEK No: 2022/183).

Yardımcı araştırmacıların çalışma ve bilimsel bir makaleye dönüştürme esnasında planlanan katkıları

Fikir/kavram Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturma

:İK, AD

Tasarım

Sonuçlara ulaşmak için planlama metodolojisi: İK, AD.

Kontrol/denetim

Organize etme, ilerlemenin gidişatını denetleme ve araştırma/çalışma sorumluluğunu alma: İK, AD.

Veri toplama ve/veya işleme

Hasta takibinde sorumluluk alma, ilgili biyolojik materyallerin toplanması, veri yönetimi ve raporlanması: İK, AD, OSD.

Analiz ve/veya yorumlama

Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılmasında sorumluluk alma: İK, AD

Literatür taraması

İK, AD, OSD, ŞBG, MCB.

Makalenin Yazılması

Çalışmanın tamamının veya önemli bölümlerinin yazılmasında sorumluluk almak: İK

Eleştirel inceleme

Yazıyı göndermeden önce yazım ve dil bilgisi dışında bilimsel olarak gözden geçirme: İK, AD, OSD, ŞBG, MCB.

Referanslar

İK, AD, OSD, ŞBG, MCB.

Materyaller

İK, AD, OSD, ŞBG, MCB.

Kaynaklar

- Hassan H, Pinches A, Picton SV, Phillips RS. Survival rates and prognostic predictors of high grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neuro-oncology*. 2017;135(1):13-20.
- Saratsis AM, Kambhampati M, Snyder K, Yadavilli S, Devaney JM, Harmon B, et al. Comparative multidimensional molecular analyses of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma reveals distinct molecular subtypes. *Acta Neuropathol*. 2014;127(6):881-95. *Epub* 2013/12/04. doi: 10.1007/s00401-013-1218-2. *PubMed PMID*: 24297113; *PubMed Central PMCID*: PMC4028366.
- Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, Wharam MD, Williams JA, Weingart JD, et al. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. *Cancer*. 2000;89(7):1569-76. *Epub* 2000/10/03. doi: 10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1569::aid-cnrcr22>3.0.co;2-0. *PubMed PMID*: 11013373.
- Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, Baugh J, Chaney B, Hoffmann M, et al. Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1963-72. *Epub* 2018/05/11. doi: 10.1200/jco.2017.75.9308. *PubMed PMID*: 29746225; *PubMed Central PMCID*: PMC6075859.
- Massimino M, Spreafico F, Biassoni V, Simonetti F, Riva D, Trecate G, et al. Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *Journal of Neuro-Oncology*. 2008;87(3):355-61. doi: 10.1007/s11060-008-9525-5.
- Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*. 1993;33(6):1026-9; discussion 9-30. *Epub* 1993/12/01. doi: 10.1227/00006123-199312000-00010. *PubMed PMID*: 8133987.
- Freeman CR, Suissa S. Brain stem tumors in children: results of a survey of 62 patients treated with radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1986;12(10):1823-8.
- Korones DN, Fisher PG, Kretschmar C, Zhou T, Chen Z, Kepner J, et al. Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):227-30. *Epub* 2007/02/06. doi: 10.1002/pbc.21154. *PubMed PMID*: 17278121.
- Massimino M, Spreafico F, Biassoni V, Simonetti F, Riva D, Trecate G, et al. Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *J Neurooncol*. 2008;87(3):355-61. *Epub* 2008/01/25. doi: 10.1007/s11060-008-9525-5. *PubMed PMID*: 18217208.
- Srikanthan D, Taccone MS, Van Ommeren R, Ishida J, Krumholtz SL, Rutka JT. Diffuse intrinsic pontine glioma: current insights and future directions. *Chin Neurosurg J*. 2021;7(1):6. *Epub* 2021/01/12. doi: 10.1186/s41016-020-00218-w. *PubMed PMID*: 33423692; *PubMed Central PMCID*: PMC7798267.
- Vallero SG, Bertin D, Basso ME, Pittana LS, Mussano A, Fagioli F. Diffuse intrinsic pontine glioma in children and adolescents: a single-center experience. *Childs Nerv Syst*. 2014;30(6):1061-6. *Epub* 2014/01/15. doi: 10.1007/s00381-014-2359-x. *PubMed PMID*: 24420674.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20. *Epub* 2016/05/10. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. *PubMed PMID*: 27157931.
- Buczakowicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol*. 2014;128(4):573-81. *Epub* 2014/07/23. doi: 10.1007/s00401-014-1319-6. *PubMed PMID*: 25047029; *PubMed Central PMCID*: PMC4159563.
- Epstein F, Constantini S. Practical decisions in the treatment of pediatric brain stem tumors. *Pediatr Neurosurg*. 1996;24(1):24-34. *Epub* 1996/01/01. doi: 10.1159/000121011. *PubMed PMID*: 8817612.
- Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, Wiese M, Colditz N, Warmuth-Metz M, et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol*. 2018;20(1):123-31. *Epub* 2017/10/11. doi: 10.1093/neuonc/nox149. *PubMed PMID*: 29016894; *PubMed Central PMCID*: PMC5761525.
- Albright AL, Guthkelch AN, Packer RJ, Price RA, Rourke LB. Prognostic factors in pediatric brain-stem gliomas. *J Neurosurg*. 1986;65(6):751-5. *Epub* 1986/12/01. doi: 10.3171/jns.1986.65.6.0751. *PubMed PMID*: 3772472.
- Yoshimura J, Onda K, Tanaka R, Takahashi H. Clinicopathological study of diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003;43(8):375-82; discussion 82. *Epub* 2003/09/13. doi: 10.2176/nmc.43.375. *PubMed PMID*: 12968803.
- Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(2):265-71. *Epub* 1998/02/11. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00572-5. *PubMed PMID*: 9457808.
- Hayward RM, Patronas N, Baker EH, Vézina G, Albert PS, Warren KE. Inter-observer variability in the measurement of diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurooncol*. 2008;90(1):57-61. *Epub* 2008/07/01. doi: 10.1007/s11060-008-9631-4. *PubMed PMID*: 18587536; *PubMed Central PMCID*: PMC2600617.
- Krieger MD, Blüml S, McComb JG. Magnetic resonance spectroscopy of atypical diffuse pontine masses. *Neurosurg Focus*. 2003;15(1):E5. *Epub* 2004/09/10. doi: 10.3171/foc.2003.15.1.5. *PubMed PMID*: 15355007.
- Hipp SJ, Steffen-Smith E, Hammoud D, Shih JH, Bent R, Warren KE. Predicting outcome of children with diffuse intrinsic pontine gliomas using multiparametric imaging. *Neuro Oncol*. 2011;13(8):904-9. *Epub* 2011/07/16. doi: 10.1093/neuonc/nor076. *PubMed PMID*: 21757444; *PubMed Central PMCID*: PMC3145474.
- Warren KE, Frank JA, Black JL, Hill RS, Duyn JH, Aikin AA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in children with recurrent primary brain tumors. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):1020-6. *Epub* 2000/03/01. doi: 10.1200/jco.2000.18.5.1020. *PubMed PMID*: 10694552.
- Rajshekhar V, Chandy MJ. Computerized tomography-guided stereotactic surgery for brainstem masses: a risk-benefit analysis in 71 patients. *J Neurosurg*. 1995;82(6):976-81. *Epub* 1995/06/01. doi: 10.3171/jns.1995.82.6.0976. *PubMed PMID*: 7760201.
- Guida L, Roux FE, Massimino M, Marras CE, Sganzerla E, Giussani C. Safety and efficacy of Endoscopic Third Ventriculostomy in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma related hydrocephalus: a Systematic Review. *World Neurosurg*. 2018. *Epub* 2019/01/02. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.096. *PubMed PMID*: 30599251.
- Cohen KJ, Jabado N, Grill J. Diffuse intrinsic pontine gliomas-current management and new biologic insights. Is there a glimmer of hope? *Neuro Oncol*. 2017;19(8):1025-34. *Epub* 2017/04/04. doi: 10.1093/neuonc/nox021. *PubMed PMID*: 28371920; *PubMed Central PMCID*: PMC5570259.
- Marcus KJ, Karajannis MA, Wen PY, Gajjar A. Diffuse intrinsic pontine glioma. *Waltham, MA: UpToDate*. 2018.
- Vanan MI, Eisenstat DD. DIPG in Children - What Can We Learn from the Past? *Front Oncol*. 2015;5:237. *Epub* 2015/11/12. doi: 10.3389/fonc.2015.00237. *PubMed PMID*: 26557503; *PubMed Central PMCID*: PMC4617108.
- Frazier JL, Lee J, Thomale UW, Noggle JC, Cohen KJ, Jallo GI. Treatment of diffuse intrinsic brainstem gliomas: failed approaches and future strategies. *J Neurosurg Pediatr*. 2009;3(4):259-69. *Epub* 2009/04/03. doi: 10.3171/2008.11.Peds08281. *PubMed PMID*: 19338403.
- Grimm SA, Chamberlain MC. Brainstem glioma: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(5):346. *Epub* 2013/03/21. doi: 10.1007/s11910-013-0346-3. *PubMed PMID*: 23512689.
- Gilbertson RJ, Hill DA, Hernan R, Kocak M, Geyer R, Olson J, et al. ERBB1 is amplified and overexpressed in high-grade diffusely infiltrative pediatric brain stem glioma. *Clin Cancer Res*. 2003;9(10 Pt 1):3620-4. *Epub* 2003/09/25. *PubMed PMID*: 14506149.
- Ballester LY, Wang Z, Shandilya S, Miettinen M, Burger PC, Eberhart CG, et al. Morphologic characteristics and immunohistochemical profile of diffuse intrinsic pontine gliomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(9):1357-64. *Epub* 2013/10/01. doi: 10.1097/PAS.0b013e318294e817. *PubMed PMID*: 24076776; *PubMed Central PMCID*: PMC3787318.
- Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal-Salom J, Taylor KR, et al. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell*. 2017;32(4):520-37.e5. *Epub* 2017/10/03. doi: 10.1016/j.ccell.2017.08.017. *PubMed PMID*: 28966033; *PubMed Central PMCID*: PMC5637314.
- Yang QY, Guo CC, Chen ZP. Profile of nimotuzumab in the treatment of high-grade glioma. *Oncol Targets Ther*. 2015;8:819-25. *Epub* 2015/05/01. doi: 10.2147/ott.S60032. *PubMed PMID*: 25926743; *PubMed Central PMCID*: PMC4403697.
- Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;118(2):305-12. doi: 10.1007/s11060-014-1428-z.
- Kebudi R, Cakir FB, Bay SB, Gorgun O, Altınok P, İribas A, et al. Nimotuzumab-containing regimen for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas: a retrospective multicenter study and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(1):83-9. *Epub* 2018/11/13. doi: 10.1007/s00381-018-4001-9. *PubMed PMID*: 30417211.
- Bartels U, Wolff J, Gore L, Dunkel I, Gilheeny S, Allen J, et al. Phase 2 study of safety and

Does Computed Tomography Provide an Advantage over X-ray in the Treatment of Intertrochanteric Fractures?

Bilgisayarlı Tomografi İntertrokanterik Kırık Tedavisinde X-ray'e Göre Avantaj Sağlar mı?

Murat Kaya¹, Hayati Kart¹, Fevzi Sağlam², Özgür Baysal¹,
Shikhalı Isgandarlı¹, Omer Buyuktopcu¹

¹ Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul, Turkey.

² Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Murat Kaya

Fevzi Çakmak, Muhsin Yazıcıoğlu Cd No: 10, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology,
34899 Pendik/İstanbul, Turkey

T: +90 532 565 62 32 E-mail : kayamuratdr@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.03.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 04.08.2022

Orcid :

Murat Kaya <https://orcid.org/0000-0001-8751-9603>

Hayati Kart <https://orcid.org/0000-0002-7758-3377>

Fevzi Sağlam <https://orcid.org/0000-0001-9480-0022>

Özgür Baysal <https://orcid.org/0000-0001-5150-8857>

Shikhalı Isgandarlı <https://orcid.org/0000-0003-0032-5393>

Omer Buyuktopcu <https://orcid.org/0000-0001-9017-1433>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):482-488) DOI: 10.31832/smj.1088239

Abstract

Objective	Successful treatment of intertrochanteric femur fractures depends on an appropriate implant and is decided according to fracture classification and stability. In the present study, the purpose was to investigate the interobserver and intraobserver consistency of x-ray and/or Computerized Tomography (CT) in fracture classification and implant preference for treatment in intertrochanteric femur fractures.
Materials and Methods	The patients who were diagnosed with 80 intertrochanteric femur fractures by two orthopedists with 5 or more years of trauma experience and who had pelvic CT scans for suspected accompanying fractures were evaluated in the study. Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association (AO/OTA) classification and implant preference for treatment were based on x-ray and/or CT. Second evaluations were made two weeks later. Cohen's Kappa was calculated for interobserver reliability in the first evaluation and intraobserver reliability in the first and second evaluations.
Results	Intra-observer Intraclass Correlation Coefficient (ICC) ranged between 0.861 and 0.973 for Observer-1 and between 0.893 and 0.993 for Observer-2 in all evaluations. Inter-observer ICC was within the range of 0.865-0.961 based on primary evaluations. These data represented excellent intra- and inter-observer consistency for both observers (P<0.001).
Conclusion	Preoperative CT scans may provide diagnostic benefits for implant preference, especially in intertrochanteric femur fractures evaluated as stable (AO/OTA-31A1) according to x-ray. Although CT scan analysis results are excellent, this imaging modality should be used on a case-by-case basis to plan and optimize surgical procedures.
Keywords	Intertrochanteric femur fracture; Implant preference; Inter-observer consistency; Optimize surgical procedures

Öz

Amaç	İntertrokanterik femur kırıklarında başarılı bir tedavi uygun bir implanta bağlıdır ve buna kırık sınıflaması ve stabilitesine göre karar verilir. Çalışmamızda intertrokanterik femur kırıklarında x-ray ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) nin kırık sınıflamasında ve tedavi için implant seçiminde gözlemciler arası ve gözlemci içi tutarlılığını araştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Traumata tecrübesi beş yıl ve üzerinde olan iki ortopedist tarafından 80 intertrokanterik femur kırığı tanısı almış aynı zamanda eşlik eden kırık şüphesine yönelik pelvis BT taraması yapılmış hastalar değerlendirilmeye alındı. Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association (AO/OTA) sınıflaması ve tedavi için implant seçimi x-ray ve/veya BT ye göre yapıldı. İki hafta sonra ikinci değerlendirme yapıldı. Birinci değerlendirme gözlemciler arası güvenilirlik, birinci ve ikinci değerlendirmelerde gözlemci içi güvenilirlik açısından Cohen's Kappa hesaplandı.
Bulgular	Tüm değerlendirmelerde Gözlemci-1 için gözlemci içi Intraclass Correlation Coefficient (ICC) 0,861 ile 0,973 aralığında, Gözlemci-2 için ICC 0,893 ile 0,993 aralığındaydı. Birinci değerlendirmeler dikkate alındığında gözlemciler arası ICC 0,865-0,961 aralığındaydı. Bu veriler her iki gözlemci için gözlemci içi ve gözlemciler arası mükemmel uyumu temsil ediyordu (P<0.001).
Sonuç	Preoperatif BT taraması, özellikle x-ray'e göre stabil (AO/OTA-31A1) olarak değerlendirilen intertrokanterik femur kırıklarında tedavide implant tercihi için tanısal bir yarar sağlayabilir. Her ne kadar BT tarama analizi sonuçları mükemmel olsa da bu görüntüleme yöntemi cerrahi prosedürü planlamak ve optimize etmek için duruma göre kullanılmalıdır.
Anahtar Kelimeler	İntertrokanterik femur kırığı; İmplant tercihi, gözlemciler-arası tutarlılık; Optimize cerrahi prosedür

INTRODUCTION

Intertrochanteric femur fractures are the most common fractures in people over 65 years of age with a gradually increasing incidence in geriatric population.¹ Surgery is one of the options for the treatment of intertrochanteric femur fractures. After stable fixation of intertrochanteric femur fractures, patients can move more quickly and return to their previous level of functioning.²

Evaluation of preoperative stability is very important for surgical planning in intertrochanteric femur fractures. Successful treatment depends on an appropriate implant and is judged by fracture classification and stability.³ An ideal classification must be simple and highly reproducible, provide information on stability evaluation, and more importantly, guide treatment preference. Although stable intertrochanteric femur fractures can be successfully treated with the Dynamic Hip Screw (DHS), it is accepted that unstable intertrochanteric femur fractures may require an Intra-Medullary Nail (IMN) or a modified DHS.⁴ The most popular classification systems are Jensen et al. (EVJE) and Muller et al. Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association (AO/OTA).^{5,6} In their study, in which they used the AO/OTA classification evaluated by x-ray, Fung et al. showed that interobserver reproducibility is better than the EVJE classification system.⁷ In addition, in studies conducted with the AO/OTA classification system, it was determined that the inter-observer and intra-observer evaluations had high consistency, but low consistency was observed when subgroups were used.^{8,9}

The classification systems for intertrochanteric femur fractures are based on Pelvis Antero-Posterior (AP) x-ray results.¹⁰ Postero-lateral area fractures, which play important roles in stability, may go undetected because of insufficiency of the pelvis AP in the sagittal area.¹¹ More recently, researchers have tried to overcome the limitations of direct radiography by using advanced imaging methods such as CT.^{12,13} CT scans provide much clearer information on fra-

cture morphology and fracture line than x-rays.¹⁴

In the present study, the purpose was to investigate the interobserver and intraobserver consistency in the main group AO/OTA classification and in the preference of implants for treatment by evaluating the Pelvis x-ray and/or Pelvis CT imaging of intertrochanteric femur fractures.

MATERIAL and METHODS

This is a methodologic and retrospective study. The radiological and medical data of patients who were treated with the diagnosis of intertrochanteric femur fracture in the Orthopedics and Traumatology Clinic of the Marmara University Pendik Training and Research Hospital between January 2018 and October 2019 were analyzed retrospectively. Participant data were collected from the electronic database of the training and research hospital. The ethics approval was obtained from The Marmara University Faculty of Health Sciences Ethics Committee for Non-Invasive Clinical Studies (Approval date and number: 30.12.2020/80).

The patients were excluded from the study in the absence of patient imaging, pathological fractures (because of primary or metastatic tumors), femoral neck fractures, periprosthetic fractures, previous intertrochanteric femur surgery, and proximal femoral deformity.

A total of 85 patients who were diagnosed with intertrochanteric femur fracture in the pelvic AP x-ray evaluation and who had pelvic CT scan for suspected accompanying fracture were found to be eligible for the study. Five patients were excluded because of incomplete imaging evaluation. Among the remaining 80 patients, 49 (61.30%) were female, 31 (38.70%) were male, mean age was 76.53 ± 13.79 years, and left hips were affected in 37 (46.20%) and right hips were affected in 43 patients (53.80%).

We used a random number table to organize the order in which the images were evaluated again. Before the eva-

luation began, two experienced trauma surgeons held a colloquial discussion about the AO/OTA classification system.^{4,6} Images obtained for each patient were anonymized, analyzed independently, and blinded to patients' names and medical record numbers. Two observers (MK and HK) were asked to classify each fracture according to the AO/OTA three main group classification systems with two different imaging modalities (X-ray and/or CT scan), interpret them separately without knowing the results of the other. After the first evaluation of all the images of 80 patients, a second evaluation session was performed after a two-week period.

In all cases, imaging evaluation consisted of fracture hip Pelvis AP x-ray and/or axial, coronal, and sagittal section CT scans. Pelvis AP x-ray examinations were performed by using x-ray device (DRGem, GXR 825D, Republic of Korea). Non-contrast CT examinations were performed by using Philips Ingenuity 128 scanner (Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA) in 0.50 mm axial slices with 3 mm coronal and sagittal reconstructions.

Statistical Analysis

All analyses were performed on SPSS v22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Study data were evaluated (mean, standard deviation, min-max). The comparisons between groups were analyzed using the Pearson chi-square test for categorical variables. ICC (Intraclass Correlation Coefficient) values were obtained for AO/OTA classification to X-ray, Implant choice to X-ray, AO/OTA classification to X-ray/CT, Implant choice to X-ray/CT and Bland-Altman charts were used to evaluate reliability. ICC values below 0.50 are considered to indicate poor reliability; 0.50-0.75, medium reliability; 0.75-0.90, good reliability; and >0.90, excellent reliability. Calculated Probability (P-value) < 0.05 was considered to indicate statistically significant differences.

RESULTS

The median age was 79 (min-max, 30-100) and the female/male ratio was 49:31 (61.30%/38.70%). The results of the reproducibility analysis for intraobserver and interobserver consistency are given in Table 1 (intraobserver reliability in the first two columns and interobserver reliability in

Table 1. Intra/Inter-observer reproducibility study results in terms of AO/OTA classification and implant preference.

Observational analysis	Intra-observer compliance levels-ICC (%95 CI)		Inter-observer compliance levels-ICC (%95 CI)	p ^a
	Observer 1	Observer 2	Observer 1 / Observer 2	
AO/OTA classification to X-ray	0,958 (0,876-0,947)	0,957 (0,932-0,973)	0,939 (0,906-0,961)	<0.001
Implant preference to X-ray	0,958 (0,935-0,973)	0,932 (0,893-0,956)	0,928 (0,888-0,954)	<0.001
AO/OTA classification to X-ray/CT	0,935 (0,893-0,958)	0,990 (0,984-0,993)	0,913 (0,865-0,944)	<0.001
Implant preference to X-ray/CT	0,911 (0,861-0,943)	0,964 (0,943-0,977)	0,929 (0,890-0,955)	<0.001

a statistical significance of intra-observer and inter-observer reliability
The two columns on the left represent intra-observer reliability, and the right column represents interobserver reliability (Initial measurements are considered).
ICC: Intraclass Correlation Coefficient, CI: Confidence Interval
AO/OTA: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association
CT: Computerized Tomography

the last column).

For Observer-1, the intra-observer ICC range was between 0.861 and 0.973 in all evaluations. For Observer-2, the intra-observer ICC range was between 0.893 and 0.993 in all evaluations. These data represented excellent consistency in terms of intra-observer evaluations for both observers ($P < 0.001$). The interobserver ICC range was between 0.865 and 0.961 when the first evaluations were considered. These data represented excellent consistency in terms of interobserver evaluations ($P < 0.001$).

According to AO/OTA on X-ray, 36.20% of the patients were 31A1, 53.70% were 31A2, and 10% were 31A3. On X-ray/CT, 26.20% of the patients were 31A1, 65% were 31A2, and 8.70% were 31A3. Significant differences were detected between the evaluations made according to x-ray or x-ray/CT for AO/OTA classification ($P < 0.001$). The AO/OTA classification results of Observer-1 and Observer-2 according to the x-ray or x-ray/CT first evaluations are shown in Table 2 and Table 3.

Observational analysis of the AO/OTA classification		According to X-ray/CT			p ^a
		31A1	31A2	31A3	
According to X-ray	31A1	19	10	0	<0.001
	31A2	2	41	0	
	31A3	0	1	7	

^a Pearson Chi-square Test
AO/OTA: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association
CT: Computerized Tomography

Observational analysis of the AO/OTA classification		According to X-ray/CT			p ^a
		31A1	31A2	31A3	
According to X-ray	31A1	19	10	1	<0.001
	31A2	0	44	0	
	31A3	0	0	6	

^a Pearson Chi-square Test
AO/OTA: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association
CT: Computerized Tomography

According to X-rays, implant preference was DHS in 36.20% of patients and IMN in 63.70% of patients. According to X-ray/CT, implant preference was DHS in 26.20% of patients and IMN in 73.70% of patients. A significant difference was detected between the evaluations made according to x-ray or x-ray/CT in terms of implant preference ($P < 0.001$). The implant preference results of Observer-1 and Observer-2 according to the x-ray or x-ray/CT first evaluations are given in Table 4 and Table 5.

Observational analysis of the Implant preference		According to X-ray/CT		p ^a
		DHS	IMN	
According to X-ray	DHS	19	10	<0.001
	IMN	2	49	

^a Pearson Chi-square Test
CT: Computerized Tomography
DHS: Dynamic Hip Screw
IMN: Intra-Medullary Nail

Observational analysis of the Implant preference		According to X-ray/CT		p ^a
		DHS	IMN	
According to X-ray	DHS	19	11	<0.001
	IMN	0	50	

^a Pearson Chi-square Test
CT: Computerized Tomography
DHS: Dynamic Hip Screw
IMN: Intra-Medullary Nail

DISCUSSION

In our study, we evaluated the classification of proximal femur fractures according to AO/OTA main groups and the preference of implants to be used in the treatment interobserver and intraobserver. We found excellent interobserver and intraobserver consistency in terms of AO/OTA classification. In addition, we observed that the use of x-ray/CT caused a significant difference in the preference of implant to be used in the treatment of the proximal femur fracture, which was evaluated by the observers as AO/OTA 31A1 stable fracture pattern according to x-ray.

Accurate classification of proximal femur fractures is important in preoperative planning and affects patient positioning and implant preference. Fung et al. showed that interobserver reproducibility is better than EVJE classification systems in their study, in which they used the AO/OTA classification evaluated by x-ray.⁷ It is known that the AO classification has poor reproducibility when subgroups are considered⁸. Better results are obtained when only the main fracture groups (A1, A2, A3) are considered.¹⁵⁻¹⁷ In our study, we used AO/OTA main groups, which can be the primary guide for selecting implants to be used in the treatment and increase reproducibility.

Intertrochanteric femur fracture stability is defined in the AO/OTA and EVJE classification systems.⁶ Segmental and unstable intertrochanteric femur fractures are 31-A2/31-A3 in the AO/OTA system and Type IV - Type V in the EVJE System. Preferring the implant suitable for stability in intertrochanteric femur fractures is one of the main factors affecting the success of the treatment. A failure rate of less than 7% is faced when suitable implants are preferred for unstable fractures.^{18,19} For this reason, it is important to use a reliable tool (i.e. that has higher reproducibility) to evaluate the stability of intertrochanteric femur fractures. Van Embden et al. showed low consistency between observers regarding stability in their study, including intertrochanteric femur fractures with x-ray.⁸ Isida et al. found that 3DCT had better intra-observer

and inter-observer and x-ray outcomes than conventional x-rays for fracture stability evaluation and implant preference along with interobserver reproducibility. Using plain X-rays, it is difficult to evaluate the posterior fracture line of the intertrochanteric space.¹¹ It is also the second important component for the stability of intertrochanteric femur fractures in the posteromedial fragment.²⁰ The integrity or restoration of the posteromedial hinge prevents varus displacements and retroversion of the proximal fragment.² When the sections were examined, the posteromedial fragment could be evaluated more clearly than x-ray. Although 31A1 stable fracture pattern was identified in 36.20% of the patients on X-ray, this rate was 26.20% when CT was added to the evaluation. Considering the importance of stability in the preference of the appropriate implant for maintaining the reduction, we believe that CT evaluation and x-ray will benefit the 31A1 fracture pattern. CT scans are used to analyze complex fractures, detect intra-articular fragments, and associated articular surface fractures, and define fracture patterns better in surgical planning. In 1987, Konishi et al. first published their study describing 3D tomography observations for fracture typing and configuration analysis.²¹ In the following years, Alexandre et al. showed that Computed Tomography provides an additional contribution compared to x-ray in analyzing fracture lines more precisely and detecting lateral wall fractures in patients with trochanteric fractures.²² The accompanying lateral wall pattern in intertrochanteric femur fractures affects fracture stability and the treatment preference of the surgeon. Some studies suggest using intramedullary implants for stability, especially in patients with lateral wall fractures accompanying intertrochanteric femur fractures.²³ Again, Hecht et al. showed that CT provides better and more predictable fixation results in unstable intertrochanteric femur fractures after preoperative use.²⁴ In the present study, DHS, which was preferred to apply to stable fracture patterns, was preferred in 36.20% of patients compared to x-ray, and it was preferred in 26.20% compared to x-ray/CT. We think the CT evaluation and x-ray will be less critical in the treatment of imp-

lant preference in groups other than 31A1 because implant preference is for intramedullary fixation in the 31A2 and 31A3 groups with unstable fracture patterns.

The study had a single-center observational design. One of the study's limitations was the lack of homogeneity in the distribution of fracture patterns. Although pelvis AP, hip AP, and hip lateral standard radiographs could not be obtained in every patient, at least one pelvis AP image was included in the standard evaluation of each patient. While preoperative evaluation is essential in stability evaluation and implant preference, our study was conducted only on radiographic data. A randomized prospective clinical study to be planned considering the results of the present study will contribute to the literature.

In conclusion, the purpose of the present study was that CT would increase our understanding of hip fractures, not to suggest its routine use in such fractures. Preoperative CT scans may provide diagnostic benefits for implant preference, especially in intertrochanteric femur fractures evaluated as stable (31A1) according to x-ray results.

Ethics approval

The Marmara University Faculty of Health Sciences Ethics Committee for Non-Invasive Clinical Studies approved the study (Approval date and number: 30.12.2020/80).

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

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

Informed consent

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

Contribution

The authors contributed equally at all stages of the study

Kaynaklar

- Mnif H, Koubaa M, Zrig M, Trabelsi R, Abid A. Elderly patient's mortality and morbidity following trochanteric fracture. A prospective study of 100 cases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009;95:505-10.
- Haidukewych GJ. Intertrochanteric fractures: ten tips to improve results. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:712-9.
- Kokoroghiannis C, Aktseles I, Deligeorgis A, FragkomicHALOS E, Papadimas D, Pappadas I. Evolving concepts of stability and intramedullary fixation of intertrochanteric fractures—a review. *Injury.* 2012;43:686-93.
- Sonawane DV. Classifications of intertrochanteric fractures and their clinical importance. *Trauma Int.* 2015;1(1):7-11.
- Jensen JS. Classification of trochanteric fractures. *Acta orthopaedica Scandinavica.* 1980;51:803-10.
- Bucholz RW. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones. *JBJS.* 1991;73:636-7.
- Fung W, Jönsson A, Buehren V, Bhandari M. Classifying intertrochanteric fractures of the proximal femur: does experience matter?. *Med Princ Pract.* 2007;16:198-202.
- van Embden D, Rhemrev SJ, Meylaerts SA, Roukema GR. The comparison of two classifications for trochanteric femur fractures: the AO/ASIF classification and the Jensen classification. *Injury.* 2010;41:377-381.
- Schipper IB, Steyerberg EW, Castelein RM, Vugt AB. Reliability of the AO/ASIF classification for pertrochanteric femoral fractures. *Acta Orthopaedica Scandinavica.* 2001;72:36-41.
- Pervez H, Parker MJ, Pryor GA, Lutchman L, Chirodian N. Classification of trochanteric fracture of the proximal femur: a study of the reliability of current systems. *Injury.* 2002;33:713-715.
- Isida R, Bariatinisky V, Kern G, Dereudre G, Demondion X, Chantelot C. Prospective study of the reproducibility of X-rays and CT scans for assessing trochanteric fracture comminution in the elderly: a series of 110 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25:1165-70.
- Brunner A, Honigmann P, Treumann T, Babst R. The impact of stereo-visualisation of three-dimensional CT datasets on the inter- and intraobserver reliability of the AO/OTA and Neer classifications in the assessment of fractures of the proximal humerus. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;9:766-71.
- Humphrey CA, Dirschl DR, Ellis TJ. Interobserver reliability of a CT-based fracture classification system. *Journal of orthopaedic trauma.* 2005;19:616-22.
- Han SK, Lee BY, Kim YS, Choi NY. Usefulness of multi-detector CT in Boyd-Griffin type 2 intertrochanteric fractures with clinical correlation. *Skeletal Radiol.* 2010;39:543-549.
- Jin WJ, Dai LY, Cui YM, Zhou Q, Jiang LS, Lu H. Reliability of classification systems for intertrochanteric fractures of the proximal femur in experienced orthopaedic surgeons. *Injury.* 2005;36:858-861.
- Yıldırım C, Muratoğlu OG, Turan K, Ergün T, Mısırlı A, Aydın M. The intra- and interobserver reliability of five commonly used intertrochanteric femur fracture classification systems. *Jt Dis Relat Surg.* 2022;33(1):187-92.
- Zarie M, Mohamoud MF, Farhoud AR, et al. Evaluation of the Inter and Intra-Observer Reliability of the AO Classification of Intertrochanteric Fractures and the Device Choice (DHS, PFNA, and DCS) of Fixations. *Ethiop J Health Sci.* 2020;30(5):755-60.
- Miedel R, Ponzer S, Törnkvist H, Söderqvist A, Tidermark J. The standard Gamma nail or the Medoff sliding plate for unstable trochanteric and subtrochanteric fractures: a randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:68-75.
- Cho YC, Lee PY, Lee CH, Chen CH, Lin YM. Three-dimensional CT Improves the Reproducibility of Stability Evaluation for Intertrochanteric Fractures. *Orthop Surg.* 2018;10(3):212-17.
- Apel DM, Patwardhan AV, Pinzur MS, Dobozi WR. Axial loading studies of unstable intertrochanteric fractures of the femur. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;246:156-64.
- Konishi N, Sato K. Three-dimensional observations of trochanteric fractures of the femur. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1987;61:97-106.
- Alexandre M, Polesello GC, Neto EC, dos Anjos Rabelo ND, de Queiroz MC, Ricioli W. Does Computed Tomography Improve Reproducibility in the Classification of Transtrochanteric Fractures? *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2019;54(4):361-7.
- Palm H, Lysén C, Krashenninnikoff M, Holck K, Jacobsen S, Gebuhr P. Intramedullary nailing appears to be superior in pertrochanteric hip fractures with a detached greater trochanter: 311 consecutive patients followed for 1 year. *Acta orthopaedica.* 2011;82:166-70.
- Hecht G, Saiz AM, Shelton TJ, et al. CT scans better assess lateral wall morphology of “stable appearing” intertrochanteric (IT) femur fractures and predict early failure of sliding hip screw (SHS) fixation. *OTA Int.* 2021;4(3):e140.

Akut Kolesistitte Kolesistektomi veya Kolesistostomi Yapılması Gerekecek Hastaların Ayırt Edilmesinde Biyolojik İndeksler Kullanılabilir mi?

May Biological Indices Be Used to Differentiate Patients Who Will Require Cholecystectomy or Cholecystostomy in Acute Cholecystitis?

Emre Gönüllü¹, İ. Furkan Küçük¹, Zülfü Bayhan², Tarık Hamantepe¹, Recayi Çapoğlu¹

¹ Sakarya University Training and Research Hospital, General Surgery Department Sakarya/TURKEY

² Sakarya University Faculty of Medicine, General Surgery Department Sakarya/TURKEY

Yazışma Adresi / Correspondence:

Emre Gönüllü

Sakarya University Training and Research Hospital, General Surgery Department

T: +90 530 928 63 31 E-mail : egonullu@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27.03.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 04.08.2022

Orcid :

Emre Gönüllü <https://orcid.org/0000-0001-6391-4414>

İ. Furkan Küçük <https://orcid.org/0000-0002-2558-9144>

Zülfü Bayhan <https://orcid.org/0000-0002-7587-7267>

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

Recayi Capoglu <https://orcid.org/0000-0003-4438-4301>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):489-495) DOI: 10.31832/smj.1094111

Öz

Amaç	Başvuru sırasında acil ameliyat edilmeyip, medikal tedavi başlanan ve tedaviye yanıtız grade 1-2 kolesistit hasta grubunda, acil kolesistektomi veya kolesistostomi yapılacak hastaları belirlerken nötrofil-lenfosit oranının (NLR), trombosit-lenfosit oranının (PLR) ve sistemik immün inflamatuvar indeksin (SII) kullanılabileceğini göstermektedir.
Yöntem ve Gereçler	Akut kolesistit nedeni ile yatırılan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak kolesistostomi veya kolesistektomi ile tedavi edilen hastaların lökosit, trombosit, C-Reaktif Protein değerleri, NLR, PLR, SII oranları, ultrasonografik inceleme bulguları karşılaştırıldı.
Bulgular	2019-2021 yılları arasında kolesistostomi yapılan 26 hasta, kolesistektomi yapılan 25 hastanın bulguları karşılaştırıldı. NLR (sırasıyla: 19.4±26.5 vs 75.9±94.5, p<0.05), PLR (sırasıyla: 268.6±263.7 vs 153.5±92.1, p<0.05), SII (sırasıyla: 4215.5±5084.8 vs 1550.7±2064.9, p<0.05) değerleri arasında anlamlı derecede farklılık saptandı.
Sonuç	Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kolesistostomi veya kolesistektomi yapılması kararı verilirken NLR, PLR, SII klinisyene yardımcı olabilir.
Anahtar Kelimeler	Nötrofil-lenfosit oranı; Trombosit-lenfosit oranı; Sistemik immün inflamatuvar indeks; Kolesistit; Perkütan kolesistostomi; Kolesistektomi

Abstract

Introduction	The study aims to demonstrate the Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Platelet-lymphocyte ratio (PLR), and Systemic immune-inflammatory index (SII) can be used when deciding whether cholecystectomy or cholecystostomy for grade 1-2 cholecystitis patients who did not respond to medical treatment.
Materials and Methods	The medical records of the patients hospitalized for acute cholecystitis were reviewed retrospectively, and the White blood cell, Platelet, C-Reactive Protein values, NLR, PLR, SII rates, and ultrasonographic examination findings of the patients treated with cholecystostomy or cholecystectomy were compared.
Results	The findings of 26 patients who underwent cholecystostomy and 25 patients who underwent cholecystectomy between 2019-2021 were compared. There were a significant difference between the NLR (respectively: 19.4 ± 26.5 vs 75.9 ± 94.5, p<0.05), PLR (respectively: 268.6 ± 263.7 vs 153.5 ± 92.1, p<0.05), SII (respectively: 4215.5 ± 5084.8 vs 1550.7 ± 2064.9, p<0.05) values.
Conclusion	NLR, PLR, SII may assist the clinician when deciding whether to perform cholecystostomy or cholecystectomy in patients who do not respond to medical treatment.
Keywords	Neutrophil-lymphocyte ratio; Platelet-lymphocyte ratio; Systemic immune-inflammatory index; Cholecystitis; Percutaneous cholecystostomy; Cholecystectomy

GİRİŞ

Kolesistit sıklıkla safra kesesi taşına bağlı olarak safra yollarının tıkanıklığı sonucu gelişen safra kesesinin enflamasyonudur.¹ Batı toplumlarında, tüm hayat boyunca %10 oranında ortaya çıkabilir.² Kolesistit Amerika'da hastaneye başvuran hastalarda saptanan mortalitenin %0.2-0.5'inden sorumludur.³ Saptanan bu mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni görüntüleme cihazlarındaki gelişmelere rağmen hastalığın tanısının konulamaması veya şiddetinin doğru değerlendirilememesidir.⁴ Hastalığın tanısının konulması ve şiddetinin saptanmasında hastanın şikayeti, hastanın fizik muayene bulguları, kan değerleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.^{1,5} Hastalığın şiddetinin saptanması ve buna göre tedavisinin planlanması için yukarıda sayılan parametreleri referans alan akış şemalarının kullanılması önerilmektedir.^{5,6} Bu amaçla kullanılmak üzere 2007 yılında yayınlanan Tokyo Guideline (TG), 2013 yılında revize edilerek bu sayede sensitivitesi 84.9%'den 91.2%'ye, spesifitesi 50.0%'den %96.9'a çıkarılmıştır.^{7,8} 2018 yılında yayınlanan son TG ile özellikle hastalığın yönetimi ile ilgili yeni önerilerde bulunulmuştur (Tablo 1).⁶ TG'ye göre Grade 1 olan ve hastalığın ilk 7 gününde olan veya hastalığın kötüye gittiği hastalar, yeterli laparoskopik cerrahi deneyimine sahip cerrahın olduğu durumlarda grade 2 hastalık saptanan hastalar ve yeterli laparoskopik cerrahi deneyimine sahip cerrahın olduğu durumlarda grade 3 olup komorbid faktörleri olmayan hastalar için erken laparoskopik kolesistektomi önerilmektedir. Hastalığın başlamasından itibaren 7 gün geçmiş olan ve tedaviye yanıt veren grade 1 hastalarda medikal tedavi ile izlem önerilmekteyken, erken cerrahi uygulanamayacak grade 2 hastalar için biliyer drenaj veya elektif cerrahi, grade 3 hastalar için biliyer drenaj önerilmektedir.⁶

Biyolojik belirteçlerin mevcut hastalığın seyrini öngörebilmek için böbrek yetmezliğinde, apandisit, kolesistit gibi inflamasyonla seyreden durumlarda, kanser hastalıklarında, kullanımı ile ilgili literatürde çok sayıda yayın bulunmaktadır.^{2,9-11} Ancak literatürde, kolesistit nedeni ile medikal tedavi ile takip edilen hastalarda tedaviye yanıt-

sızlık durumunda, kolesistektomi veya safra kesesi drenajı kararı verilirken biyolojik indekslerin kullanımı ile ilgili yayın bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; hastaneye başvuru sırasında acil ameliyat edilmeyip, medikal tedavi başlanan ve tedaviye yanıtız olduğuna karar verilen grade 1-2 kolesistit hasta grubunda, acil kolesistektomi veya safra kesesi drenajı yapılacak olan hastaları belirlerken nötrofil lenfosit oranının (NLR), trombosit-lenfosit oranının (PLR) ve Sistemik immün inflamatuvar indeksin (SII) yardımcı birer yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız metodolojik bir çalışma olup Sakarya Üniversitesi etik kurulundan 04.03.2022 tarihinde E-71522473-050.01.04-113321-64 numara ile onay alınarak çalışmaya başlandı. Çalışma yapılırken Helsinki ilkeler deklarasyonuna uyuldu. Ocak 2019-Ocak 2021 arasında kliniğimize acil servisten akut kolesistit nedeni ile yatışı yapılmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, hastaların yaşları, cinsiyetleri, başvuru sırasındaki kan parametreleri, Ultrasonik inceleme (US) bulguları, toplam yatış süreleri incelendi.

Hastalar TG'ye göre grade 1, 2, 3 olarak derecelendirildi. TG'ye göre grade 1 ve 2 hastalar çalışma kapsamına alınırken grade 3 hastalar çalışma dışında bırakıldı. Acil servisten yatışı yapıldıktan sonra 24 saat içerisinde taburcu edilen, 24 saat içerisinde kolesistektomi veya biliyer drenaj yapılan hastalar ve medikal tedaviden fayda görüp elektif cerrahi yapılmak üzere taburcu edilen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma grupları oluşturulurken basit rastgele örnekleme yöntemi kullanıldı. Bu amaçla perkütan kolesistostomi yapılan hastalar arasından rastgele seçilen 25 hasta ve acil ameliyat gerektiren hastalar arasından rastgele olarak seçilen 26 hasta sırasıyla grup 1 ve grup 2 olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup Lökosit, trombosit (Plt), C-Reaktif Protein (CRP) değerleri, NLR, PLR, SII oranları, toplam

yatış süresi, US bulguları açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel karakteristiğini saptamak için tanımlayıcı istatistiksel analiz yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Buna göre parametrik veriler için Student-t testi, parametrik olmayan değişkenler için Mann-Whitney u testi yapıldı. Katagorik değişkenler Ki-Kare testi ile analiz edildi. Numerik veriler ortalama \pm standard sapma ile belirtildi. Katagorik veriler için sayı ve yüzde kullanıldı. Anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edildi. Perkütan kolesistostomi-kolesistektomi yapılacak hastaları belirlerken en iyi kesme değerini saptamak ve en iyi skoru belirlemek için Receiver operator characteristic (ROC) curve analizi kullanıldı. Analizler için SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı.

BULGULAR

2019 ile 2021 yılları arasında kolesistit nedeni ile kliniğimize yatırılıp yapılmış olan 281 hastanın verileri değerlendirildi. Yatışı yapıldıktan sonra kolesistit bulgularının gerilemesi üzerine medikal tedavi verilerek taburcu edilen 92 hasta çalışma dışında bırakıldı. Yatışı sırasında TG grade 3 kolesistiti mevcut olup ilk 24 saat içerisinde acil olarak perkütan kolesistostomi uygulanan 46 hasta ve ek morbiditesi olmaması nedeni ile acil olarak ameliyata alınan TG grade 3 kolesistiti olan 34 hasta çalışma dışında bırakıldı. Tedavi sırasında medikal tedavinin başarısız olması nedeniyle perkütan kolesistostomi ile palyatif tedavi yapılan 74 hasta arasından rastgele olarak seçilen 26 hasta (grup1) ve kolesistektomi yapılması gereken 35 hasta arasından rastgele olarak seçilen 25 hasta (grup 2) çalışmaya dahil edildi. Hastaların 27'si (53%) erkek, 24'ü (47%) kadındı. Grup 1 ve 2 'deki hastaların yaş ortalaması ve standart sapması sırasıyla 76.9 ± 15.0 ve 50.3 ± 15.4 olarak saptandı. Yaş ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1: Tokyo 2018 Guideline, akut kolesistit tedavi algoritması

Grade I	Semptomların başlamasından sonraki ilk 7 gün içerisinde (ilk 72 saatte yapılır-sa daha iyi), erken dönemde laparoskopik kolesistektomi yapın.
Grade I	Konservatif tedavi sırasında hastanın bulguları kötüleşiyorsa veya tedaviye rağmen 24 saat içerisinde hastalık gerilemiyorsa, semptomların başlangıcından itibaren 7 günden az zaman geçmişse laparoskopik kolesistektomi yapın veya biliyer drenajı göz önünde bulundurun.
Grade II	Yeterli teknik donanımına sahipse, ve hastanın performansı iyi ise acil/erken Laparoskopik kolesistektomi yapın. Eğer bu şartlar mevcut değilse erken/acil biliyer drenaj veya geciktirilmiş/elektif laparoskopik kolesistektomi yapın.
Grade III	Eğer hastada yüksek cerrahi risk mevcutsa acil/erken biliyer drenaj yapın. Eğer negatif prediktif faktörler yoksa ve hastanın performansı iyi ise, ileri merkezler-de laparoskopik kolesistektomi yapın.

Grup 1 'deki hastaların LÖKOSİT değerlerinin ortalaması (14.9 ± 5.9) grup 2'deki hastaların lökosit değerleri ortalamasından (11.1 ± 4.7) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Grup 1 'deki hastaların CRP değerleri ortalaması (183.2 ± 123.5) grup 2 'deki hastaların CRP değerleri ortalamasından (75.9 ± 94.5) anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Grup 1 ve 2 'deki hastaların Plt değerlerinin ortalamaları arasında (sırasıyla: 239.4 ± 88.4 , 238.4 ± 61.1 , $p = 0.67$) anlamlı derecede fark saptanmadı. Ancak nötrofil değerleri ortalaması grup 1 'de anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla: 15.6 ± 16.3 , 8.6 ± 4.8 , $p < 0.05$). Lenfosit değerleri ortalaması ise grup 1'de anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı (sırasıyla: 1.2 ± 0.5 , 1.9 ± 1.3) (Tablo 2).

Grup 1 ve grup 2 arasında NLR (sırasıyla: 19.4 ± 26.5 vs 75.9 ± 94.5 , $p < 0.05$), PLR (sırasıyla: 268.6 ± 263.7 vs 153.5 ± 92.1 , $p < 0.05$), SII (sırasıyla: 4215.5 ± 5084.8 vs 1550.7 ± 2064.9 , $p < 0.05$) değerleri arasında anlamlı derecede farklılık saptandı (Tablo 2).

US incelemede perkütan kolesistostomi yapılan hasta grubunda hidropik safra kesesi saptanma oranı anlamlı derecede daha fazla iken (88.5% vs 60%, $p<0.05$), safra kesesi duvar kalınlığında artış (85% vs 68%, $p=0.16$) ve perikolesistik sıvı (38.5% vs 36%, $p=0.85$) saptanma oranları arasında anlamlı derecede farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik veriler, değişkenlerin gruplara göre dağılımı				
Demografik Veriler		Grup 1 (PK) n=26 (51%)	Grup 2 (KS) n=25 (49%)	P değeri
Cinsiyet	Erkek	14 (51.9%)	13 (48.1%)	0.89*
	Kadın	12 (50%)	12 (50%)	
Yaş		76.9 ± 15.0	50.3 ± 15.4	<0.05**
Lökosit		14.9 ± 5.9	11.1 ± 4.7	0.02***
Trombosit		239.4 ± 88.4	238.4 ± 61.1	0.67***
Nötrofil		15.6 ± 16.3	8.6 ± 4.8	0.009***
Lenfosit		1.2 ± 0.5	1.9 ± 1.3	0.003***
CRP		183.2 ± 123.5	75.9 ± 94.5	0.002***
NLR		19.4 ± 26.5	6.3 ± 6.7	0.00***
PLR		268.6 ± 263.7	153.5 ± 92.1	0.002***
SII		4215.5 ± 5084.8	1550.7 ± 2064.9	0.001***
Ultrasonda kalınlaşmış safra kesesi duvarı	Evet	22 (56.4%)	17 (43.6%)	0.16*
	Hayır	4 (33.3%)	8 (66.7%)	
Ultrasonda hidropik safra kesesi	Evet	23 (60.5%)	15 (39.5%)	0.02*
	Hayır	3 (23.1%)	10 (76.9%)	
Ultrasonda perikolesistik sıvı	Evet	10 (52.6%)	9 (47.4%)	0.85*
	Hayır	16 (50%)	16 (50%)	
Yatış süresi		5.57 ± 1.9	3.68 ± 1.62	0.00**

KS: Kolesistektomi
PK: Perkütan kolesistostomi
* Chi-square test
**Independent samples t-test
**Mann-Whitney U test
NLR: Nötrofil-lenfosit oranı PLR: Trombosit-lenfosit oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks

Hastanede kalış süresi perkütan kolesistostomi yapılan hasta grubunda kolesistektomi yapılan hasta grubuna göre anlamlı derecede daha fazlaydı (5.57±1.9 vs 3.68±1.62,

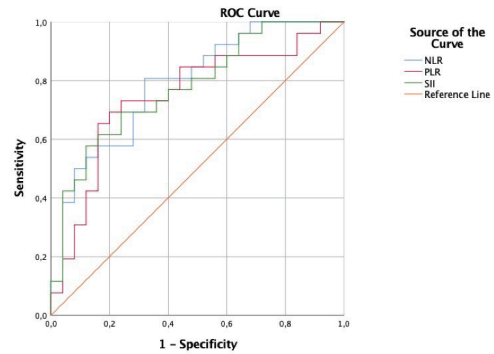
$p<0.05$) (Tablo 2).

Receiver operatör characteristics (Roc) analizinde NLR (Roc eğrisinin altında kalan alan (AUC):0.789, sensitivity:73%, specificity:68%, $p<0.05$), PLR (AUC:0.748, sensitivity:73%, specificity:72%, $p<0.05$) ve SII (AUC:0.777, sensitivity:69%, specificity:68%, $p<0.05$) perkütan kolesistostomi yapılacak olan hastaları belirlemede başarılı olarak bulundu. (Tablo 3, Şekil 1)

Tablo 3: NLR, PLR SII için Receiver operator characteristic (ROC) curve analiz

İndeksler	AUC	cut-off value	Sensitivite	Spesifite	p-değeri
NLR	0.789	7.30	73%	68%	<0.05
PLR	0.748	168.5	73%	72%	<0.05
SII	0.777	1564.9	69%	68%	<0.05

NLR: Neutrophile - Lymphocyte Ratio, PLR: Trombosit - Lymphocyte Ratio, SII: Systemic Immune Inflammatory İndeks



Şekil 1: Nötrofil lenfosit oranı, Trombosit-lenfosit oranı ve Sistemik immün inflammatuar indeks için Receiver operator characteristic curve (ROC) analizi

TARTIŞMA

TG 'ye göre grade 2 akut kolesistit hastalarında medikal tedavi başarısız olduğunda acil kolesistektomi yapılması veya safra kesesi drenajı sağlanması gerekmektedir.¹² Kolesistektomi kararı verildiğinde elektif kolesistektomiye göre daha yüksek oranda komplikasyonlarla karşılaşılacağı göz önünde bulundurulmalıdır.¹³ Komorbid hastalıkları olan, kolesistektomi sırasında gelişebilecek komplikasyonlar

sonucu mortalitenin yüksek olabileceği düşünülen hastalarda, alternatif bir yöntem olarak perkütan kolesistostomi de tercih edilmektedir.¹⁴ Çalışmamızda perkütan kolesistostomi ile palyatif tedavi yapılan hastaların yaş ortalamasının, kolesistektomi yapılan hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olması, ileri yaşlardaki akut kolesistit olgularında cerrahların kolesistektominin olası komplikasyonlarından korunmak için perkütan kolesistostomiye tercih ettiklerini düşündürmektedir. Shakir T. ve arkadaşlarının 2021 yılındaki çalışmada elde ettikleri bulgularda bizim bulgularımızı desteklemektedir.¹⁵ Her ne kadar bu çalışmada erkek hastalarda da komplikasyonların çok olabileceği için perkütan kolesistostomi tercih edilebileceği sonucuna ulaşılmışsa da bizim çalışmamızda cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamadık.

Akut kolesistit hastalarında tedavi planı yaparken kullanılmak üzere geliştirilen ve görüntüleme yöntemlerini de dikkate alan aralarında AAST (The American Association for the Surgery of Trauma) skora sisteminin de olduğu çok sayıda skora sistemi mevcuttur. Ancak çalışmamızda her ne kadar perkütan kolesistostomi yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla hidropik safra kesesi saptanmış olsa da iki grup arasında, ultrasonik incelemede safra kesesi duvar kalınlığında artış ve perikolesistik sıvı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu bulgu göz önüne alındığında, yukarıda bahsedilen skora sistemlerinin perkütan kolesistostomi veya kolesistektomi yapılacak hastaları belirlemek için kullanılması uygun olmayabilir.

Her iki grubumuzda da lökosit ve CRP değerleri normal sınırların üzerinde saptanmakla birlikte, perkütan kolesistostomi yapılan hasta grubunda, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla artmış olduğu ve dolayısıyla enflamasyonun daha fazla olduğu gözlemlenmektedir. Bu bulgular ışığında hastadaki enflamasyonu değerlendiren NLR, PLR, SII skora sistemleri kolesistostomi veya kolesistektomi yapılma kararını alırken yardımcı olabilir.

Trombosit ile NLR 'nın çarpılması ile hesaplanan SII 'in malign hastalığı veya koroner arter hastalığı olan kişilerde prognozunu tahmin etmekte kullanılabileceği gibi pankreatit ve kolesistit gibi enflamasyonun arttığı durumlarda da prognozu belirlemek için kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁶⁻¹⁸ Perkütan kolesistostomi yapılan hastalarımızda kolesistektomi yapılan hasta grubuna göre SII 'in anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, perkütan kolesistostomi hastalarını belirlemede %69 sensitivite, %68 spesifisite ile kullanılabileceğini saptadık. PLR ise trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmakta olup enflamasyonla seyreden hastalıklarda ayırıcı tanıya veya prognozu belirlemede kullanılabilmektedir.^{19,20} Çalışmamızda PLR 'nin perkütan kolesistostomi yapılacak olan hastaları kolesistektomi yapılacak olan hastalardan ayırt etmek için kullanıldığında %73 sensitivite, %72 spesifisiteye sahip olduğunu saptadık. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanan NLR ise yine özellikle akut kolesistitin şiddetinin belirlenmesinde ve ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılabileceği çalışmalarda gösterilmiş olan bir indeks olarak tanımlanmıştır.²¹ Çalışmamızda yaptığımız ROC analizi sonucunda perkütan kolesistostomi veya kolesistektomi kararı verilirken yukarıda bahsedilen indeksler arasında en güvenle kullanılacak olanın NLR olduğunu saptadık.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Hasta sayımızın az olması, çalışmamızın retrospektif olarak planlanmış olması çalışmamızın kısıtlılıkları olup, elde edilen sonuçlar geneli temsil etmiyor olabilir. Bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Literatürde kolesistektomi veya kolesistostomi kararı alınmasında tedavinin gerçekleştirildiği kliniğin donanımı ve tecrübesinin önemli rol oynadığı belirtilmektedir.¹⁵ Her ne kadar kolesistostomi, sıklıkla kolesistektomi yapılamayacak olan hastalar için kullanılan bir yöntem olsa da özellikle COVID-19 pandemisi döneminde, uygun

hastalarda, palyasyonu sağlayabilecek kuvvetli bir alternatif yöntem olarak değerlendirilebilir. Bu kararın alınmasında PLR, SII ve özellikle NLR klinisyene yardımcı olabilir.

Yazarların çalışmadaki katkı oranları eşit olup, çalışma için herhangi bir destek almamıştır. Teşekkür edilecek bir kurum veya kişi bulunmamaktadır.

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 04.03.2022 tarihinde E-71522473-050.01.04-113321-64 numara ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Knab, L. M., Boller, A.-M. & Mahvi, D. M. Cholecystitis. *Surg. Clin. North Am.* 2014;94:455-470.
2. Kucuk, S. & Mızrak, S. Diagnostic Value of Inflammatory Factors in Patients with Gallbladder Cancer, Dysplasia, and Cholecystitis. *Cancer Control* 2021;28:108-112.
3. Peery, A. F. et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015;149:1731-1741.
4. Lee, S. O. & Yim, S. K. Management of acute cholecystitis. *Korean J. Gastroenterol.* 2018;71:264-268.
5. Hirota, M. et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2007;14:78-82.
6. Mayumi, T. et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2018;25:96-100.
7. Yokoe, M. et al. Accuracy of the Tokyo Guidelines for the diagnosis of acute cholangitis and cholecystitis taking into consideration the clinical practice pattern in Japan. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2011;18:250-257.
8. Yokoe, M. et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2018;25:41-54.
9. Song C. Y. et al. Correlation analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio and trombosit-to-lymphocyte ratio and central cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2021;43:944-948.
10. Bilge, M., Akilli, I. K., Karaayvaz, E. B., Evetlova, A. & Kart Yasar, K. Comparison of systemic immune-inflammation index (SII), early warning score (ANDC) and prognostic nutritional index (PNI) in hospitalized patients with malignancy, and their influence on mortality from COVID-19. *Infect. Agent. Cancer* 2021;16:60.
11. Ozdemir, A., Kocak, S. Y., Karabela, S. N. & Yilmaz, M. [Can systemic immune inflammation index at admission predict in-hospital mortality in chronic kidney disease patients with SARS-CoV-2 infection]. *Nefrologia* 2021;09:122-123
12. Takada, T. et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* vol. 2013;20:1-7.
13. Loozen, C. S., Oor, J. E., van Ramshorst, B., van Santvoort, H. C. & Boerma, D. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg. Endosc.* 2017;31:504-515.
14. Warttig, S., Ward, S., Rogers, G. & Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349:6241.
15. Shakir, T., Matwala, K., Vasan, A. & Karamanakos, S. Percutaneous Cholecystostomy for Acute Cholecystitis: A Three-Year Single-Centre Experience Including During COVID-19. *Cureus* 2021;13:20385.
16. Esenboğa, K., Kurtul, A., Yamantürk, Y. Y., Tan, T. S. & Tutar, D. E. Systemic immune-inflammation index predicts no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol.* 2021;1:1-8.
17. Alifano, M. Systemic immune-inflammation index and prognosis of advanced non-small cell lung cancer. *Annals of translational medicine* vol. 2020;8:667.
18. Zhang, D. et al. Systemic Immune-Inflammation Index for Predicting the Prognosis of Critically Ill Patients with Acute Pancreatitis. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:4491-4498.
19. Asik, Z. The Role of the NLR and PLR in Urinary Tract Infection. *Clin. Lab.* 2021;1:67.
20. Rajalingam, V. R. et al. The Role of Neutrophil-Lymphocyte-Ratio (NLR) and Trombosit-Lymphocyte-Ratio (PLR) as a Biomarker for Distinguishing Between Complicated and Uncomplicated Appendicitis. *Cureus* 2022;14:21446.
21. Kler, A., Taib, A., Hajibandeh, S., Hajibandeh, S. & Asaad, P. The predictive significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks. Arch. Surg.* 2021;423:350-2.

Yıllık 300 milyon Hasta Muayenesi; Türkiye’de 2. ve 3. Basamak Kamu Sağlık Tesisleri Acil Servis ve Poliklinik Hizmetlerinin Değerlendirilmesi

300 million Patient Examinations per year; Evaluation of Emergency and Polyclinic
Services of 2nd and 3rd Stage Public Health Facilities in Türkiye

Attila Beştemir, Hakan Aydın

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul/ Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Attila Beştemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

T: +90 532 397 77 37

E-mail : attilabes@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09.06.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 11.08.2022

Orcid :

Attila Beştemir <https://orcid.org/0000-0003-0986-9039>

Hakan Aydın <https://orcid.org/0000-0003-3195-1805>

(Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2022, 12(3):496-502) DOI: 10.31832/smj.1128439

Öz

Amaç	Çalışmamızda Türkiye’de acil servislere ve hastane polikliniklerine başvuran ve muayene edilen hasta sayıları incelendi. Amaç ülkemiz kamu hastanelerine olan başvuruları saptamak, yıllara göre değişimlerini incelemek ve acil servis ile poliklinik hizmetlerinin son yıllardaki değişimini göstermektir.
Yöntem ve Gereçler	Retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanan bu çalışmada 1 Ocak 2016-1 Ocak 2022 tarihleri arasında Türkiye’de 2. ve 3. Basamak kamu hastaneleri polikliniklerine ve acil servislerine başvuran hasta sayılarına ait veriler ele alınmıştır.
Bulgular	Ülkemizin nüfusu 2016’da yaklaşık 79,8 milyon iken 2021 yılı sonu itibarıyla 84,6 milyona çıkmıştır. Bu süreçte acil servislere muayene edilen hasta sayısı 2016’da 92,6 milyon kişi iken 2021 sonu itibarıyla 129,5 milyona çıkmıştır. Aynı dönem içerisinde polikliniklerdeki muayene sayıları 199,5 milyondan 136,9 milyona düşmüştür.
Sonuç	Sağlık hizmetlerinde yaşanan olumlu gelişmelerle birlikte hizmete erişilebilirliğin de artmasıyla son yıllarda sağlık hizmeti alma talebinde ciddi artışlar yaşanmıştır. Bu taleplerden en çok etkilenen alan olan acil servislere muayene edilen hasta sayısı ve tüm muayene oranları içerisindeki payı yıllar içerisinde büyük artış göstermiştir.
Anahtar Kelimeler	Acil servis; Poliklinik; Kamu Hastaneleri

Abstract

Introduction	<i>In our study, the number of patients admitted to and examined in emergency departments and hospital outpatient clinics were examined in Türkiye. The aim is to identify the admission to public hospitals in our country, to examine their changes over the years, and to show the change in emergency and polyclinic services in recent years.</i>
Materials and Methods	<i>In this study, which is planned as a retrospective descriptive study, data on the number of patients who applied to the 2nd and 3rd level public hospitals outpatient clinics and emergency services in Türkiye between January 1, 2016 and January 1, 2022 were discussed.</i>
Results	<i>While the population of our country was approximately 79.8 million in 2016, it increased to 84.6 million by the end of 2021. In this process, the number of patients examined in emergency services increased from 92.6 million in 2016 to 129.5 million by the end of 2021. In the same period, the number of examinations in polyclinics decreased from 199.5 million to 136.9 million.</i>
Conclusion	<i>Along with the positive developments in health services, there has been a serious increase in the demand for health services in recent years, with the increase in accessibility to services. The number of patients examined in the emergency services, which is the area most affected by these demands, and its share in all examination rates have increased greatly over the years.</i>
Keywords	<i>Emergency room; Polyclinic; Public hospitals</i>

GİRİŞ

Sağlık hizmeti sunumunda temel kurumlar hastanelerdir.¹ Hastaneler sağlık hizmetlerinin kesintisiz sunulduğu, bu konuda gerekli olan tetkik, teşhis ve araştırmaların yürütüldüğü, yönetimi profesyonellerce sağlanan kurumlar olarak tanımlanmaktadır.^{2,3} Hastaneler temel olarak tedavi hizmetlerinin, koruyucu ve geliştirici sağlık hizmetlerinin, eğitim hizmetlerinin ve araştırma hizmetlerinin sunulduğu kurumlardır.^{4,5} Sağlık kurumlarında sunulan hizmetler işlevsel sınıflandırmanın yanında farklı şekillerde de sınıflandırılabilir. Sağlık kurumlarında sunulan hizmetler incelendiğinde temel olarak tıbbi hizmetler, tıbbi destek hizmetleri, yönetim hizmetleri ve teknik hizmetler olarak sınıflandırılmaktadır. Sağlık kurumlarında tıbbi hizmetler esas olarak poliklinik ve klinik hizmetleri olarak ikiye ayrılmakla birlikte destek hizmetleri de tıbbi hizmetler içerisinde yer almaktadır.^{6,7} Sağlık kurumlarının türleri ve yapıları gün geçtikçe değişmekte olup poliklinik hizmetleri de bu değişimden etkilenmektedir.^{8,9}

Poliklinik hizmetleri gerek acil servislerde gerekse polikliniklerde, ayaktan muayene, tetkik, teşhis ve tedavi hizmetlerinin yapıldığı, hastanelerin ilk müracaat birimleridir.¹⁰ Poliklinikler hastaların ayaktan tedavi hizmeti aldıkları birimler olmalarının yanı sıra yatarak tedavinin, başka bir deyişle klinik veya servis hizmetlerinin de öncülü durumdadırlar. Hastaların yatarak tedavi almaları için ilk önce polikliniğe müracaat etmeleri gerekmekte ve hastalar burada yapılacak işlemlerden sonra kliniklere kabul edilebilecektir.^{9,10} Acil Servisler (AS) hastalarda herhangi bir kritere bakılmaksızın başvuru kabulü yapan ve aciliyet durumlarına göre içerisinde triaj alanlarına sahip olan ve 7/24 kesintisiz hizmet veren sağlık birimleridir.¹¹ Türkiye'de gerek acil servislere gerekse polikliniklere çok sayıda başvuru mevcuttur. Acil servisler, Türkiye'de hasta popülasyonunun önemli bir kısmını karşılayan tanı ve tedavi birimleridir. Çalışmamızda ülkemiz acil servislerine ve hastane polikliniklerine başvuran ve muayene edilen hastalar ile tanı ve tedavi sürecinde istenen konsültasyonların sayısal düzeyleri incelenmiştir. Çalışmamızdaki temel

amaç ülkemiz 2. ve 3. Basamak Kamu Hastanelerine olan başvuruları saptamak, yıllara göre değişimlerini incelemek ve acil servis ile poliklinik hizmetlerinin son yıllardaki değişimini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı, gözlemsel bir çalışma olup, Ankara Şehir Hastanesi 2 nolu klinik araştırmalar etik kurul başkanlığından 27/05/2022 tarih E2-22-1880 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra toplanan verilerle çalışma başlatılmıştır. Türkiye'de 1 Ocak 2016-1 Ocak 2022 tarihleri arasında 2. ve 3. Basamak 836 kamu hastanesi polikliniklerine ve acil servislerine başvuran ve Sağlık Bakanlığı veri sisteminde kayıtlı olan hastalara ait veriler ele alınmıştır. Veriler içerisinde yıllara göre poliklinik muayene sayıları, acil servis alanlarındaki muayene sayıları, konsültasyon sayıları, ülkemizde yıllara göre nüfus değişimi ile bu hizmetlerin karşılaştırılmaları incelenmiştir. Pandemi sürecinde poliklinik ve acil servis hizmetlerinin analizi de çalışmamızda yer bulmuştur. Veriler tablolama programı üzerine kaydedilmiş ve yüzdesel değişimleri tablolama programı istatistiksel formülleri üzerinden hesaplanmıştır. Çalışmanın doğası gereği onamlardan feragat edilmiştir.

BULGULAR

Ülkemizin nüfusu 2016 yılında 79,8 milyon iken her yıl sürekli artış göstererek 2021 yılı sonunda 84,6 milyona ulaşmıştır. Yıllık ortalama nüfus artışı %1,2 olarak saptanmıştır¹² (Tablo 1).

Yıllara göre poliklinik hizmetlerine baktığımızda 2016'da yaklaşık 199,6 milyon hasta muayene sayısı mevcutken 2017'de %14,7 oranında artış göstermiştir, 2018'de artış oranı %6,4 olmuştur. 2019 yılında poliklinik muayene sayılarında %21,4 oranında azalma görülmüş ve 2020 yılında da %41,4'lük oranda bu düşüş devam etmiştir. 2021 yılıyla birlikte muayene sayıları tekrar yükselmiş ve bu oran %22 olarak hesaplanmıştır (Tablo 1). Son 6 yıl içerisinde polikliniklerde yıllık ortalama muayene sayısı yaklaşık 185,5

milyon olarak saptanmıştır (Tablo 2). Acil servis harici nüfusa göre yıllık kişi başı muayene sayıları değerlendirildiğinde; 2016'da kişi başına 2,5 poliklinik muayenesi,

2017'de kişi başı 2,83, 2018'de kişi başı 2,97, 2019'da 2,3, 2020'de 1,34, 2021 yılında da kişi başı yıllık 1,61 poliklinik muayenesi düşmüştür.

Tablo 1. Yıllara göre Ülke Nüfusunda, Poliklinik ve Acil Servis Muayene Sayılarında, Konsültasyon Sayılarındaki Değişimler

Sütun1	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Sut Kodu +Adı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı
Türkiye Cumhuriyeti Nüfusu	79.814.871,0	80.810.525,0	82.003.882,0	83.154.997,0	83.614.362,0	84.680.273,0
Normal Poliklinik Muayenesi	199.598.394,0	229.012.071,0	243.769.419,0	191.493.506,0	112.152.363,0	136.905.290,0
Acil Servis Yeşil Alan Muayenesi	18.290.109,0	21.219.970,0	24.244.692,0	28.993.436,0	17.012.013,0	22.092.239,0
Sarı-Kırmızı Alan Muayenesi	74.320.915,0	86.271.610,0	93.738.279,0	100.771.024,0	76.555.867,0	107.496.231,0
Acil Servis Toplam Muayene Sayıları	92.611.024,0	107.491.580,0	117.982.971,0	129.764.460,0	93.567.880,0	129.588.470,0
Uzman Hekim Konsültasyon Sayısı	12.146.460,0	14.348.013,0	14.941.950,0	16.729.215,0	13.222.997,0	14.646.268,0
Konsültasyon sayısı/ Toplam muayene sayısı	4,10%	4,20%	4,10%	5,20%	6,40%	5,40%

Tablo 2. Yıllara göre Acil Servis ve Poliklinik Muayene Sayı ve Oranları

Sütun1	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Yıllık Ortalama
	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	İşlem Sayısı	
Poliklinik Muayene Sayıları	199.598.394,0	229.012.071,0	243.769.419,0	191.493.506,0	112.152.363,0	136.905.290,0	185.488.507,17
Poliklinik Muayene/ Toplam Muayene Oranı (%)	68,40%	68,10%	67,40%	59,70%	54,60%	51,40%	57,80%
Acil Servis Muayene Sayıları	92.611.024,0	107.491.580,0	117.982.971,0	129.764.460,0	93.567.880,0	129.588.470,0	111.834.397,5
Acil servis Muayene / Toplam Muayene Oranı (%)	31,60%	31,90%	32,60%	40,30%	45,40%	48,60%	42,20%
Toplam Muayene Sayısı	292.209.418,0	336.503.651,0	361.752.390,0	321.257.966,0	205.720.243,0	266.493.760,0	297.322.904,0
Acil Servis Yeşil Alan %	%19,65	%19,7	%20,5	%22,2	%18,1	%16,7	%19,48
Acil Servis Sarı/Kırmızı Alan %	%80,35	%80,3	%79,5	%77,8	%81,9	%83,3	%80,53

Acil servis toplam muayene sayıları incelendiğinde 2016 yılında 92,6 milyon hasta muayenesi varken 2017'de %16 oranında artışla 107,4 milyona çıkmış, 2018'de bir önceki yıla göre artış oranı %9,7 olarak saptanmıştır. 2019 yılında da artış devam etmiş ve 129,7 milyon hasta muayenesine çıkarak son 6 yılın en yüksek sayısına ulaşmıştır. 2019 yılındaki artış oranı %9,9 olarak saptanmıştır. 2020 yılında poliklinik muayene sayılarındaki düşüş kadar olmasa da acil servis muayene sayılarında da azalma saptanmıştır, bu azalmanın oranı bir önceki yıla göre %26,3 olarak bulunmuştur. 2021 yılıyla birlikte muayene sayısı tekrar yükseleğe geçerek 2020 yılına göre %38,4 oranında rekor artışla 2019 yılındaki seviyelerine yaklaşmıştır (Tablo 1).

Nüfusa göre kişi başı yıllık ortalama acil servis poliklinik başvuruları incelendiğinde 2016'da kişi başına 1,16 poliklinik muayenesi, 2017'de kişi başı 1,33, 2018'de kişi başı 1,43, 2019'da 1,56, 2020'de 1,11, 2021 yılında da kişi başı yıllık 1,53 acil servis başvurusu ve muayenesi düşmüştür.

Acil servislerde hastaların yeşil alan, sarı/kırmızı alanlardaki muayene oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre 6 yıllık başvurular incelendiğinde başvuruların %19,48'inin acil yeşil alana, %80,53 ise sarı/kırmızı alanlara olduğu görülmüştür.

Son 6 yıl içerisinde acil servis ve polikliniklerde toplam muayene sayıları 205,7 milyon ile 361,2 milyon arasında değişmiştir. Ortalama muayene sayıları yıllık 300 milyon hasta sınırına dayanmıştır. Acil servislerin toplam muayenedeki payı 2016'da %31,6 iken 2021 sonu itibarıyla bu oran %48,6'ya çıkmıştır (Tablo 2).

Nüfusa göre toplam poliklinik başvuruları incelendiğinde 2016'da kişi başına 3,66 poliklinik muayenesi, 2017'de kişi başı 4,16, 2018'de kişi başı 4,41, 2019'da 3,86, 2020'de 2,46, 2021 yılında da kişi başı yıllık 3,14 muayene düşmüştür.

6 yıllık bu süreçte gerek acil servislerden istenen gerekse polikliniklerden ve servislerden istenen uzman hekim

konsültasyon sayılarını incelediğimizde 2016-2017 arasında %18,1'lik artış, 2017-2018 arasında %4,1 oranında artış, 2018-2019 arasında %11,9 oranında artış görülmüştür. 2020-2021 arasında ise %20,9 oranında düşüş görülmüştür. 2021-2022 yılları arasında tekrar artış görülmüş bunun oranı da %10,7 olarak hesaplanmıştır (Tablo 1). Bu konsültasyon oranlarının acil servis ve poliklinikte muayene edilen tüm hasta sayılarının oranları Tablo 1'de detaylı gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Ülkemiz 2. ve 3. Basamak Kamu Hastanelerinde acil servis harici poliklinik muayene sayıları incelendiğinde 2016-2019 arasında muayene sayılarında ciddi artışlar görülmüş olup 2019 yılında başlayan düşüş 2020 yılında pandemiyle birlikte hızlanmış 2021 yılında ise bir önceki yıla göre muayene sayıları artsa da 2016 yılındaki seviyesinden yaklaşık %31 oranında daha azdır. Nüfusa göre kişi başı poliklinik başvurusu 2,5 iken bu sayı 1,6 seviyesine inmiştir. Bunda özellikle son dönemde özel hastanelerin sayısının artması, özel hastane muayenelerinde sosyal güvenlik kurumu anlaşmalarının artışı ve anlaşmalı kurumlarda muayene ücretlerinin devlet desteğinde olması neticesinde özel hastanelerde poliklinik hizmetlerinin gelişimi ve hastaların bir kısmının da işlerin daha hızlı halledildiğini düşündükleri acil servisleri kullanmaları bunun yanında Covid-19 pandemisiyle beraber kronik rahatsızlıkları bulunan hastaları olası bulaştan korumak amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından ilaç raporlarının süresinin otomatik uzamasını sağlayacak düzenlemelerin yapılması, poliklinik muayene sayılarındaki azalmanın temel nedenleri olarak görülmektedir.¹³

Ülkemizde bahse konu hastanelerimiz acil servislerinde muayene sayıları Covid-19 pandemisinin başladığı 2020 yılı harici sürekli artış göstermiştir. Son 6 yılda nüfus artışının yıllık %1,2 olduğu hesap edildiğinde acil servisteki muayene sayılarındaki yıllık ortalama %6,1'lik artış bize acil servislerdeki muayene sayılarının nüfus artış oranına göre yaklaşık 4 kat daha fazla arttığını göstermekte-

dir. Bunu başka bir istatistikle de desteklemek gerekirse 2016'da kişi başına düşen acil muayene sayısı 1,16 iken bu düzey 6 yılın sonunda 1,53 seviyelerine kadar çıkmıştır.¹⁴

Acil servislerde iş ve işleyişin hızlı olması, tetkik ve teşhis anlamında her türlü işlemin yapılabilir olması, yerli, yabancı, sigortalı, sigortasız tüm acil hastaların ücretsiz muayene olabilmesi, randevu ihtiyacı olmaması, 7/24 hizmet veriyor olması, poliklinik randevusu bulamayan hastaların sıkça başvurması, ülkemizde 1.basamak sağlık kuruluşlarının yeterince tercih edilmemesi gibi nedenlerden dolayı acil servislerde muayene sayıları ve tüm muayeneler içerisindeki payı hızla artmış olup bu oran 2016 yılında %31,6 iken 2021 yılı sonu itibarıyla %48,6'ya kadar çıkmıştır (Tablo 2).

Acil serviste alanlara göre muayene oranları incelendiğinde yeşil alanda muayene oranları %16,7 ile %22,2 arasında, sarı-kırmızı alan muayene oranları da %79,5 ile %83,3 oranında değişmiştir. Sonuçların esasen bu şekilde çıkması sürpriz gibi görünmüş, beklenen, düşünülen acil servislerin çoğu hastasının yeşil alan hastası olduğu olsa da resmi rakamlar bize sarı ve kırmızı alan hastalarının yeşil alan hastasına göre ortalama 3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Sonuçların bu şekilde çıkması gerçekten sarı-kırmızı alan hastalarının sayısının fazla olması nedeniyle olabileceği gibi hastanelerde tetkik istemi yapılan olgularda sarı-kırmızı alan kaydının açılması gerekliliğine bağlı ya da yeşil alan kaydında hastanelerin sadece muayene ücreti alabilmesi ve birçok hastadan zarar etmesi nedeniyle kayıtların bir kısmının sarı ve kırmızı alan kaydına dönüştürülmesine bağlı da olabilmektedir.^{14,15}

Çalışmada belirtilen hastanelerde acil servis ve polikliniklerde toplam muayene edilen hasta sayıları 2016-2019 arasında sürekli artış göstermiş, 2018'de son yıllardaki en yüksek sayıya ulaşmıştır. 2019 yılında acil servislerdeki artışın devam etmesine rağmen poliklinik muayene sayılarındaki hızlı düşüş neticesinde toplam muayene sayısında düşüş görülmüş ve 2020 yılında Covid-19 pande-

miyle beraber en düşük seviyesini görmüştür. Nüfusa göre toplam muayene sayıları ve oranları incelendiğinde son 6 yılda kişi başı yıllık ortalama 3,61 sayıda muayene düşmektedir. Yapılmış benzer çalışmalarla karşılaştırmak amacıyla 2018 yılına ait veriler incelendiğinde 2. ve 3. Basamak Kamu Hastaneleri kişi başı yıllık ortalama muayene sayısı 4,4 bulunmuştur. Aynı yıl kamu, özel, üniversite tüm basamaklarda muayene edilen hasta sayıları incelendiğinde yıllık kişi başı 9 hasta muayenesi saptanmıştır. Bu çalışmalar bize 2018 yılı içerisinde hastaların yaklaşık yarısının 2. ve 3. Basamak kamu hastanelerinde muayene edildiği diğer yarısının ise 1. Basamak kamu sağlık tesisleri ile özel hastaneler ve üniversite hastaneleri tarafından karşılandığını göstermektedir.¹⁶

Dünyadaki benzer veriler tarandığında OECD ülkelerine ait veriler incelendiğinde 2018 yılı verilerinde Güney Kore kişi başı ortalama 16,6 muayeneye dünya sıralamasında ilk sırada, Japonya kişi başı ortalama 12,9 muayeneye dünya sıralamasında ikinci sıradadır. Onları yıllık kişi başı ortalama 10,9, 10,5 ve 9 muayene sayılarıyla sırasıyla Macaristan, Almanya ve Türkiye takip etmektedir.¹⁵ OECD ülkelerine ait istatistiklerin verildiği bir diğer kaynakta 18 OECD ülkesinde kişi başı yıllık muayene sayılarına bakıldığında 1,6 milyar müracaatla Japonya ilk sırada, 873 milyon başvuruyula Almanya 2.sırada, Güney Kore 857 milyon başvuruyula 3.sırada, 740 milyon başvuruyula Türkiye 4.sırada yer almaktadır, onu 378 milyon başvuruyula Meksika takip etmektedir. Bu sıralamaları yaparken kişi başına düşen hekim sayılarını da değerlendirmek doğru olacaktır. 2018 yılında Güney Kore'de bin kişi başına 2,4 hekim, Japonya'da 2,5 hekim, Almanya'da 4,3 hekim, Macaristan'da 3,4 hekim, Meksika'da 2,4 hekim ve Türkiye'de ise 1,9 hekim düşmektedir.^{15,17,18}

Son 6 yıllık uzman hekim konsültasyon sayıları incelendiğinde en düşük sayı 2016 yılında 12,1 milyon, en yüksek ise 2019 yılında 16,7 milyon hasta olarak saptanmıştır. Konsültasyon sayılarının toplam muayeneler içerisindeki en yüksek payı %6,4 ile Covid-19 pandemisinin başladığı

2020 yılında görülmüş, en düşük dönem ise 2016 ve 2018 yıllarında olduğu oranın da %4,1 olduğu saptanmıştır. Yıllara göre konsültasyon sayıları incelendiğinde, 2016-2019 yılları arasında başvuru sayılarıyla korele bir şekilde artma ya da azalma göstermiştir. Pandemi sürecinde yatış, konsültasyon ihtiyacı olan hasta sayısının fazla olması nedeniyle bu dönemde oran %6,4'e kadar çıkmıştır. ABD'de ve Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda toplam muayene edilen hastalar içerisinde konsülte edilen hastaların oranı sırasıyla %10,7 ve %7,2 olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁻²⁰ Toplumun yaşı, kronik hastalıkların oranı, sağlık sistemlerinin farklılığı gibi konsültasyon sayılarını ve oranlarını belirleyen birçok faktör vardır.

Sonuç olarak ülkemiz 2. ve 3. Basamak Kamu hastanelerinde Acil servis muayene sayıları nüfus artışının çok ötesinde artış göstermeye devam etmektedir. Toplam hasta muayene oranlarında payı %31,6'dan %48,6'ya çıkan acil servislerde, sorunların kapsamlı incelenerek bu oranın düşürülmesine yönelik uygulamaların hayata geçmesi artan hizmet kalitesiyle birlikte gerek hastalarda gerekse sağlık çalışanlarında memnuniyeti artıracaktır. Birinci basamaktan üçüncü basamağa kadar poliklinik hizmetlerinin desteklenmesi ve güçlendirilmesi, acil servislerin toplam muayenedeki payını azaltacak, iş yükünü düşürebilecek temel etkenler olarak göze çarpmaktadır.

Limitasyonlar: Çalışmada sadece 2. ve 3. basamak kamu sağlık tesisleri verilerinin bulunması, özel sağlık kuruluşlarının verilerinin olmaması çalışmadaki sınırlamalardır.

Açıklamalar

Çalışmamız 2. ve 3. Basamak Kamu hastanelerinin yıllık acil servis muayene sayılarını, acil servis harici poliklinik muayene sayılarını, konsültasyon sayılarını ve yıllara göre değişimlerini kapsamaktadır. Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı, gözlemsel bir çalışma olup, Ankara Şehir Hastanesi 2 nolu klinik araştırmalar etik kurul başkanlığından 27/05/2022 tarih E2-22-1880 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra toplanan verilerle çalışma başlatılmıştır.

İnsan hakları Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uyuldu.

Yazar Katkıları

Çalışma konsepti ve tasarımı (AB, HA), verilerin elde edilmesi (AB, HA), verilerin analizi ve yorumlanması (HA, AB), makalenin taslağının hazırlanması (AB, HA), önemli entelektüel içerik için makalenin kritik revizyonu (HA, AB). Tüm yazarlar gönderilen sürümü onayladı.

Finansman

Bu araştırma, kamu veya ticari sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir hibe almamıştır.

Teşekkür

Yok

Çıkar Çatışması/Çatışmaları

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Kaynaklar

1. Ağırbaş İ, Sağlık kurumların yönetiminde temel kavramlar, Sağlık kurumları yönetimi-1 (ss. 26-45), 2012, Eskişehir: T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2631.
2. Büyükmirza Kamil, Durukan Köse, "Sağlık Uygulama Tebliği'nin Poliklinik Birim Maliyetleri Açısından Değerlendirilmesi", Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi, 2014, Yıl: 2, S.8, Ss. 28-37.
3. Akdoğan, NalanTekdüzen Muhasebe Sisteminde Maliyet Muhasebesi Uygulamaları, Gazi Kitabevi, 2009, Ankara, 8. Baskı.
4. Tengilimoğlu D, Işık O, Akpolat M. Sağlık İşletmeleri Yönetimi. Nobel Yayın, 3. Baskı, Ankara, 2011a.S.302-309, 321-323.
5. Çelik Y, Poliklinik ve Klinik Hizmetleri Yönetimi, Sağlık Kurumları Yönetimi-II (ss. 28-57). 2013, Eskişehir: T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2861.
6. Ataç G. Bir Kamu Hastanesinde Departmantal Maliyet Analizi, 2009, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
7. Resmi Gazete. (1983). Yataklı tedavi kurumları işletme yönetmeliği. Ankara: Resmi Gazete, Sayı: 17927 Mük., Tarih: 13.01.1983.
8. Can H, Kavuncubaşı Ş, Yıldırım S, Kamu ve Özel Kesimde İnsan Kaynakları Yönetimi. 6. Baskı. Siyasal Kitabevi, Ankara; 2009, s.13-14,132-148.
9. Erenler AK, Akbulut S, Guzel M, Cetinkaya H, Karaca A, Turkoz B et al. Reasons For Overcrowding In The Emergency Department: Experiences And Suggestions Of An Education And Research Hospital. Turk J Emerg Med 2014;14 (2):59-63
10. Tengilimoğlu, D., Işık, O. & Akbolat M, Sağlık işletmeleri yönetimi, 2019, Ankara: Nobel Yayınevi.
11. Ozüçelik DN, Kunt MM, Karaca MA, Erbil B, Sivri B, Sahin A et al. A model of complaint based for overcrowding emergency department: Five-Level Hacettepe Emergency Triage System. Ulus Travma AcilCerrahi Derg. 2013 May;19(3):205-14
12. <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Nufus-ve-Demografi-109>
13. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), "Kronik Hastalığı Nedeniyle Sağlık Raporu Olan Hastaların İlaç Temini" hakkında bir duyuru, 08.04.2022
14. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, 2018. T.C. Sağlık Bakanlığı sağlık istatistikleri yıllığı, Ankara.
15. Çıraklı Ü, 18 OECD Ülkesinde 2002-2018 Yılları Arası Kişi Başı Ortalama Hasta Muayene Sürelerinin Karşılaştırılması, 2020, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Dergisi, 43-54
16. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık istatistikleri genel bilgi kitapçığı, Ankara
17. <https://stats.oecd.org/>, 2020, OECD,Healthcare Utilization.
18. TÜİK. (2020). Hekim sayısı, hekim başına düşen kişi sayısı ve hekim başına hasta müracaat sayısı, 2009- 2018.
19. Cortazzo J, Guertler A , Rice M, Consultation and referral patterns from a teaching hospital emergency department, 2016, [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(93\)90082-M](https://doi.org/10.1016/0735-6757(93)90082-M)
20. Koçak Y, Acil Servise Başvuran Non-Travmatik 65 Yaş Üstü ve Altı Hastaların İstenilen Konsültasyonlar Açısından Niteliksel ve Niceliksel Olarak Retrospektif Yaklaşımla Karşılaştırılması, 2018, Bursa Uludağ University ProQuest Dissertations Publishing, 28739689

Biparametric Prostate MRI Shows Similar Diagnostic Accuracy Rates for Prostate Cancer Detection with Multiparametric MRI

Biparametrik Prostat MRG, Multiparametrik MRG ile Prostat Kanseri Tespiti İçin Benzer Tanısal Doğruluk Oranları Gösterir

Aysegul Gormez¹, Osman Melih Topcuoglu¹, Faruk Yencilek²

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Yazışma Adresi / Correspondence:

Oğuz Kadir Eğilmez

Department of Otorhinolaryngology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

T: +90 216 578 48 51

E-mail: gundogdu.aysegul@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.11.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 08.09.2022

Orcid :

Aysegul Gormez <https://orcid.org/0000-0001-5620-2881>

Osman Melih Topcuoglu <https://orcid.org/0000-0002-4008-3395>

Faruk Yencilek <https://orcid.org/0000-0003-2911-1276>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):503-509) DOI: 10.31832/smj.1021146

Abstract

Objective	To compare the diagnostic accuracy of bp-MRI with standard mp-MRI in the diagnosis of prostate cancer.
Materials and Methods	We retrospectively evaluated the bp-MRIs in comparison with mp-MRIs at 3 Tesla. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV), for bp- and mp-MRIs were calculated and compared.
Results	A total of 202 patients with a mean age of 62.4±11.8 years (range from 31 to 86 years) fulfilled the inclusion criteria. In patients with PI-RADS 4 and 5 lesions; the sensitivity, specificity, PPV, NPV for bp-MRI versus mp-MRI were 95.4%, 77.2%, 53.8%, 98.3% and 97.7% vs 73.4%, 50.5%, 99.1%, respectively.
Conclusion	Overall diagnostic accuracy was similar for the bp-MRI and the mp-MRI for PI-RADS 4 and 5 lesions.
Keywords	Biparametric prostate MRI, multiparametric prostate MRI; Prostate MRI, PI-RADS.

Öz

Amaç	Prostat kanseri tanısında bp-MRG'nin tanısal doğruluğunu standart mp-MRG ile karşılaştırmak.
Gereç ve Yöntem	3 Tesla MRG cihazında elde edilen bp-MRG bulguları mp-MRG bulguları ile karşılaştırmalı olarak retrospektif olarak değerlendirildi. Bp- ve mp-MRG'ler için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler (PPV ve NPV) hesaplandı ve karşılaştırıldı.
Bulgular	Ortalama yaşı 62.4±11.8 yıl (31-86 yıl aralığında) olan toplam 202 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. PI-RADS 4 ve 5 lezyonlu hastalarda; bp-MRG ve mp-MRG için duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV sırasıyla %95.4, %77.2, %53.8, %98.3 ve %97.7, %73.4, %50.5, %99.1 idi.
Sonuç	PI-RADS 4 ve 5 lezyonları için tanısal doğruluk oranları bp-MRI ve mp-MRI için benzer bulundu.
Anahtar Kelimeler	Biparametrik prostat MRG; multiparametrik prostat MRG; prostat MRG; PI-RADS

INTRODUCTION

Multi-parametric prostate magnetic resonance imaging (mp-MRI) is a well-established standard method for the detection of prostate cancer (PC). Patients with clinical suspicion of PC according to rectal examination and/or clinical history and elevated prostate specific antigen (PSA) are typical candidates for mp-MRI, although PSA is not a specific tumor marker. The Prostate Imaging Reporting Data System (PI-RADS) was published in 2012 and revised in 2015 and 2019 for standard imaging protocol and reporting.¹⁻³ The recommended mp-MRI contains T1- and T2-weighted (T1W and T2W) imaging, diffusion weighted imaging (DWI), and dynamic contrast-enhanced (DCE) T1W MRI sequences. The total scan time for a mp-MRI is approximately 30-40 min.⁴ and obviously it is time-consuming. In addition, the over-estimated results of mp-MRI may cause unnecessary invasive biopsies and even over-treatment.⁵ Over time, it was debated that mp-MRI with contrast enhanced images add little for detection and localization of the PC and therefore, new strategies to decline the total scan time and costs as low as possible without reducing the diagnostic accuracy, are receiving increased interest.

Bi-parametric prostate magnetic resonance imaging (bp-MRI) as a new protocol for prostate cancer detection, is simple, contains only two sequences (T2 weighted imaging and DWI) and takes about 15 min. without intravenous contrast material administration. Therefore, the abbreviated protocol offers benefits in terms of costs, scan time and eliminates the risk related to the use of gadolinium-based contrast agents. It was reported that bp-MRI could be sufficient for accurate diagnosis of PC with those advantageous features as a fast triage test prior to biopsy.^{4,6-12}

In this study, we aimed to determine the diagnostic accuracy of the bp-MRI in comparison with the standard mp-MRI at 3 Tesla for patients with PI-RADS version 2.1 category of 4 and 5 lesions.

MATERIAL and METHODS

Study Concept and Inclusion Criteria

Local Institutional Review Board approved this retrospective single-center study and written informed consent was waived for this type of study. Study population covered patients from local radiologic database between January-2015 and February-2019. We retrospectively evaluated the T2-weighted and DWI images of the mp-MRIs as bp-MRI screening twice with an interval of two months, by two radiologists with an experience of 10 and 11 years in prostate imaging, in comparison with the standard mp-MRIs in biopsy-naïve patients with elevated prostate specific antigen (PSA \geq 3 ng/dl) and suspected PC. Mp-MRIs containing additional axial and dynamic contrast enhanced T1 weighted images were evaluated by both radiologists. Patients with prior prostate biopsy or surgery, and PSA $<$ 3 ng/dl were excluded. Also contraindications for MR imaging such as ferromagnetic implants, impaired renal function were taken into account. PI-RADS categories were assessed by using PI-RADS version 2.1 Pathological evaluation was made by trans-rectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy followed by radical prostatectomy in malignant patients. The reference standard was "TRUS biopsy" with 12 systematic biopsies or radical prostatectomy specimens.

Prostate MRI protocol

All of the MRI scans were obtained on a 3 Tesla MRI system (Achieva Philips Medical Systems, Healthcare, Eindhoven, the Netherlands) by using a 64-channel surface coil. Mp-MR protocol consisted of T1W turbo spin-echo without fat suppression, T2W turbo spin-echo, DWI (b values; 1500 and 2000), and dynamic contrast-enhanced (DCE) T1W 3D spoiled gradient-echo images. Bp-MR protocol involved T2W turbo spin-echo and DWI (b values; 1500 and 2000). Apparent diffusion coefficient (ADC) maps were calculated for each patient. MR imaging parameters and imaging acquisition times were given in Table 1.

Parameter	T2WI	DWI	DCE-MRI
TR/TE (ms)	6056/80	4682/97	3.1/1.5
Flip angle (degree)	90	90	10
Echo train length	17	57	94
Field of view (mmxmm)	270x270	360x360	400x400
Matrix	800x800	144x144	176x176
Thickness (mm)	3.0	4.0	3.0
b values (s/mm ²)		1500, 2000	

Meglumine gadoterate (Dotarem; Guerbet, Roissy CdG, France) was used as 0.1 mmol/kg with a flow rate of 2 mL/sec. Intravenous injection of hyoscinebutylbromid (Buscopan, 20 mg/mL, injection fluid, Boehringer, Ingelheim, Germany) was administered to decrease bowel peristalsis.

Image Interpretation

T2-weighted and DWI images of the mp-MRIs as bp-MRI screening were evaluated twice with an interval of two months, by two radiologists with an experience of 10 and 11 years in prostate imaging, Mp-MRIs containing additional axial and dynamic contrast enhanced T1 weighted images, were evaluated by both radiologists. The index lesion was defined according to the guidelines and PI-RADS categories were assessed by using PI-RADS version 2.1 (Fig. 1)

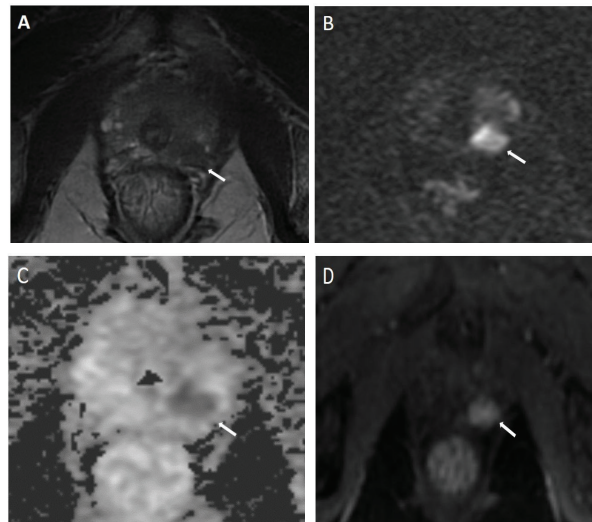


Figure 1. 74 year old biopsy naive man with PSA level of 8.9 ng/mL.

(A) T2-weighted MR image shows a hypointense lesion with a partially circumscribed margin (arrow) in the left posterior or peripheral zone at the apex, with a T2WI score of 4.

(B) DW image ($b=1500$ s/mm²) shows the lesion (arrow) has a focal markedly increased signal.

(C) Apparent diffusion coefficient map shows markedly low signal intensity (arrow), with a score of 4.

(D) DCE MR image shows early enhancement. Finally, The PI-RADS category of the lesion is 4. The lesion was proven to be prostate cancer with Gleason Score 3+4=7 by biopsy.

Statistical Analysis

Continuous variables were recorded as mean±SD. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV), diagnostic accuracy rates were calculated for bp- and mp-MRI. McNemar test was used for comparison of the diagnostic accuracy rates. Intra-observer (between-readings) and inter-observer (between-readers) agreement of bp-MRI were determined by intraclass correlation coefficient (ICC). We used Cicchetti's (1994) guideline for interpreting ICC.¹³ Accordingly, an ICC ≤0.40 was considered as poor, between 0.40 and 0.59 was considered as fair, between 0.60 and 0.74 was considered good and ≥0.75 was considered as high. IBM SPSS Statistics,

version 21, for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses. A P value of <0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 202 patients with a mean age of 62.4±11.8 years (range from 31 to 86 years) fulfilled the inclusion criteria. The mean PSA, PSA density and prostate volume were 11.6±22.6 ng/dl, 0.202±0.380 ng/dl/cm³ and 64.2 ±30 cm³, respectively. 90 patients underwent trans-rectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy. There were 96 peripheral zone lesions, 62 transitional zone lesions and 11 patients had suspicious lesions in both zones. 78 patients had PI-RADS 4 or 5 lesion according to the bp-MRI and 85 patients had PI-RADS 4 or 5 lesion according to the mp-MRI. Remaining 5 patients had PI-RADS 3 lesion and only 1 TRUS-guided biopsy was PC-positive among them. bp-MRI missed 1 lesion with PC-positive biopsy which was recorded as PI-RADS 4 at mp-MRI. There was no difference for the localization of the dominant lesions between readers. 44 men had pathologically-proven at least Gleason 3+3 prostate carcinoma (Gleason 6=25, Gleason 7=15, Gleason 8=3, Gleason 9=1) (Table 2).

Item	Value
Age (year), mean± SD (range)	62.4±11.8 years (31-86)
PSA level (ng/mL)	11.6±22.6 ng/dl
PSAD (ng/mL/mL)	0.202±0.380 ng/dl/cm ³
Prostate cancer lesions	44
Gleason score	
6 (3+3)	25
7 (3+4)	8
7 (4+3)	7
8 (4+4)	3
9 (4+5)	1

In patients with PI-RADS 4 and 5 lesions; the sensitivity, specificity, PPV, NPV for bp-MRI versus mp-MRI were 95.4%, 77.2%, 53.8%, 98.3% and 97.7% vs 73.4%, 50.5%, 99.1%, respectively for first reader and 94.1%, 75.3%,

50.6%, 96.5% and 95.7% vs 71.8%, 48.9%, 97.8% for second reader.

Bp-MRI gave 2 false negatives and, 46% false positives, whereas, mp-MRI gave 1 false negative and, 49.4% false positives respectively. The difference between diagnostic accuracies of bp-MRI vs mp-MRI was not statistically significant (McNemar test, P=0.213). Comparison of diagnostic accuracies of the bp-MRI versus the mp-MRI for PI-RADS category 4 and 5 lesions were given in Table 3.

Protocol	Bp-MRI	Mp-MRI
Sensitivity (%)	95.4	97.7
Specificity (%)	77.2	73.4
PPV (%)	53.8	50.5
NPV (%)	98.3	99.1

Intra- and inter-observer agreements of bp-MRI were high (Intra-class Correlation Coefficients were 0.89 and 0.79, respectively).

DISCUSSION

In patients with elevated PSA, prostate MRI before TRUS biopsy is becoming common and standard. In this case, MRI technique with low cost, short examination time and fewer side effects without changing the diagnostic accuracy will be preferred. Our results demonstrated that PPV, NPV, and PC detection rates were almost identical for bp-MRI and mp-MRI for PI-RADS 4 and 5 lesions. Mp-MRI; in particular DCE images, did not show an influence for detecting more PI-RADS category 4 and 5 lesions than bp-MRI in this series. Therefore, bp-MRI with a shortened protocol and without a contrast material might be utilized for patients with suspected prostate cancer.

It was reported many times in previous papers that bp-MRI has high diagnostic accuracy and can be used alternatively for detecting PC.¹⁴⁻¹⁷ In a meta-analysis including 2383 pa-

tients, Niu et al⁷ reported high diagnostic sensitivity (0.81) and specificity (0.77) for bp-MRI in detecting PC. Kuhl et al⁸ reported similar sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracies for both the bp-MRI and the mp-MRI in a comparative study including 542 patients and recommended the alternative utilization of bp-MRI without contrast and less time consumption. They also found increased false positives (additional 10 patients) detected by the mp-MRI than bp-MRI as in our study. For PI-RADS category determination, the inter-reader agreement was moderate in their study with a kappa of 0.681. Whereas, in the current study, we found a high intra- and inter-reader agreement for the bp-MRI most probably due to the involvement of only PI-RADS category 4 and 5 lesions, because they reported a high kappa of 0.818 for the differentiation of PC positive and PC negative MRIs. They also reported that bp-MRI could be used for the follow-up in patients with prostatectomy and suspected local recurrence.

Contrast-enhanced sequences might have overestimated the PI-RADS 4 lesions as focal or earlier enhancement could be detected in normal peripheral or transition zone.¹⁸ However, it was also reported that too many false positives were better than any false negatives in order not to miss PC⁴ and addition of intravenous contrast material into the bp-MRI protocol was beneficial for the detection of PC. But, although the study population was small, our study showed ignorable false negatives for both protocols and usage of contrast material might not be an obligatory component of the prostate MRI.

DCE-MRI is still an important and necessary examination method in the search for local recurrence after treatments such as radical prostatectomy or radiotherapy. DCE-MRI besides its beneficial features including better evaluation of prostatic capsular and neurovascular involvement of PC, better demonstration of extra-prostatic disease, it also causes an increase for the costs and total scan time. Vargas et al² found that DCE scan contributed a 3% increase

for detection of PC located in the peripheral zone and no contribution for those in the transition zone. Barth et al¹⁹ reported no significant difference between bp-MRI and mp-MRI in terms of PC detection rates. The shortened bp-MRI protocol might give similar diagnostic information as mp-MRI and be utilized as a triage in biopsy-naïve patients with high PSA and clinical PC suspicion. Delongchamps et al¹⁴ showed significantly better accuracy of bp-MRI than T2W and DCE alone or a combination of T2W, DCE and DWI for detecting PC.

In the current small sample single-center study, we showed that the effectiveness of bp-MRI for the detection and localization of PI-RADS 4 and 5 lesions was not worse than mp-MRI. Both protocols had ignorable false negatives in this series. The main reason for higher false positives for mp-MRI than bp-MRI in this series might be secondary to that PI-RADS 4 lesions might be over-diagnosed by the mp-MRI because according to PI-RADSV2.1, if a PI-RADS 3 lesion in the peripheral zone (PZ) shows any kind of enhancement on DCE images, the score will be increased to PI-RADS 4. Most of the time, it is impossible to distinguish normal from malignant enhancement, especially in the transitional zone (TZ).²⁰ Thestrup et al⁴ found higher number of false positives and false negatives for the bp-MRI than the mp-MRI in a retrospective study. However, in their study group, most of the patients had previous prostate biopsies which might affect the assessments and they used mostly PI-RADS version 1 for the categorization of the lesions which might cause under-utilization of T2W images.

There were some limitations in the current study. First of all, it is a single-center retrospective study including small number of patients. Second, the current study was based on a single vendor and the reproducibility of the results with different vendors is needed. Third, because of the small study group, the real false negative results might be underestimated and further studies with larger number of patients are needed.

In conclusion, sensitivity, specificity, PPV, NPV, and overall diagnostic accuracy rates were similar for the bp-MRI and the mp-MRI for PI-RADS 4 and 5 lesions.

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757.
2. Vargas HA, Hotker AM, Goldman DA, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2016;26:1606-1612.
3. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76:340-351.
4. Thestrup KC, Logager V, Baslev I, et al. Biparametric versus multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Acta Radiol Open* 2016;5:2058460116663046.
5. Boesen L, Norgaard N, Logager V, et al. Multiparametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer undergoing repeat biopsy: a prospective comparison with clinical findings and histopathology. *Acta Radiol* 2018;59:371-380.
6. Di Campi E, Delli Pizzi A, Seccia B, et al. Diagnostic accuracy of biparametric vs multiparametric MRI in clinically significant prostate cancer: Comparison between readers with different experience. *Eur J Radiol* 2018;101:17-23.
7. Niu XK, Chen XH, Chen ZF, et al. Diagnostic Performance of Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* 2018;1-10.
8. Kuhl CK, Bruhm R, Kramer N, et al. Abbreviated Biparametric Prostate MR Imaging in Men with Elevated Prostate-specific Antigen. *Radiology* 2017;285:493-505.
9. Scialpi M, D'Andrea A, Martorana E, et al. Biparametric MRI of the prostate. *Turk J Urol* 2017;43:401-409.
10. Scialpi M, Prosperi E, D'Andrea A, et al. Biparametric versus Multiparametric MRI with Non-endorectal Coil at 3T in the Detection and Localization of Prostate Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:1263-1271.
11. Fascelli M, Rais-Bahrami S, Sankineni S, et al. Combined Biparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Prostate-specific Antigen in the Detection of Prostate Cancer: A Validation Study in a Biopsy-naive Patient Population. *Urology* 2016;88:125-134.
12. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Vourganti S, et al. Diagnostic value of biparametric magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to prostate-specific antigen (PSA)-based detection of prostate cancer in men without prior biopsies. *BJU Int* 2015;115:381-388.
13. Cicchetti DV. Multiple comparison methods: establishing guidelines for their valid application in neuropsychological research. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:155-161.
14. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int* 2011;107:1411-1418.
15. Xu L, Zhang G, Shi B, et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Imaging* 2019;19:90.
16. Choi MH, Kim CK, Lee YJ et al. Prebiopsy biparametric MRI for clinically significant prostate cancer detection with PI-RADS version 2. *Am J Roentgenol* 2019;212:839-846.
17. Tamada T, Kido A, Yamamoto A, et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI for clinically significant prostate cancer detection with PI-RADS version 2.1. *J. Magn. Reson. Imaging* 2020; 53:283-291.
18. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, et al. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology* 2015;275:448-457.
19. Barth BK, De Visschere PJJ, Cornelius A, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Short Dual-Pulse Sequence versus Standard Multiparametric MR Imaging-A Multireader Study. *Radiology* 2017;284:725-736.
20. Scialpi M, Rondoni V, Aisa MC, et al. Is contrast enhancement needed for diagnostic prostate MRI? *Transl Androl Urol* 2017;6:499-509.

Factors Affecting Early Morbidity and Mortality in Patients with Complete Cytoreduction for Peritoneal Carcinomatosis

Peritoneal Karsinomatoz için Komplet Sitoreduksiyon Yapılan Hastalarda Erken Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Yigit Mehmet Ozgun¹, Volkan Oter¹, Muhammet Kadri Colakoglu¹,
Erol Piskin¹, Osman Aydin¹, Erdal Birol Bostanci²

¹ Ankara City Hospital, Department of Gastroenterological Surgery

² Health of Science University, Ankara City Hospital, Department of Gastroenterological Surgery

Yazışma Adresi / Correspondence:

Volkan Öter

Department of Gastrointestinal Surgery, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

T: +90 505 336 63 33 E-mail: ottervolkan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.08.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 07.09.2022

Orcid :

Oğuz Kadir Eğilmez <https://orcid.org/0000-0001-9623-9152>

Müge Özçelik Korkmaz <https://orcid.org/0000-0003-4726-7987>

Mehmet Güven <https://orcid.org/0000-0002-3665-2428>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):510-517) DOI: 10.31832/smj.981215

Abstract

Objective	Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy practice is the combined treatment modality used in selected patients for the treatment of peritoneal carcinomatosis. In our study, we investigated the development of early complications and the factors affecting the early stages of complications in patients who underwent cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy due to peritoneal metastases of tumors of different origin.
Materials and Methods	Medical records of 76 patients who operated in our hospital for peritoneal metastases between 2014 and 2019 evaluated retrospectively. Only 61 patients who underwent complete cytoreduction (CC/0) included in the study.
Results	Peritoneal Cancer Index and operation time found to be independent risk factors for major complication development. In terms of major complication development, operation time and Peritoneal Cancer Index cutoff value found to be 7 hours and 10 respectively.
Conclusion	We have demonstrated in our study that the fact that the PCI is higher than ten and operation time lasts more than 7 hours is the reason that increases major complications and mortality in patients undergoing CC/0. All efforts should be made to perform CC/0 resection, but more care should be taken in patients having a PCI over 10 and when extending the operation time over 7 hours. In these patients, postoperative complications increase peri-operative mortality and lead to early recurrence and short survival.
Keywords	complete cytoreduction; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; peritoneal carcinomatosis

Öz

Amaç	Sitoreduktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması, peritoneal karsinomatoz tedavisinde seçilmiş hastalarda kullanılan kombine tedavi yöntemidir. Çalışmamızda orijini farklı tümörlerin peritoneal metastazlarına bağlı olarak sitoreduktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulanan hastalarda erken komplikasyonların gelişimini ve komplikasyonların erken evrelerini etkileyen faktörleri araştırdık.
Gereç ve Yöntem	Hastanemizde 2014-2019 yılları arasında periton metastazı nedeniyle ameliyat edilen 76 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya sadece tam sitoreduksiyon (CC/0) uygulanan 61 hasta dahil edildi.
Bulgular	Periton Kanser İndeksi (PKİ) ve operasyon süresinin majör komplikasyon gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. Majör komplikasyon gelişimi açısından ameliyat süresi eşik değeri 7 saat ve Periton Kanser İndeksi eşik değeri 10 olarak bulundu.
Sonuç	Çalışmamızda, CC/0 uygulanan hastalarda PKİ'nin ondan fazla olması ve ameliyat süresinin 7 saatten fazla sürmesinin majör komplikasyonları ve mortaliteyi arttıran neden olduğunu gösterdik. CC/0 rezeksiyonu yapmak için her türlü çaba gösterilmelidir, ancak PKİ'si 10'un üzerinde olan hastalarda ve operasyon süresini 7 saatin üzerine uzatırken daha fazla özen gösterilmelidir. Bu hastalarda postoperatif komplikasyonlar perioperatif mortaliteyi artırarak erken rekürrens ve kısa sağkalma neden olabilir.
Anahtar Kelimeler	komplet sitoreduksiyon; hipertermik intraperitoneal kemoterapi; peritoneal karsinomatoz.

INTRODUCTION

Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is the combined treatment modality used in selected patients for the treatment of peritoneal carcinomatosis (PC). The purpose of cytoreductive surgery is the surgical resection of all visible tumor tissues and intra-operative HIPEC to destroy microscopic tumor cells.¹

The response to systemic chemotherapy is limited in the treatment of the gastrointestinal system tumors and ovarian tumors with peritoneal metastases. In peritoneal cancers, the peritoneal blood barrier prevents chemotherapeutic drugs from reaching the cancer tissue. Hence, patients with peritoneal metastases have lower survival rates than patients with non-peritoneal metastases.^{2,3} Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS / HIPEC), as described by Sugarbaker since the 1990s, provides long life and cure opportunities in selected patients with peritoneal metastases.^{4,5} Today, this treatment is successfully used in the treatment modality of colo-rectal, appendix, ovarian, mesothelioma, and gastric cancers.⁶⁻⁹

The purpose of CRS and HIPEC treatment is to remove the tumors in the intra-abdominal organs and peritoneum (Complete cytoreduction) and then to give heated chemotherapy into the abdomen.^{4,9,10} In this treatment, multiple organ resections may be required due to the involvement of the organs with the tumor. Performing such aggressive surgery brings complications, hence the rate of mortality and morbidity increases.^{1,5,11,12} For morbidity and mortality, different rates have been reported in the literature, while mortality reported between 0-18%, morbidity reported between 30-70%. Mortality and morbidity rates are decreasing with experience and reported respectively as 1.5 - 4.1% and 24-33.4%.¹³⁻¹⁵

Factors that increase postoperative morbidity and mortality are factors such as elevated peritoneal cancer index

(PCI), long operation times, excessive blood loss, patients' age, and performance status, pre-operative sarcopenia, the width of peritonectomy, number of resected organs.^{5,13,16} The experience and learning curve of the center are significant factors for realizing CC/0 resection with low morbidity and mortality rate. Cytoreductive surgery and HIPEC can be performed with lower morbidity and mortality in the high-volume centers.^{13,17}

In our study, we investigated the development of early complications and the factors affecting the early stages of complications in patients who underwent Cytoreductive Surgery and HIPEC due to peritoneal metastases of different tumors.

MATERIALS and METHODS

This study was performed retrospectively by collecting data with the approval of our hospital Ethics Committee on 31/03/2021. The ethical number of this study is E1-21-1684.

Medical records of 76 patients who operated in our hospital for peritoneal metastases between 2014 and 2019 evaluated retrospectively. Sixty-one patients, to whom CC/0 performed removing all visible tumors, were included in the study. Patients that did not undergo CC/0 surgery excluded from the study. In terms of the primary tumors of the patients, 17 patients suffered from colorectal, 14 from gastric, 12 from ovarian tumors, 14 from pseudomyxoma peritonei, one from mesothelioma, and three from small bowel tumors. Patients were prepared for the operation by evaluating CT, MR, colonoscopy, endoscopy, blood tests, and performance status in pre-operative staging.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Score) used in the pre-operative evaluation of the patients. Patients with ECOG score over three did not operated due to comorbid diseases. No extra-abdominal metastases detected during the pre-operative examination of the patients. The nutritional status of the patients assessed according to

NRS 2002 and sufficient nutritional support provided to the patients in need.

CRS + HIPEC practice

All operations were performed in the same center and by the same experienced surgical team. In all operations, midline incision between the xiphoid process and pubic tubercle used. PCI was determined as described by Sugarbaker by making an entire abdominal exploration.^{18,19} Patients who were not suitable for surgery or palliative procedures excluded from the study. All other patients operated CC / 0 until there is no visible tumor left, and HIPEC applied to all of these patients after CRS. According to the spread of the surgical tumor, 5-zone peritonectomy and multiple organ resections performed as described by Sugarbaker.^{1,4,19} In all operations, total operation time, blood replacements, organ and peritoneal resections performed, urine flows were recorded. When it ensured that no visible tumor remained, the abdomen washed with 5 liters of heated SF. For HIPEC, two inflow and two outflows drain placed in the abdomen, and the abdomen of the patient temporarily closed for the closed system HIPEC. HIPEC applied to all patients at a temperature of 42-42,5 degrees in Oxaliplatin 350 mg/m² in a 5% dextrose solution for 30 to 60 minutes. A dose of 15 mg/m² Mitomycin is applied in the intraperitoneal to 15 patients for 60 minutes. After the HIPEC application, the abdomen rewashed with 5 liters of heated SF, and all anastomoses performed after this phase.

Postoperative period and data analysis

The patients were transferred to the intensive care unit after the operation and followed up. Patients recorded in terms of gastrointestinal, hematological, urinary, respiratory, and neurological complications, and they daily observed. Complication developments were examined retrospectively for the first 30 days. Complication grading performed according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version (NCICTCAE) 3.0.20 The patients analyzed in three categories; patients

without postoperative complications, patients with minor complications, and patients with major complications. In terms of major complications, endoscopic or CT/USG guided interventions evaluated as grade 3, re-operative interventions were evaluated as grade 4 while the operative death evaluated as grade 5 (20). Complications divided into three groups according to their grades.

- Group: 0, without complications,
- Group: grade 1,2, patients with minor complications,
- Group: grade 3, 4, 5, patients with major complications,

Patients classified according to the development of complications compared in terms of age, gender, primary or recurrence of tumor, ECOG, pre-operative albumin levels, PCI, operation times, organ resection number, number of peritonectomy, pre-operative CEA and CA19-9 values. We evaluated peritonectomy, on five regions as anterolateral, left diaphragmatic, right diaphragmatic, pelvic and hepatoduodenal.

Statistical analysis

We used SPSS software, version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) in this study for statistical analysis. Descriptive data were expressed as mean or median (range). Categorical variables were described using frequency distributions. Independent sample t-test was used to detect differences in the means of continuous variables and the Chi-square test was used in cases with categorical variables. A p-value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Only 61 patients who underwent CC / 0 cytoreduction included in the study. Primary tumor localization areas displayed in table 1.

Primary malignancy area	n (total number of patients)
Over Ca	12 (19.7%)
Colon Ca	17 (27.9%)
PMP	14 (23%)
Gastric Ca	14 (23%)
Other (small intestine, mesothelioma)	4 (6.5%)

The demographic characteristics of the patients are as given in Table-2. Complications and frequency of the complications are as presented in Table 3.

Characteristics of Patients	Total (61 patients)
Female/Male	37 (60.7%) / 24 (39.3%)
Mean Age	54.4 ± 1.19
Median PCI (min-max)	7 (0-30)
Primary / Recurrence	18 (29.5%) / 43 (70.5%)
Mean Pre-operative albumin level	4.25 ± 0.48
ECOG	
ECOG 0	8 (13.1%)
ECOG 1	37 (60.7)
ECOG 2	16 (26.2)
Mean CEA	10.97 ± 2.90
Mean CA19-9	53.11 ± 1.18
Median Operation Time	7 (2-15)
Median number of organs resected	2 (0-6)
Mean number of peritonectomy	2 (0-5)
Complication	
Present	36 (59%)
Absent	25 (41%)
Length of hospital stay after the operation	20.13 ± 1.78

All complications	35 (57.4%)
Pneumonia	4 (11.42%)
Enterocutaneous fistula	5 (14.28%)
Pancreatic fistula	1 (2.85%)
Reoperation due to anastomosis leak and bleeding	3 (8.57%)
Intra-abdominal collection, abscess	9 (25.71%)
Wound infection	8 (22.85%)
Diarrhea	3 (8.57%)
Atelectasis, pleural effusion	3 (8.57%)
Evisceration	3 (8.57%)
Gastrocnemius compartment syndrome	1 (2.85%)
Neurological	2 (5.71%)
Hematological	1 (2.85%)

When the complications of the patients are categorized separately, Grade 1-2 complications observed in 16 patients, Grade 3-4 complications observed in 18 patients, and Grade 5 complications observed in 3 patients, and the data shown in the histogram in Figure 1.

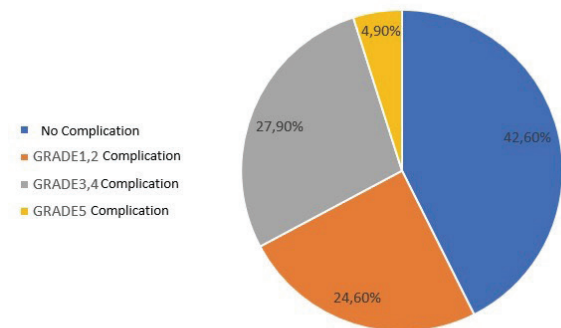


Figure 1: The distribution of complications by grade.

When examined by univariate analysis for the postoperative minor and major complications, it was found that age, gender, primary surgery or recurrence of tumor, number of organ resections, number of peritonectomy areas, CEA and CA19-9 parameters were not related in terms of complications.

PCI ($p < 0,001$) and operation time ($p < 0,001$) found to be independent risk factors for major complication development. In terms of major complication development, operation time and PCI cutoff value found to be 7 hours (Figure 2) and 10 (Figure 3), respectively.

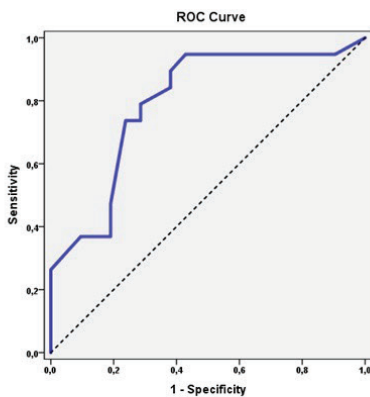


Figure 2: ROC curve for PCI levels compared to groups with no complications and three or more complications.

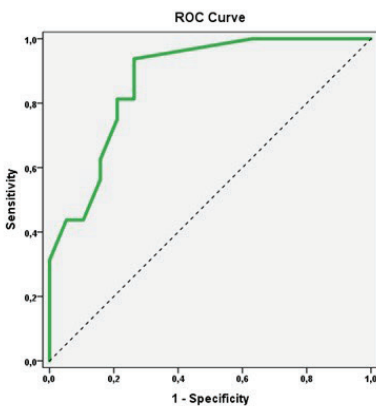


Figure 3: ROC curve for operation times according to groups with no complications and three or more complications.

DISCUSSION

Cytoreductive surgery (CRS) and intraperitoneal hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was described as a surgical procedure by Sugarbaker in 1995 after the publication of its first use in 1980 to treat pseudomyxoma peritonei (PMP). In the last two decades, it occupied an essential place in the treatment of peritoneal metastases caused by colon, PMP and ovarian carcinoma and provi-

ded a chance of treatment.^{4,18,21-23} Many studies have revealed that resection removing all the visible tumors is the most significant prognostic factor for prolonged survival in patients with peritoneal metastases.^{1,17,24,25}

We investigated in our study the factors affecting morbidity and mortality rate after CC / 0 resection and HIPEC surgery in patients with peritoneal carcinomatosis. Literature published in recent years implies that CRS and HIPEC operation, which is mainly performed for colon, ovarian cancer, and PMP, can be used for gastric, neuroendocrine tumors, and some rare sarcomatous malignancies.^{8,21}

Very different morbidity and mortality rates reported after an aggressive treatment as CRS and HIPEC. While low mortality rates reported in experienced centers as 2.8 - 4%, the literature revealed this rate as high as 12-18%.^{11,13,18,26} Similarly, different rates, such as 30-70% and 12-66% for overall morbidity and major morbidity, are presented in the literature.^{11,20,26,27}

We found in our study the total morbidity and mortality rates as 57.4% and 4.9%, respectively. Additionally, we discovered the complication rate exceeding grade 3 to be 32.8%. It is possible to explain the most critical reason for major complications and high mortality with the performance of CC / 0 resection in all patients. We ascertained in our study the two main factors affecting the development of complications of grade 3 and above as PCI and operation time.

Considering the literature, several studies on cyto-reduction and HIPEC treatment assessed under the heading of complete cyto-reduction; hence, patients who underwent CC / 0 and CC / 1 were evaluated together.^{22,28,29} Survival and morbidity of this group were investigated. The results obtained were the common results of these two categories (CC / 0 and CC / 1).^{5,12,21,30} Hence, the correlation between the average PCI and operation and the average operation time is incorrect. In our study, we investigated the

factors affecting morbidity and mortality in patients who underwent CC / 0 resection exclusively for peritoneal metastases and HIPEC surgery added to their treatment. The operations of CC/O take a long time, and the risk of complication increases since the procedure continues until there is no visible tumor. The diaphragm, pelvic region, vena cava, and portal triad are essential areas, and it takes a long time to apply the dissection. Tumor resection by peeling the liver Glisson capsule is another factor that prolongs time and increases morbidity. Slow and careful surgical dissections may be required to clear these areas from the tumor completely. Thus, the risk of complications increases when trying not to leave visible tumors. We discovered in our study that operation time longer than 7 hours and PCI index above 10 are independent factors that increase the risk of occurrence of the major complications. In our research, we have ascertained that the two most frequent postoperative complications are respectively the intraabdominal abscess and entero-cutaneous fistula. We found the major complication that caused mortality as an anastomosis leak.

We determined in our study that the operations performed due to recurrent disease, the number of organ resections, and the number of peritonectomy did not affect postoperative complications. Various studies have shown that the number of resected organs increases postoperative complications.^{16,20,31} We discovered in our research that the average number of organ resections is 2.2 (0-6), and it did not increase the postoperative complication. Peritonectomy includes the anterior parietal, left diaphragm, right diaphragm, and pelvic peritonectomy and omental bursectomy, as defined by Sugarbaker. In our study, we revealed the average number of peritonectomized areas to be 1.8 (0-5). Left diaphragm and anterior peritonectomy performed most frequently. Although the number of peritonectomy has been shown to increase peri-operative morbidity in some series, the effect of the number of peritonectomy on complication development was not identified in our series. Chua et al. showed that left diaphragmatic peritonectomy

increased complication development. Still, in our series, although it was the most common peritonectomy area, no statistically significant effect was observed on the complication development.^{32,33} Although complete cytoreduction performed due to recurrent disease are more susceptible to injuries during dissection, we noticed that in our study, it did not increase the complication development.

In their study, Geert et al. found that postoperative complications were a predisposing factor for the development of early recurrence.³⁴ In the study where factors such as PCI, CC score, blood loss examined, they reported that only the development of Grade 3 \geq postoperative complications was a risk factor for early recurrence, and the survival in these patients was significantly low. In another study evaluating colorectal-induced peritoneal metastases that are cure and non-cure, it published that postoperative complications were less in cured patients and more in non-cured patients.²⁸ Based on the conclusions of these studies, it is reasonable to say that the development of postoperative complications not only affects peri-operative survival but also increases the frequency of early recurrence and decreases survival.

Verwaal et al. reported 48 months of median survival and 45% of 5-year survival in peritoneal metastases of colorectal origin cancers after aggressive cytoreduction in their prospective randomized study.³⁵ In recurrent ovarian cancers, 52 months of median survival reported in platinum-sensitive patients with CRS + HIPEC, and 48 months of median survival was reported with patients-resistant patients.²³ Elias et al. published 62 months of median survival in peritoneal cancers in their retrospective series.³⁶ Studies have revealed that complete cytoreduction (CC / 0) with no visible tumor remains an independent prognostic factor and is one of the most critical determinants of survival.^{1,9,13,24,35}

Berger et al. discovered the increase in mortality and morbidity after extreme CRS / HIPEC in their study.¹¹ In our

series, operation time and PCI found to be significant risk factors in terms of both major complications and minor complications in line with the literature.^{5,13,20,27}

The extended operation period has reported as an independent variable that increases complications in many studies, even if the cutoff point is not provided.^{11,27,37} We found in our research that operation time longer than 7 hours was a significant risk factor for the development of major complications.

In the literature, PCI values pose a risk for complication development given as high values such as 17-30.^{5,17,20,33} Unlike the results of the literature, we found that the value of PCI exceeding 10 was a significant risk factor for major complications. It is possible to explain the most crucial reason for the low level of major complications with the performance of CC / 0 resection in all patients. As in other studies, we think that the examination of CC0 and CC1 resections in the same category may have led to high PCI value. When a complete resection performed, lower PCI may require more extended operations. Complete resection directly affects morbidity and mortality.

CONCLUSION

We have demonstrated in our study that the fact that the PCI is higher than ten and operation time lasts more than 7 hours is the reason that increases major complications and mortality in patients undergoing CC / 0. All efforts should be made to perform CC/0 resection, but more care should be taken in patients having a PCI over 10 and when extending the operation time. In these patients, postoperative complications increase peri-operative mortality and lead to early recurrence and short survival.

Acknowledgement

None

Funding

Fund resources were not used

Conflict of interest/Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

This study was performed retrospectively by collecting data with the approval of the Hospital Ethics Committee on 31/03/2021. The ethical number of this study is E1-21-1684.

References

1. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3284-92.
2. Klaver YL, Simkens LH, Lemmens VE, Koopman M, Teerenstra S, Bleichrodt RP et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(7): 617-23.
3. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88(2):358-63.
4. P H Sugarbaker. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995; 221(1): 29-42.
5. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, Takao N, Matsuda T, Ichinose M et al. Morbidity and Mortality Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy at a Single Institution in Japan. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:836425.
6. Parikh R, Shah S, Dhurandhar V, Alzahrani N, Fisher OM, Arrowaili A et al. An analysis of the morbidity associated with abdominal wall resection and reconstruction after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(3):394-399.
7. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E et al. Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1570-5.
8. Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoyer D, Lorimier G, Abboud K et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1971-9.
9. Elias D, Goeré D, Dumont F, Honore C, Dartigues P, Stoclin A. et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1971-9.
10. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2006;203(6):878-86.
11. Berger Y, Aycart S, Mandeli JB, Heskell M, Sarpel U, Labow DM. Extreme cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Outcomes from a single tertiary center. *Surg Oncol*. 2015;24(3):264-9.
12. Baratti D, Kusamura S, Iusco D, Bonomi S, Grassi A, Virzi S et al. Postoperative complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy affect long-term outcome of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a two-center study of 101 patients. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(7):858-68.
13. Mehta S, Gelli M, Agarwal D, Goéré D. Complications of Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Treatment of Peritoneal Metastases. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):225-229.
14. Quenet F, Elias D, Lise Roca et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36:18_suppl, LBA3503-LBA3503.
15. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010;116(24):5608-18.
16. Chouliaras K, Levine E, Fino N, Shen P, Votanopoulos KI. Prognostic Factors and Significance of Gastrointestinal Leak After Cytoreductive Surgery (CRS) with Heated Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(4): 890-897.
17. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Bereder JM, Mansvelt B et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):63-8.
18. Padmanabhan N, Kumar BR, Pookunju AP, Srinivasan A, Mahajan V. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS/HIPEC) from a Tertiary Cancer Center in India. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):XC09-XC13.
19. Deraco M, Glehen O, Helm CW, Morris DL, der Speeten KV, Sugarbaker PH, Hart JB (eds). *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. 1st Edition*. Woodbury, Cine Med, 2012.
20. Kusamura S, Mingrone E, Baratti D, Balestra MR, Laterza B, Deraco M. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 2012;256(2):334-41. (http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)
21. Goéré D, Passot G, Gelli M, Levine EA, Bartlett DL, Sugarbaker PH et al. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Int J Hyperthermia*. 2017;33(5):520-527.
22. Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg*. 2013;257(6):1065-71.
23. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Persistent and Recurrent Advanced Ovarian Carcinoma: A Multicenter, Prospective Study of 246 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4052-8.
24. Ihemelandu C, Sugarbaker PH. Management for Peritoneal Metastases of Colonic Origin: Role of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: A Single Institution's Experience During Two Decades. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):898-905.
25. Mercier F, Bakrin N, Bartlett DL, Goere D, Quenet F, Dumont F et al. Peritoneal Carcinomatosis of Rare Ovarian Origin Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Multi-Institutional Cohort from PSOGI and BIG-RENAPE. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1668-1675.
26. Piso P, Nedelcut SD, Rau B, Königsrainer A, Glockzin G, Ströhlein MA et al. Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Data from the DGAV StuDoQ Registry with 2149 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):148-154.
27. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1818-24.
28. Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol*. 2014;110(7):779-85.
29. Narasimhan V, Britto M, Pham T, Warrier S, Naik A, Lynch AC et al. Evolution of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: 8-Year Single- Institutional Experience. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(10):1195-1203.
30. Paul H. Sugarbaker. Peritoneal Metastases from Gastrointestinal Cancer. *Current Oncology Reports*. 2018;20:62.
31. Cardi M, Sibio S, Di Marzo F, Lefoche F, d'Agostino C, Fonsi GB et al. Prognostic Factors Influencing Infectious Complications after Cytoreductive Surgery and HIPEC: Results from a Tertiary Referral Center. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 2;:2824073.
32. Saxena A, Yan TD, Morris DL. Critical assessment of preoperative and operative risk factors for complications after iterative peritonectomy procedures. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(3):309-14.
33. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, Liauw W, Yan TD, Frans S et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg*. 2010;251(1):101-6.
34. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, Nienhuijs SW, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ et al. Serious Postoperative Complications Affect Early Recurrence After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis; *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2656-62.
35. van Slooten G, van Tinteren H. 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2426-32.
36. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM et al. Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *J Clin Oncol*. 2009;10;27(5):681-5.
37. Glehen O, Osinsky D, Cotte E. Intraperitoneal Chemohyperthermia Using a Closed Abdominal Procedure and Cytoreductive Surgery for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis: Morbidity and Mortality Analysis of 216 Consecutive Procedures. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):863-9.

Phenolization vs SiLaC Laser: Which is More Successful in the Treatment of Pilonidal Sinus Disease?

Fenolizasyon ve SiLaC Lazer:
Pilonidal Sinüs Hastalığının Tedavisinde Hangisi Daha Başarılı?

Mustafa Yener Uzunoglu, Omer Yalkin

Bursa City Hospital, Department of General Surgery, Bursa/Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mustafa Yener Uzunoglu

Bursa City Hospital, Department of General Surgery, Bursa/Turkey, Bursa, Turkey.

T: +90 224 975 00 00

E-mail : drmyuzunoglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.04.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 07.09.2022

Orcid :

Mustafa Yener Uzunoglu <https://orcid.org/0000-0001-8133-2311>

Omer Yalkin <https://orcid.org/0000-0003-0311-5885>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):518-526) DOI: 10.31832/smj.1101780

Abstract

Objective	In this study we aimed to compare phenol application and sinus laser-assisted closure (SiLaC) methods for the treatment of pilonidal sinus disease (PSD).
Materials and Methods	A total of 141 patients were divided into two groups with 73 patients being in the phenol group and 68 patients in the laser group. Patients' demographic characteristics, smoking status, presence of co-morbidities, history of abscess drainage, previous PSD surgery, recurrence status, need for re-operation, postoperative complications, distance of orifice from the midline and number of sinus tract were retrospectively recorded and compared between the groups.
Results	No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of demographic features and disease free survival (DFS). DFS was statistically significantly shorter in the patients with previous pilonidal sinus surgery, in smoker patients and in the patients with complications. Recurrence rate was similar between both groups. Previous pilonidal sinus surgery, smoking and complications are the factors affecting disease free survival. Number of sinus tracts and distance of the orifice to the midline are the factors affecting recurrence. According to the ROC curve analysis, a cut-off value for orifice distance >1.4 cm predicted the development of recurrence sensitivity 100%, specificity 92.91%.
Conclusion	The results of this study indicate that recurrence and success rates are similar between the relatively newer SiLaC method and phenolization technique. Rate of complications is also similar. Both treatment methods can be safely and effectively used for the treatment of PSD.
Keywords	Pilonidal sinus disease; orifice; sinus tract; phenol; laser; SiLaC

Öz

Amaç	Bu çalışmada pilonidal sinüs hastalığının (PSD) tedavisinde fenol uygulaması ile sinüs lazer yardımıyla kapatma (SiLaC) yöntemlerini karşılaştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntemle	Fenol grubunda 73, lazer grubunda 68 hasta olmak üzere toplam 141 hasta iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, sigara içme durumu, komorbidite varlığı, apse drenajı öyküsü, geçirilmiş PSD cerrahisi, nüks durumu, tekrar ameliyat ihtiyacı, postoperatif komplikasyonlar, orifisin orta hattın uzaklığı ve sinüs trakt sayısı retrospektif olarak kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.
Bulgular	Demografik özellikler ve hastalısız sağkalım (DFS) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Daha önce pilonidal sinüs cerrahisi geçirmiş hastalarda, sigara içen hastalarda ve komplikasyon gelişen hastalarda DFS istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa idi. Her iki grup arasında nüks oranı benzerdi. Daha önce geçirilmiş pilonidal sinüs cerrahisi, sigara kullanımı ve komplikasyonlar hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptandı. Sinüs traktlarının sayısı ve orifisin orta hatta olan mesafesi nüksü etkileyen faktörlerdi. ROC eğrisi analizine göre orifis mesafesi >1.4 cm için cut-off değeri rekürrens gelişimini %100 duyarlılık ve %92.91 özgüllük ile öngörmüştür.
Sonuç	Bu çalışmanın sonuçları, nispeten daha yeni olan SiLaC yöntemi ile fenolizasyon tekniği arasında nüks ve başarı oranlarının benzer olduğunu göstermektedir. Komplikasyon oranları da benzerdir. PSD tedavisinde her iki yöntem de güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilir.
Anahtar Kelimeler	Pilonidal sinüs hastalığı; orifis; sinüs yolu; fenol; lazer; SiLaC

INTRODUCTION

Pilonidal sinus disease (PSD) is a common chronic, benign disease of the natal cleft. PSD was described for the first time by Dr. Andersson in 1847.¹ PSD usually affects young adults (in general 15-30 years old) and is twice more common in men than in women. Male to female ratio has been reported as 3:1 to 4:1.^{2,3} The reported incidence of PSD is 6/100.000 and the reported prevalence is 8.3%.^{4,5} In the past, it was believed to be a congenital disease, but recent studies have revealed that PSD is an acquired condition.⁶ PSD usually presents as a chronically discharging abscess or sinus tract. The disease leads to significant morbidity by impairing quality of life (QoL). It also can cause pain and local sepsis. Risk factors for developing PSD include obesity, family history, dietary habits, male sex, prolonged sitting and poor hygiene, but the most important factor is excessive hair in the natal cleft.⁷ Although there are numerous treatment methods for the management of PSD, none of them has been proven to be superior over others. Therefore, the final decision on the treatment choice may be complicated for both the patient and physician. An ideal treatment method for PSD should be simple and easy to perform, should provide shorter hospitalization and short period to return to daily activities, work, school etc. should result in less complications and recurrence rates.⁸⁻¹⁰

Phenol application is considered a conservative method in the treatment of PSD and some clinics use this method as the first choice. Phenol is a sclerosing agent that destroys the epithelium and sinus debris, promoting healing of the sinus.¹¹ Crystallized phenol application is easy to perform, readily accessible, and inexpensive method with low recurrence rates.¹² In addition, phenolization can be performed on an outpatient basis under local anesthesia. Its success rate has been reported between 60-100%.¹³ However, there is no sufficient data on long-term results with this method. In 2016, Dessily et al. described a promising sinus laser-assisted closure (SiLaC) method for the treatment of PSD with 87.5% success and 2.9% recurrence. Studies conducted since then have reported similar success and recur-

rence rates^{14,15} However, there is still no high level evidence on both short and long term outcomes that will contribute to the development of evidence based guidelines for using laser technique in the treatment of PSD. In order to achieve a consensus on an ideal or optimal method that could be used as a gold standard, further studies with short and long term results are needed on every method used to treat PSD. Therefore, the objective of this study was to compare phenol application and sinus laser-assisted closure (SiLaC) methods for the treatment of PSD.

MATERIAL and METHODS

Before the beginning, the study protocol was approved by the local ethics committee of our hospital with the 07/07/2021 dated and 2011-KAEK-25 2021/07-11 numbered decision. Informed consent was waived as the study was retrospective. However, the necessary permission was obtained from the hospital management to use patient files. This study was conducted in accordance with the ethical principles of 1964 Declaration of Helsinki and later amendments.

Patients

A total of 141 patients aged 18-50, who presented to our hospital due to PSD and treated in our clinic either with phenol application or diode laser methods between June 2019 and January 2021 were included in this retrospective study.

Patients were divided into two groups with 73 patients being in the phenol group and 68 patients in the laser group. Patients' demographic characteristics including age, gender and body mass index (BMI), smoking status, presence of co-morbidities, history of abscess drainage, previous PSD surgery, recurrence status, need for re-operation, postoperative complications (wound dehiscence, infection, and hematoma), distance of orifice from the midline and number of sinus tract were retrospectively recorded and compared between the groups. Data used in this study were obtained from the hospital information management

system and hospital archives.

Patients who underwent recurrent operation due to PSD, complicated PSD cases, those with chronic diseases (hypertension, diabetes mellitus, COPD etc.), hematological and psychiatric disorders or cancer history, patients who had received radiotherapy to the pelvic region, and those with missing information were excluded from the study. Choice of the treatment method based on the patient's preference. The follow-up duration was 11 to 26 months. Primary outcome of the study was success and recurrence rates. Success rate was calculated by taking into account disease free survival over the follow-up period.

Statistical Analysis

SPPS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) software was used for performing statistical analysis. The Shapiro-Wilk test was used to assess normality of the variables. Nominal variables were expressed as median (minimum:-maximum) values. According to the normality test results, Mann Whitney-U test was used to compare the study groups. Categorical variables were compared by Chi-square test and Fisher's Exact test. Survival times were analyzed with the Kaplan-Meier method and the log-rank test was used to compare survival times across groups. Cox regression analysis was performed to determine the factors affecting the development of recurrence. In order to estimate the sensitivity and specificity of orifice distance in predicting the presence of recurrence, receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was performed. $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

Surgical Procedures

A single dose of antibiotic (2 g intravenous cefazolin sodium) was administered immediately before the surgical incision in all patients.

Sinus Laser-Assisted Closure (SiLaC)

The patients were placed in a prone position. The opera-

tive area was shaved. The buttocks were separated with plasters optimizing the view. After scrubbing the skin, the different pits were enlarged with a scalpel and a mosquito clamp and the hairs, debris and granulation tissue were removed from the sinus by a curette. The pilonidal sinus tract was swept with a special brush to ensure that the tract was completely cleared of the hairs, debris and granulation tissue. Hemostasis was obtained using electrocautery and external compression. Then a radial diode laser probe (Neolaser®; Atak Cerrahi Ürünler, İstanbul, Turkey) at 1470 (nm) wavelength was used. The laser energy was 10 Watts (average 6.5 Watts). The fiber delivers energy homogeneously at 360 in a continuous way. While the probe is withdrawn at an approximate speed of 1 mm per second, the sinus shrinks and closes. If the tract is not closed after the first withdrawal, the procedure was repeated. At the end of the procedure, a compress protects the pits. The patients were allowed to leave the hospital on the day of the operation. In the post-operative period, no particular care is required except covering the pits with a compress after washing the region or after taking a shower. The patients were called for control fifteen days later, at which time the complete closure of the sinus cavity and presence of no discharge was considered as recovery.

Phenol Injection

We performed the same steps with SILaC until tissue hemostasis for phenol injection. The surrounding skin was protected by a coating of Furacin (Furacin Soluble Dressing Pomad, Eczacıbaşı İlaç San ve Tic A.Ş., İstanbul, Turkey) and Anestol ointment (Anestol Pomad, Sandoz İlaç San ve Tic. A.Ş., İstanbul, Turkey) to protect the skin against possible contact with phenol. Liquid phenol 90% (Galenik Eczacıbaşı, İzmir, Turkey) was injected with 1 or more 1 mL syringes, depending on the volume of the sinus tract. Phenol was left in place for 1 min and aspirated afterwards. This was repeated once. The excess was mopped away with the debris. This maneuver was repeated 2 or 3 times, depending on the width of the sinus. Finally, the wound was closed with a gauze pack. The patients were called for

control fifteen days later, at which time the complete closure of the sinus cavity and presence of no discharge was considered as recovery.

RESULTS

A total of 141 patients were divided into two groups based on the treatment method applied. Accordingly, 73 (51.80%) patients were assigned to the Phenol group and 68 (48.20%) patients to the Laser group. The median age was found as 24.00 (17:50) years in the Phenol and 25.50 (15-49) years. No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of median age ($p=0.857$). While the phenol group consisted of 17 (23.30%) female and 56 (76.70%) male patients, these numbers were 14 (20.60%) and 54 (79.40%) in the laser group. There was no significant difference between both groups in gender ($p=0.699$). The median BMI value did not differ significantly between the groups (26 [19:32] and 25 [22:32], respectively; $p=0.131$). Demographic and clinical characteristics of the two groups are given in Table 1.

	PHENOL (n=73)	LASER (n=68)	P
Age (years)	24(17:50)	25.50(15:49)	0.857 ^a
Gender	Female	17(23.30%)	0.699 ^b
	Male	56(76.70%)	
BMI (kg/m ²)	26(19:32)	25(22:32)	0.131 ^a
Smoking	33(45.20%)	35(51.50%)	0.457 ^b
Comorbidity	2(2.70%)	3(4.40%)	0.672 ^c
History of abscess drainage	41(56.20%)	45(66.20%)	0.223 ^b
Previous pilonidal sinus surgery	7(9.60%)	14(20.60%)	0.067 ^b
Recurrence	8(11%)	6(8.80%)	0.672 ^b
Re-operation	8(11%)	6(8.80%)	0.672 ^b
Complication	9(12.30%)	6(8.80%)	0.500 ^b
Distance of orifice from midline (mm)	4(0:35)	7(0:50)	0.268 ^a
Disease duration (months)	7(2:25)	8(1:48)	0.297 ^a
Number of sinus tracts	2(1:5)	2(0:5)	0.879 ^a
Data were presented as median (minimum:maximum) and n(%) values			
a: Mann Whitney U Test, b: Chi-square Test, c: Fisher's Exact Test			

Disease free survival (DFS) duration was found as 25.72 ± 0.76 months in the phenol and 24.38 ± 0.63 months in the laser group. No statistically significant difference was found between the two groups in terms of DFS. DFS was statistically significantly shorter in the patients with previous pilonidal sinus surgery (14.74 months vs. 27.15 month, $p<0.001$). DFS was statistically significantly shorter in the smoker patients compared to non-smoker patients (22.11 months v.s. 27.16 months, $p=0.013$). Again, DFS was significantly shorter in the patients with complications compared to those without complications (18.20 month v.s. 26.39 month, $p=0.019$). Risk factors associated with DFS are shown in Figure 1.

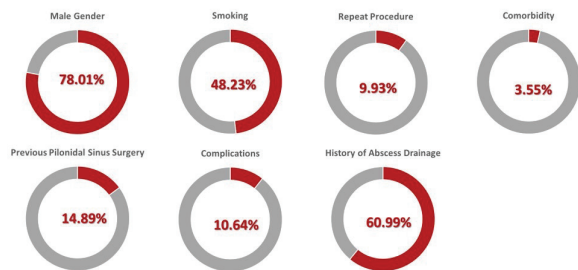


Figure 1. Risk factors for Disease Free Survival (DFS)

A cox regression analysis was carried out in order to determine the factors affecting the development of recurrence (Table 2). The variables were first subjected to univariate cox regression analysis and the variables meeting $p<0.25$ condition were included in the multivariate cox regression analysis. The variables were selected using the forward elimination approach and in the final step, the variables in the model are given in Table 2. When the table is examined, it was determined that a one-unit increase in the number of sinus tracts reduces the recurrence risk by 65%, and a one-unit increase in the distance of the orifice from the midline increases the recurrence risk 1.22 times.

Table 2. Determination of factors affecting the development of recurrence

	Univariate Cox Regression Model			Multivariate Cox Regression Model		
	Wald	HR(95%CI)	p-value	Wald	HR (95%CI)	p-value
Procedure Group (Phenol)	0.04	0.90(0.31-2.62)	0.843			
Gender (Male)	1.68	3.89(0.50-29.34)	0.195			
Age	0.86	0.96(0.89-1.04)	0.355			
BMI	27.65	1.70(1.39-2.07)	<0.001			
Number of Sinus Tract	17.39	2.57(1.65-4.01)	<0.001	7.56	0.35(0.17:0.74)	0.006
Grup Tract			0.544			
Phenol & tract≥2	1.81	4.22(0.52-34.33)	0.178			
Laser & tract≥2	2.10	4.83(0.58-40.48)	0.147			
Laser & tract<2	0.01	0(0-0.01)	0.967			
Orifice Distance	49.11	1.13(1.09-1.17)	<0.001	30.38	1.22(1.14:1.31)	<0.001
Disease Duration	8.21	1.07(1.02-1.21)	0.004			
History of Abscess Drainage	3.07	50.22(0.63- >100)	0.080			
Previous PSD Surgery	20.67	12.78(4.26-38.34)	<0.001			
Comorbidity	0.19	0.05(0- >100)	0.659			
Smoking	5.16	4.40(1.23-15.79)	0.023			
Repeat Procedure	<0.1	1(0.11-9.05)	>0.99			
Complication	4.74	3.63(1.14-11.60)	0.030			

HR: Hazard Ratio, CI:Confidence Interval

Receiver operator characteristic curve analysis was performed to estimate the sensitivity and specificity of orifice distance for predicting the presence of recurrence, and the cut-off point for orifice distance was determined as >1.4 cm. The area under the curve for orifice distance was 0.996 (sensitivity 100%, specificity 92.91%, p<0.001), showing that an orifice distance >1.4 cm was significantly related to an increased risk of the presence of recurrence (Figure 2). After ROC analysis, patients were divided into two groups (>1.4 mm vs. ≤1.4 mm) according to orifice distance, and Table 3 includes comparisons between these groups.

According to the ROC analysis results, it was determined that there was no difference between the patient groups formed by considering the orifice distance in terms of age and gender (p=0.865 and p=0.093). Median BMI was higher in the group with orifice distance >1.4 cm (28 vs. 25; p<0.001). While it was observed that the rate of smoking was higher in the patients in the group with an orifice distance >1.4 cm (69.60% vs. 44.10%; p=0.025), there was no

significant difference between the groups in terms of the incidence of co-morbid disease (p=0.187). It was determined that the rate of abscess drainage history was higher in the group with orifice distance >1.4 cm (82.60% vs. 56.80%; p=0.020). While there was no difference between the groups according to the rate of previous pilonidal sinus surgery (39.10% vs. 10.20%; p=0.067), the recurrence rate (60.90% vs. 0; p<0.001) and the re-operation rate (60.90% vs. 0; p< 0.001) were higher in the group with an office distance >1.4 cm. There was no difference between the groups in terms of the complication rate (p=0.072). On the other hand, it was found that the median disease duration was higher in the group with an orifice distance >1.4 cm (9 months vs. 7 months; p=0.005) and the median tract number was also higher in the group with an orifice distance >1.4 cm (3 vs. 2; p<0.001).

Table 3. Comparisons between the groups according to the orifice distance

	Orifice Distance		p-value
	>1.4 cm (n=23)	≤1.4 cm (n= 118)	
Age (years)	26(18:49)	24.50(15:50)	0.865 ^a
Gender			
Female	2(8.70%)	29(24.60%)	0.093 ^b
Male	21(91.30%)	89(75.40%)	
BMI (kg/m ²)	28(23:32%)	25(19:32%)	<0.001 ^a
Smoking	16(69.60%)	52(44.10%)	0.025 ^b
Comorbidity	2(8.70%)	3(2.50%)	0.187 ^c
History of Abscess Drainage	19(82.60%)	67(56.80%)	0.020 ^b
Previous PSD Surgery	9(39.10%)	12(10.20%)	0.067 ^c
Recurrence	14(60.90%)	0	<0.001 ^c
Repeat Procedure	14(60.90%)	0	<0.001 ^c
Complication	5(21.70%)	10(8.50%)	0.072 ^c
Disease Duration (months)	9(2:25)	7(1:48)	0.005 ^a
Number of Sinus Tracts	3(1:5)	2(0:5)	<0.001 ^a

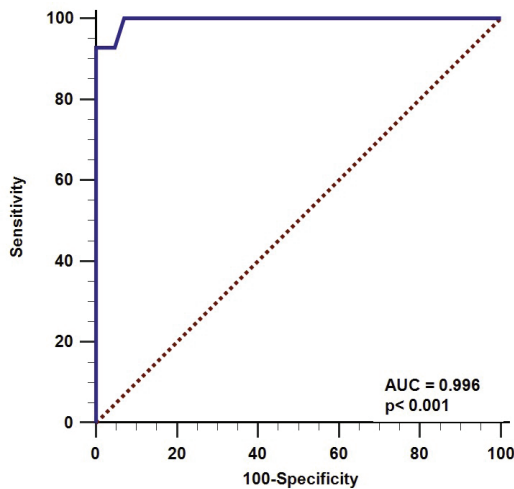


Figure 2. Receiver-operator characteristic (ROC) curves for determining the presence of recurrence. The area under the curve (AUC) for orifice distance is 0.996 with $p < 0.001$.

DISCUSSION

An ideal or optimal minimally invasive method that will be used in the treatment of pilonidal sinus disease (PSD) should be easy to perform, readily accessible, inexpensive, should provide short hospitalization and short time to return to work/daily activities with low recurrence and complications rates and low rate of the need for re-operation. Effectiveness of such a method is measured with the rates of success, recurrence and complications. Based on this, numerous studies have been and are being conducted to compare various techniques. Likewise, in the present study we compared phenol application and diode laser methods in the treatment of PSD.

As mentioned above, PSD primarily affects young adults between 15-30 years old and male to female ratio is approximately 2:1. From this point of view, PSD causes significant labour loss, because the majority of patients with PSD are in their active work life. In the present study, median age was 24.75 years and while 110 (78.01%) patients were male and 31 (21.99%) patients were female (M:F=110:31=3.55). Harju et al. reported the mean age as 29.2 years and M:F ratio as 3.78.¹⁶ In another study by Dogru et al, the mean age was found as 26.9 years and M:F as 7.9.¹⁷ The mean age and M:F ratio were reported as 22.7 years and 5.7 by Georgiou et al., 24.5 years and 2.6 by Desily.^{7,14} Despite small differences, age and gender distribution is consistent across studies, including our study.

PSD recurrence is thought to be related to the depth of the intergluteal groove, which is deeper in obese people, explaining why body mass index (BMI) is one of the risk factors of developing PSD recurrence.¹⁸ In our study, the median BMI value was calculated as 25.5 Kg/m². On the other hand, the mean BMI value was reported as 29 Kg/m² by Akkurt et al., 23.7 Kg/m² by Altintoprak et al. and 25.7 Kg/m² by Calikoglu et al.^{10,19,20} The results of these studies and our results are in parallel in terms of BMI values. However, all these numbers are below the limit of obesity, which is 30 Kg/m². Perhaps obesity and thus BMI play no role in

the development of PSD itself, but rather characteristics of PSD such as the number of sinus tracts, distance of orifice from the midline etc. This could be clarified with further studies on the relationship between obesity and PSD.

It has been reported that smoking has negative impacts on treatment results of PSD.²¹ Infection rate is extremely high among smokers following treatment.²² In addition, recurrence rate has been reported to be high among smokers.²³ In our study, the rate of smokers was as high as 48.22%. Similarly, Calikoglu et al. reported the rate of smokers as 52.9%.¹⁰ In the present study, smoking was found to be among the determinants of recurrence ($p=0.023$). In addition, smoking was correlated with disease free survival ($p=0.013$). Our finding is consistent with the literature.

In our study, we measured treatment success with four factors including recurrence, re-operation, complications and disease free survival. We compared these four factors between phenolization and diode laser methods. Although conventional surgical excision remains the cornerstone of treatment in many countries, its most evident disadvantage is high recurrence rates.²⁴ One of the most important reasons for the emergence of minimally invasive procedures is to reduce recurrence rates. In our study, the rate of recurrence was found as 11% in the phenol and 8.80% in the laser group. There was no statistically significant difference between the phenol and laser groups in terms of recurrence ($p=0.672$). In addition, the multivariate cox regression model revealed the number of sinus tracts ($p=0.006$) and distance of the orifice from the midline ($p<0.001$) as the factors affecting recurrence. An orifice distance >1.4 cm was found as the cut-off for predicting recurrence with a 100% sensitivity and a 92.91% specificity ($p<0.001$). Based on our findings, for example an obese, smoker, male patient with multiple sinus tracts who had a history of previous surgery and an orifice distance >1.4 cm may be directed to alternative operation techniques with lower possibility of recurrence.

In our study, the median follow-up duration differed between 11 months and 26 months depending on recurrence, complications and disease free survival. Treatment success was defined as the absence of recurrence and complications in the follow-up period. Accordingly, success rate was found as 89% in the phenol group and 91.2% in the laser group. No significant difference was found between the two methods in terms of success rate ($p>0.5$). Recurrence and success rates have been the main focus in addition in many other studies comparing various methods in the treatment of PSD. Akan et al. compared surgical Limberg flap technique and crystallized phenol application and reported the recurrence rate as 8% in the flap group and 12% in the phenol group with no significant difference between them.²⁵ Akkurt et al. compared crystallized phenol application and Karydakias flap technique for the treatment of PSD and reported the recurrence rate as 4.4% for the phenol and 7% for the flap group with no significant difference between them.¹⁹ In a study by Algazar et al. investigating SILaC and Limberg flap methods, recurrence rate was found as 8.3% in the SILaC group and 4.3% in the flap group.²⁶ Georgiou obtained a success rate of 92% with the PiLaT laser technique.¹⁴ In a randomized-controlled trial, Pronk et al. compared short-term outcomes of radical excision vs. phenolization methods in the treatment of PSD.²⁷

Because the differences between above mentioned techniques in terms of recurrence and thus, success rate are small, no definitive conclusion can be drawn from these results. Therefore, large-scale comprehensive studies are needed to find an ideal or optimal method for the treatment of PSD. Once again rates of recurrence, re-operation and postoperative complications are low in both the current study and previous studies. In our study, since the examined parameters were similar between the SILaC and phenol groups and were close to each other, choice of the treatment method is usually left to the patient's preference. Based on the information at hand, both methods can be safely and effectively used as primary treatments.

However, longer follow-up durations may be required to see whether this similarity in recurrence and other parameters will change.

Study Limitations

Major limitation of this study is the relatively small number of patients and its retrospective nature. Postoperative complications could be addressed in detail, but the rate of complication is already low. Additional parameters such as pain score could be evaluated. As strengths of the study, follow-up duration reaching 26 months is longer compared to many studies on this issue. SILaC laser technique and phenolization was compared in a study for the first time. Determination of a cut-off value for predicting the presence of recurrence and disease free survival analysis is another. However, further comprehensive randomized-controlled studies are needed to determine the ideal or optimal minimally invasive method in the treatment of PSD.

CONCLUSION

The results of this study indicate that recurrence and success rates are similar between the relatively newer SILaC method and phenolization technique. Rate of complications is also similar. Previous pilonidal sinus surgery, smoking and complications are the factors affecting disease free survival. Number of sinus tracts and distance of the orifice to the midline are the factors affecting recurrence. A cut-off value >1.4 can be used to predict the presence of recurrence. Both treatment methods can be safely and effectively used for the treatment of PSD.

Acknowledgement

N/A

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest to disclose

Funding

This study did not receive financial support

Data Availability: Data used in this study can be provided on reasonable request

References

1. Bailey HR, Ford DB: Pilonidal Disease. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract 5th Ed, Vol 4. Zuidema GD, Yeo JC (ed): Saunders, Philadelphia, PA; 2002.
2. de Parades V, Bouchard D, Janier M, Berger A. Pilonidal sinus disease. *J Visc Surg.* 2013;150(4):237-247.
3. Doll D. Practice parameters for the management of pilonidal disease-do no further harm?. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(3):e32-e33.
4. Akan K, Tihan D, Duman U, Özgün Y, Erol F, Polat M. Comparison of surgical Limberg flap technique and crystallized phenol application in the treatment of pilonidal sinus disease: a retrospective study. *Ulus Cerrahi Derg.* 2013;29(4):162-166.
5. Aysan E, İlhan M, Bektas H, et al. Prevalence of sacrococcygeal pilonidal sinus as a silent disease. *Surg Today.* 2013;43(11):1286-1289.
6. Pini Prato A, Mazzola C, Mattioli G, et al. Preliminary report on endoscopic pilonidal sinus treatment in children: results of a multicentric series. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(6):687-692.
7. Dessily M, Charara F, Ralea S, Allé JL. Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: technique and first Belgian experience. *Acta Chir Belg.* 2017;117(3):164-168.
8. Yalcin S, Ergul E. A single-surgeon, single-institute experience of 115 Lichtenstein hernia repairs under local anesthesia. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(1):43-44.
9. Tavassoli A, Noorshafiee S, Nazarzadeh R. Comparison of excision with primary repair versus Limberg flap. *Int J Surg.* 2011, 9:343-6.
10. Calikoglu I, Gulpinar K, Oztuna D, et al. Phenol Injection Versus Excision With Open Healing in Pilonidal Disease: A Prospective Randomized Trial. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(2):161-169.
11. Dag A, Colak T, Turkmenoglu O, Sozutek A, Gundogdu R. Phenol procedure for pilonidal sinus disease and risk factors for treatment failure. *Surgery.* 2012;151(1):113-117.
12. Gulpinar K, Pampal A, Ozis SE, Kuzu MA. Non-operative therapy for pilonidal sinus in adolescence: crystallised phenol application, 'report of a case'. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012008382.
13. Olmez A, Kayaalp C, Aydin C. Treatment of pilonidal disease by combination of pit excision and phenol application. *Tech Coloproctol.* 2013;17:201-20
14. Georgiou GK. Outpatient laser treatment of primary pilonidal disease: The PiLaT technique. *Tech Coloproctol* 2018;22:773-778.
15. Pappas AF, Christodoulou DK. A new minimally invasive treatment of pilonidal sinus disease with the use of a diode laser: A prospective large series of patients. *Colorectal Dis* 2018;20:O207-O214.
16. Harju J, Söderlund F, Yrjönen A, Santos A, Hermunen K. Pilonidal disease treatment by radial laser surgery (FiLaC™): The first Finnish experience. *Scand J Surg.* 2021;110(4):520-523.
17. Dogru O, Kargin S, Turan E, Kerimoğlu RS, Nazik EE, Ates D. Long-term outcomes of crystallized phenol application for the treatment of pilonidal sinus disease [published online ahead of print, 2020 Oct 19]. *J Dermatolog Treat.* 2020;1-8.
18. Cubukçu A, Gönüllü NN, Paksoy M, Alponat A, Kuru M, Ozbay O. The role of obesity on the recurrence of pilonidal sinus disease in patients, who were treated by excision and Limberg flap transposition. *Int J Colorectal Dis.* 2000;15(3):173-175.
19. Akkurt G, Ataş H. Comparison of Crystallized Phenol Application and the Karydakias Flap Technique in the Treatment of Sacrococcygeally Localized Pilonidal Sinus Disease. *Cureus.* 2021;13(5):e15030.
20. Altintoprak F, Gundogdu K, Ergonenc T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F. Retrospective review of pilonidal sinus patients with early discharge after Limberg flap procedure. *Int Surg.* 2014;99(1):28-34.
21. Iesalnieks I, Deimel S, Zülke C, Schlitt HJ. Smoking increases the risk of pre- and postoperative complications in patients with pilonidal disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(10):1001-1005.
22. Al-Khayat H, Al-Khayat H, Sadeq A, et al. Risk factors for wound complication in pilonidal sinus procedures. *J Am Coll Surg.* 2007;205(3):439-444.
23. Vahedian J, Nabavizadeh F, Nakhaee N, Vahedian M, Sadeghpour A. Comparison between drainage and curettage in the treatment of acute pilonidal abscess. *Saudi Med J.* 2005 Apr;26(4):553-555.
24. Fabricius I, Petersen LW, Bertelsen CA. Treatment of pilonidal sinuses in Denmark is not optimal. *Dan Med Bull.* 2010;57(12):A4200.
25. Akan K, Tihan D, Duman U, Özgün Y, Erol F, Polat M. Comparison of surgical Limberg flap technique and crystallized phenol application in the treatment of pilonidal sinus disease: a retrospective study. *Ulus Cerrahi Derg.* 2013;29(4):162-166.
26. Algazar M, Zaitoun MA, Khalil OH, Abdalla WM. Sinus laser closure (SiLaC) versus Limberg flap in management of pilonidal disease: A short term non-randomized comparative prospective study [published online ahead of print, 2021 May 6]. *Asian J Surg.* 2021;S1015-9584(21)00243-8.
27. Pronk AA, Smakman N, Furnee EJB. Short-term outcomes of radical excision vs. phenolisation of the sinus tract in primary sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a randomized-controlled trial. *Tech Coloproctol.* 2019;23(7):665-673.

Relationship Between Subclinical Hyperthyroidism and Ventricular Repolarization Markers

Subklinik Hipertiroidizm ile Ventriküler Repolarizasyon Belirteçleri Arasındaki İlişki

Emre Yılmaz¹, Kadem Arslan², Ercan Aydın³

¹ Giresun University Medical Faculty, Department of Cardiology, Giresun, Turkey

² Sancaktepe Sehit Prof.Dr.Ilhan Varank Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

³ Kanuni Medical Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Trabzon, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Emre Yılmaz

Giresun University Medical Faculty, Department of Cardiology, Giresun, Turkey

T: +90 530 527 61 28

E-mail: dremreyilmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.06.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 07.09.2022

Orcid:

Emre Yılmaz <https://orcid.org/0000-0002-1656-3778>

Kadem Arslan <https://orcid.org/0000-0002-3957-3821>

Ercan Aydın <https://orcid.org/0000-0001-8743-3762>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):527-535) DOI: 10.31832/smj.1127603

Abstract

Objective	To evaluate repolarization defects and arrhythmogenic predisposition through ventricular repolarization markers in patients with subclinical hyperthyroidism (sHT).
Materials and Methods	Patients with asymptomatic endogenous sHT and healthy participants with similar age and demographic characteristics were included in our study. Laboratory tests and echocardiographic evaluations were performed. Specific ventricular repolarization markers, such as QT, QTc (corrected QT interval by Bazett formula), dispersion, Tpeak-Tend (Tp-e) interval, and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were obtained with manually on electrocardiography.
Results	A total of 90 participants were included in our study. The mean age was 59.04±13.28 years for the 45 patients in the sHT group and mean 57.13±15.87 years for the 45 controls. The PR, QT, and QTc dispersions were found to be significantly higher in the sHT group (p<0.05 for all). While the PR and QT intervals did not significantly differ between the groups, QTc (p<0.05) was significantly higher in the sHT group. Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc were also found to be at higher levels in the sHT group than in the control group (p<0.001 for all). A statistically significant negative correlation was detected between thyroid-stimulating hormone (TSH) and the Tp-e interval, QT, QTc dispersion, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratio, with Tp-e/QT having the highest correlation coefficient (r: -0.298, p=0.004).
Conclusion	Compared with healthy subjects, patients with sHT had a longer Tp-e interval and higher Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios. The TSH levels were negatively correlated with the Tp-e interval and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios.
Keywords	Tp-e interval; Tp-e/QT ratio; subclinical hyperthyroidism; ventricular repolarization markers

Öz

Amaç	Subklinik hipertiroidi (sHT) hastalarda ventriküler repolarizasyon belirteçleri ile repolarizasyon defektlerini ve aritmojenik yatkınlığı değerlendirmek.
Gereç ve Yöntem	Asemptomatik endojen (sHT)'li hastalar ve benzer yaş ve demografik özelliklere sahip sağlıklı katılımcılar çalışmamıza dahil edildi. Laboratuvar testleri ve ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Elektrokardiyografide QT, QTc (Bazett formülü ile düzeltilmiş QT interval) dispersiyonu, Tpeak-Tend (Tp-e) aralığı ve Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları gibi spesifik ventriküler repolarizasyon belirteçleri elde edildi.
Bulgular	Çalışmamıza toplam 90 katılımcı dahil edildi. sHT grubundaki 45 hasta için yaş ortalaması 59.04 ± 13.28 yıl, 45 kontrol grubu katılımcısı için ortalama 57.13 ± 15.87 yıl idi. PR, QT ve QTc-dispersiyonlarının sHT grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (tümü için p<0.05). PR ve QT aralıkları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermezken, QTc (p<0.05) sHT grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc'nin de sHT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde olduğu bulundu (tümü için p<0.001). Tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile Tp-e aralığı, QT, QTc dispersiyonu, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranı arasında en yüksek korelasyon katsayısına sahip Tp-e/QT ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (r: -0.298, p=0.004).
Sonuç	Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, sHT'li hastalar daha uzun Tp-e aralığına ve daha yüksek Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranlarına sahipti. TSH düzeyleri Tp-e aralığı ve Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları ile negatif korelasyon gösterdi.
Anahtar Kelimeler	Tp-e aralığı; Tp-e/QT oranı; subklinik hipertiroidizm; ventriküler repolarizasyon belirteçleri.

INTRODUCTION

It has been scientifically proven that overt and symptomatic thyroid dysfunctions can cause compensatory changes on the cardiovascular system that can reach pathological levels.¹⁻³ Data obtained from studies conducted over the years have led researchers to evaluate asymptomatic patient groups in which hormonal disorders have been detected. In this context, it is now known that subclinical hyperthyroidism (sHT) presents with lower serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels than the normal reference ranges and normal free thyroid hormone values and its prevalence varies between 0.6% and 2% in the general population.⁴ sHT can have endogenous or exogenous causes. The most common cause of exogenous sHT is the excessive suppression of TSH due to hypothyroid replacement therapy. Endogenous sHT may be associated with autonomic thyroid dysfunction, such as diffuse goiter, toxic adenoma, and toxic multinodular goiter. Clinical studies have shown that sHT increases cardiovascular morbidity and mortality in patients.⁵⁻⁷ One of the parameters most affected by sHT is cardiovascular performance. It has been found that sHT predisposes ventricular arrhythmias by increasing heart rate and blood pressure.^{8,9} T_{peak-Tend} (Tp-e) is defined as the time between the projection of the T wave peak on the isoelectric line and the end of the T wave, and is an indicator for the global repolarization distribution.¹⁰ Tp-e and other repolarization markers (QT interval, QTc interval, QT dispersion, QTc dispersion, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio) have been associated with malignant cardiac arrhythmias in can increase the incidence of both supraventricular and many patient groups.^{11,12} However, there are insufficient data to evaluate the status of ventricular repolarization markers in patients with sHT. Therefore, in this study, we aimed to evaluate ventricular repolarization defects and indirectly arrhythmogenic susceptibility in patients with asymptomatic endogenous sHT in comparison with a healthy population.

MATERIALS and METHODS

The study was conducted with 45 patients aged >18 years

who presented to our internal medicine and endocrinology outpatient clinics in 2021 and were newly diagnosed with sHT and 45 healthy participants with similar age and demographic characteristics. None of the participants had a history of any chronic or cardiac disease. The inclusion criteria applied when determining the healthy participants in the control group are as follows: healthy participants with a similar age range to the case group, no history of chronic and cardiac disease, no history of drug use that could affect the thyroid hormone panel and electrocardiographic measurements, and whose thyroid hormone panel was found to be within the normal range. The inclusion criteria applied when determining the healthy participants in the control group are as follows: healthy participants with a similar age range to the case group, no history of chronic and cardiac disease, no history of drug use that could affect the thyroid hormone panel and electrocardiographic measurements, and whose thyroid hormone panel was found to be within the normal range. The participants' body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressures, echocardiographic measurements [ejection fractions (EF%)], electrolyte levels, biochemical test results, hemogram data, and serum TSH, free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) levels were recorded. sHT was diagnosed according to the following laboratory profile: (i) a serum TSH level below the lower limit of the normal reference range (<0.36 mIU/L) in at least two measurements performed six weeks apart and (ii) normal serum FT3 (3.5–7.9 pmol/L) and FT4 (7.64–19.7 pmol/L) levels in at least two measurements made six weeks apart.⁸ The etiological distribution of the sHT group was as follows: 25 patients had diffuse goiter, 12 had toxic adenoma, and eight had multinodular goiter. Cardiovascular risk factors are an important criterion for the initiation of treatment when making a treatment decision in patients followed up with sHT and without the severe suppression of TSH level ($0.1 < \text{TSH} < 0.5$ mIU/L). Therefore, we also performed the cardiovascular evaluation of the asymptomatic patients with sHT. For this purpose, we selected our study group according to the following exclusion criteria:

presence of persistent arrhythmia, diabetes mellitus, hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, or coronary artery disease; permanent pacemaker use; ischemic changes in ECG or the left bundle branch block; use of antiarrhythmic agents or drugs that could affect thyroid hormone levels; presence of cardiomyopathies or moderate-to-severe valvular disease; presence of euthyroid sick syndrome; history of treatment for thyroid disease; presence of an acute psychiatric disease; severe weight loss; pregnancy; and a history of glucocorticoid or dopamine use. In addition, patients who followed up with hypothalamic and pituitary insufficiency were excluded from the study since they could present with a misleading hormone profile like sHT. Considering that TSH secretion shows a circadian rhythm and TSH levels are the highest in early morning, the thyroid hormone measurements were performed in the early morning hours. At study acceptance from all subjects, the serum TSH and free thyroid hormone concentrations were assessed using commercially available AutoDELFLIA kits.

ECG records were obtained at a speed of 25 mm/s and a width of 10 mm/mV by placing electrodes in standard anatomical localities after the patients had rested for 10 minutes in the supine position (Cardiofax GEM, model 9022 K, Nihon Kohden, Tokyo, Japan). To improve the accuracy and reliability of our measurements, ECGs were recorded using our local online imaging program. Manual ECG measurements were evaluated by two cardiologists using calipers and magnifying lenses. These cardiologists had no conflict of interest concerning the study and were blinded to the demographic data of the patients. The interobserver coefficient of variation was 2.12%. The baseline heart rate (HR), PR interval, QRS interval, QT interval, and QTc (corrected by the Bazett Formula: $cQT = QT \sqrt{(R-R \text{ interval})}$) interval values were manually calculated. The interval between the endpoint of the T wave obtained during the measurement of the QT interval and the projection of the T wave peak to the isoelectric line was measured as the Tp-e interval (Figure 1). Measurements were calculated by

averaging the values obtained separately from each derivation of the 12-lead ECG. The dispersion results were obtained by taking the difference between the maximum and minimum PR, QT and QTc intervals. One measurement was performed for each derivation, but at least two consecutive measurements were averaged to improve accuracy in derivations where the image quality was not good. ECGs were included in the study data if at least eight of the 12 leads could be measured. Ventricular repolarization markers included QT and QTc intervals, QT and QTc dispersions, Tp-e interval, and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios. The study protocol was designed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee of Ordu University Medical Faculty (Approval number: 2022/18, approval date: 28.01.2022). Written consent was obtained from all participants.

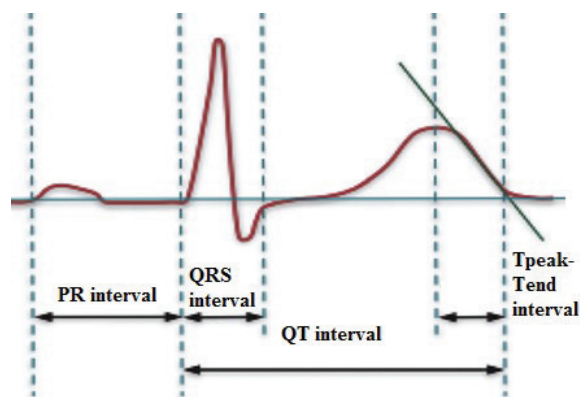


Figure 1. Measurement of the T-peak and T-end interval on ECG

Statistical Analysis

Continuous variables were given as mean \pm standard deviation, and categorical variables as percentages (%). The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of the distribution of continuous variables. According to the evaluation of the normality distribution, non-normally distributed data were presented as the median with 25-75 percentages. The chi-square test was used for categorical variables. The statistical analysis of the clinical data between the two groups was performed using Stu-

dent'st-test. The Mann-Whitney U test was conducted as a post hoc test to compare the two groups. The Pearson correlation coefficient was used for the correlations between TSH and ventricular repolarization markers. Scatter plots were obtained to evaluate the relationship between TSH and ventricular repolarization markers. Statistical analyses were performed using SPSS v. 22 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA), and a p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 90 participants were included in our study. In the sHT group, 26 (57.77%) of the 45 patients were male, and the mean age was 59.04 ± 13.28 years. Of the 45 patients in the control group, 28 (62.22%) were male, and the mean age was 57.13 ± 15.87 years. There was no significant difference in the demographic and laboratory results of the participants, except for the serum TSH levels (Table 1).

Variables	sHT (n = 45)	Controls (n = 45)	P value
Age (years)	59.04 ± 13.28	57.13 ± 15.87	0.098
Gender, male (%)	26 (57.77%)	28 (62.22%)	0.102
BMI (kg/m ²)	25.81 ± 1.21	26.04 ± 1.18	0.423
SBP (mmHg)	133.87 ± 8.10	129.12 ± 7.88	0.069
DBP (mmHg)	83.12 ± 4.98	80.57 ± 5.04	0.146
EF (%)	60.22 ± 1.83	59.80 ± 1.28	0.509
BUN, mg/dl	16.37 (8.36 – 20.12)	17.63 (8.45 – 20.91)	0.412
Creatinine, mg/dl	1.02 ± 0.21	1.11 ± 0.27	0.356
Albumin, g/dl	4.57 (3.39 – 5.62)	4.72 (3.47 – 5.69)	0.362
Sodium, mEq/L	140.98 ± 2.10	141.44 ± 1.87	0.077
Potassium, mEq/L	4.48 (3.06 – 5.61)	4.61 (3.27 – 5.84)	0.154
Chlorine, mmol/L	104.17 ± 2.39	104.76 ± 2.80	0.538
Glucose (mg/dl)	118.97 ± 25.12	120.75 ± 33.76	0.271
Hemoglobin, g/dl	14.00 ± 1.77	13.90 ± 1.55	0.247
TSH (mIU/L)	$0.25 \pm 0.09^*$	1.27 ± 0.63	<0.001
Free T3 (pmol/L)	4.42 ± 0.81	4.10 ± 0.49	0.075
Free T4 (pmol/L)	11.16 ± 0.23	10.18 ± 0.44	0.171

Normally distributed numerical data are expressed as mean \pm standard deviation, non-normally distributed data as the median with 25-75 percentages, and categorical data as percentages (%). sHT: Subclinical Hyperthyroidism, BMI: Body Mass Index, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, EF: Ejection Fraction, BUN: Blood Urea Nitrogen, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, T3: Triiodothyronine, T4: Thyroxine

The electrocardiographic analysis results of the participants are presented in Table 2. It was observed that heart rate ($p < 0.05$) was significantly higher in the sHT group than in the control group. The PR, QT and QTc dispersions were also found to be significantly higher in the sHT group ($p < 0.05$ for all). While the PR and QT intervals did not significantly differ between the groups, QTc ($p < 0.05$) was significantly higher in the sHT group. The Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were significantly higher in the sHT group than in the control group ($p < 0.001$ for all).

Variables	sHT (n = 45)	Controls (n = 45)	P value
HR (bpm)	75.0 ± 5.22	70.11 ± 4.23	0.009
PR interval (ms)	190.81 (136.16 – 198.84)	186.18 (142.61 – 197.98)	0.201
PR dispersion (ms)	34.87 ± 14.71	29.14 ± 8.44	0.026
QT interval (ms)	389.72 (376.12 – 411.46)	377.58 (368.24 – 410.28)	0.102
QT dispersion (ms)	39.17 ± 18.26	31.96 ± 13.86	0.019
QTc (ms)	420.07 ± 30.77	407.26 ± 32.54	0.011
QTc dispersion (ms)	38.84 ± 18.83	31.54 ± 11.34	0.007
Tp-e (ms)	87.85 ± 8.73	82.60 ± 7.55	<0.001
Tp-e/QT	0.229 ± 0.019	0.211 ± 0.022	<0.001
Tp-e/QTc	0.213 ± 0.024	0.197 ± 0.020	<0.001

Normally distributed numerical data are expressed as mean \pm standard deviation, non-normally distributed data as the median with 25-75 percentages. sHT: Subclinical Hyperthyroidism, HR: Heart Rate, QTc: QT corrected by the Bazett formula, Tp-e: T wave peak and end point interval

A negative correlation was observed between ventricular repolarization markers and TSH. It was determined that this negative correlation reached statistically significant levels for the Tp-e interval, QT and QTc dispersions, and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios. The parameter with the highest correlation coefficient among ventricular repolarization markers was the Tp-e/QT ratio ($r: -0.298, p = 0.004$). The negative correlation between ventricular repolarization markers and TSH is presented in Figure 2 with a scatter plot.

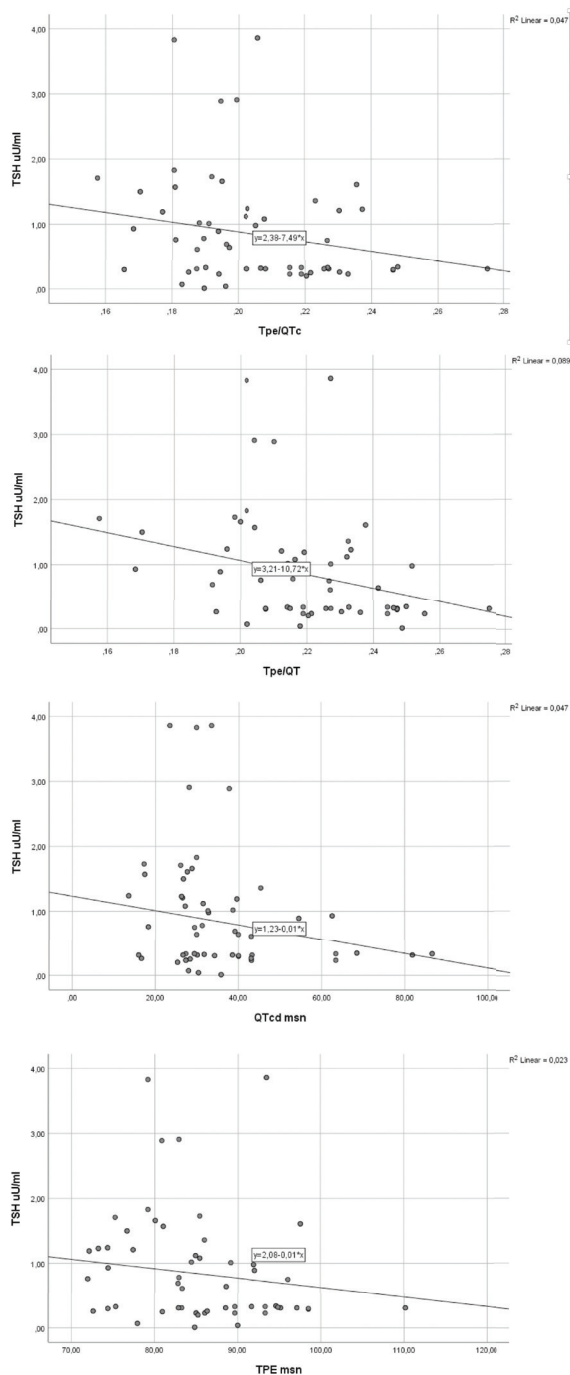


Figure 2. Scatter plot of the negative correlation between TSH and ventricular repolarization markers. TSH: Thyroid Stimulating Hormone, Tp-e: T wave peak and end point interval, QTc: QT corrected by the Bazett formula, QTcd: QT-corrected dispersio

Table 3. Correlation analysis results of TSH levels and electrocardiography findings

Variables	TSH	
	r	P value
HR	-0.88	0.410
PR dispersion	-0.173	0.103
Tp-e	-0.251	0.007
QT	-0.059	0.583
QT dispersion	-0.186	0.039
QTc	-0.097	0.361
QTc dispersion	-0.216	0.041
Tp-e/QT	-0.298	0.004
Tp-e/QTc	-0.218	0.039

TSH: Thyroid Stimulating Hormone, HR: Heart Rate, Tp-e: T wave peak and end point interval, QTc: QT corrected by the Bazett formula

DISCUSSION

In this study, in which we compared patients with asymptomatic endogenous sHT and a control group, we found that ventricular repolarization markers were at significantly higher levels in the former compared to the latter. Markers of ventricular repolarization, namely the Tp-e interval, QT and QTc dispersions, and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios had a statistically significant negative correlation with TSH.

Thyroid hormones have important effects on cardiovascular hemodynamics via the myocardium, peripheral circulation, and sympathetic nervous system. Thyroid hormones basically increase heart rate, cardiac contractility, systolic and mean pulmonary arterial pressure, cardiac output, diastolic relaxation, and myocardial oxygen consumption and reduce systemic vascular resistance and diastolic pressure.³ The cellular activities of thyroid hormones are mediated by the binding of T3 to nuclear receptors. T3 is transported into cardiac myocytes. The binding of the T3-receptor complex to DNA regulates gene expression, particularly affecting the cardiac myocyte calcium cycle. Some effects of thyroid hormones on the cardiovascular system produce clinical findings consistent with beta-adrenergic stimulation. The relationship between

en thyroid hormones and the adrenergic nervous system can be exemplified by the relief of some hyperthyroidism symptoms and signs with beta-blocker treatments.¹³ The chronotropic and inotropic effects of thyroid hormones are aimed at increasing heart rate and cardiac contractility. It has been suggested that these cardiac function changes may be associated with an increase in the expression of myocardial sarcoplasmic reticulum calcium-dependent adenosine triphosphatase, a decrease in the expression of its inhibitor, phospholamban, and a decrease in systemic vascular resistance.¹⁴ It has been reported that hyperthyroid patients with normal cardiac function have more premature supraventricular depolarization, premature atrial complexes, more non-sustained supraventricular tachycardias, increased heart rate, and decreased heart rate variability. This has been primarily attributed to the decreased parasympathetic function in these patients.¹⁵ There is a negative relationship between TSH and free thyroid hormone levels. This raises the question whether this negative relationship is only related to the hormone level or increased free T3 hormonal activity or the sensitivity of the receptor at the cellular level also suppresses the TSH level. Undoubtedly, answers to these questions will provide an understanding of the cardiovascular effects of subclinical thyroid dysfunctions and shed light on the pathophysiology of the disease.

Electrocardiographic ventricular repolarization markers are measurement methods developed to evaluate the arrhythmogenic susceptibility of patient groups and can be easily applied in clinical practice.¹² The detection of arrhythmogenic predisposition in non-cardiac chronic disease groups may provide clinicians with additional ideas for making treatment decisions or acting more quickly at the beginning of treatment, especially in gray zone patients. TSH suppression is important in the treatment decision of asymptomatic sHT cases, but cardiovascular risk factors are a decisive factor in the initiation of treatment in those that have not been exposed to severe suppression. In this respect, a possible arrhythmogenic predisposition to be

detected in this patient group may help clinicians in their treatment decision or in determining the frequency of follow-up. In overt hyperthyroidism, susceptibility to cardiac arrhythmias, especially atrial fibrillation (AF) has been demonstrated by many different models. However, Auer et al. detected AF in 2.3% of the general population, 13.8% of the patients with hyperthyroidism, and 12.7% of the patients with sHT,¹⁶ suggesting that sHT does not lag behind overt hyperthyroidism in arrhythmogenic predisposition. Cardiovascular findings in sHT may vary, possibly depending on the degree of TSH suppression, the underlying disease, and the individual's susceptibility to thyroid hormone hyperfunction. In a meta-analysis from prospective cohort studies, it was reported that the risk of AF was increased in patients with sHT, and this risk was higher in cases where the TSH hormone level was <0.1 mU/L.¹⁷

In our study, while the PR and QT intervals did not significantly differ between the sHT and control groups, the QTc interval was significantly higher in the sHT group. Owecki et al. evaluated variations in the QT and QTc between 32 patients with sHT and 39 healthy participants with similar age and demographic characteristics and no history of chronic or cardiac disease.¹⁸ The authors found that heart rate and QTc were significantly higher in the sHT group, consistent with our study data. They also reported that the QT interval did not significantly differ between the two groups, which is also in line with our findings. However, they only measured QT from lead II in their study. In order to increase sensitivity and accuracy, we preferred to make our ECG measurements from each lead separately and take their average.

Electrocardiographic dispersions are important markers of ventricular repolarization. In our study, it was observed that the PR, QT and QTc dispersions were higher in the sHT group, and the QT and QTc dispersions had a negative correlation with the TSH level. Kaminski et al. evaluated 44 patients with endogenous sHT (37 female and seven male) with a mean age of 45.9 ± 11 years, who developed euthy-

roidism after radioiodine treatment and provided valuable information for understanding and interpreting the cardiovascular effects of sHT. The researchers applied 24-hour rhythm and blood pressure Holter, exercise ECG and perfusion scintigraphy in this patient group during sHT and euthyroidism periods. After euthyroidism was restored, the end-diastolic volume, end-systolic volume, stroke volume, and cardiac indices significantly decreased and effort capacity significantly increased during the sHT period. In addition, it was found that systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and mean arterial pressure decreased after euthyroidism was achieved in the patients. In the same study group, the QT interval dispersion, incidence of ventricular extrasystoles, and mean heart rate were found to be significantly higher in the sHT period than in the euthyroidism period.^{8,19} The electrocardiographic findings obtained by the authors are consistent with our results. These changes in cardiovascular hemodynamics caused by the normalization of TSH hormone levels may play a role in the pathophysiological basis of ventricular repolarization defects that are likely to be detected in patients during the sHT period. On the other hand, in a study including 43 patients with sHT and healthy participants, Kandel et al. found that the QT dispersion was significantly higher in the patient group. In addition, the authors found a positive correlation between the TSH level and QT dispersion.²⁰ This suggests that the TSH hormone level has a confidence interval in which ventricular repolarization defect is created. Clarifying this issue with appropriate designs and defining cut-off values for TSH hormone arrhythmogenic susceptibility will be a valuable step in the follow-up of subclinical thyroid dysfunction.

Another ventricular repolarization marker, Tp-e, and its ratios with QT-QTc are valuable parameters with high diagnostic power in the determination of ventricular arrhythmogenic predisposition. High levels of Tp-e and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios are indicative of ventricular repolarization defects and arrhythmogenic predisposition.¹² In the current study, the Tp-e interval and Tp-e/QT and

Tp-e/QTc ratios were found to be significantly higher in the sHT group than in the control group. In addition, these markers had a significant negative correlation with the TSH level. We were not able to identify a reference study associated with relevant ventricular repolarization markers in patients with sHT. Therefore, we can only interpret our results by comparing them with designs related to patient population with subclinical hypothyroidism. In a study evaluating²⁸ patients with subclinical hypothyroid and healthy participants, the authors found that Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc were higher in the patient group. They also showed a positive correlation between the TSH level and the Tp-e interval and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios.²¹ These results and our inferences support the idea that TSH levels have upper and lower limits with a confidence interval that affects ventricular repolarization markers. Briefly, we can conclude that the QT dispersion, Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio, which are the most specific markers of ventricular repolarization, are significantly higher in the patients with sHT, while heart rate and the QTc interval have a negative relationship with the TSH level in patients with subclinical thyroid dysfunction. On the other hand, the relationship of the QTc dispersion, Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio with the TSH level in subclinical thyroid dysfunction is not a simple linear relationship. It can be argued that TSH hormone has a confidence interval in which it can cause arrhythmogenic predisposition or ventricular repolarization defect.

Limitations

Our study is a medium-sized study designed on the subject. Further prospective studies are necessary to determine the predictive value of ventricular repolarization markers in the development of malignant cardiac arrhythmia.

CONCLUSION

In this study, we found that ventricular repolarization markers were significantly higher in the sHT group. We also observed a negative relationship between TSH and ventricular repolarization markers. In order to be more careful

in the follow-up and treatment of patients with sHT and to plan earlier interventions, high ventricular repolarization markers should alert clinicians because of the indirect arrhythmogenic predisposition.

Ethics Committee Approval

The study protocol was designed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee of Ordu University Medical Faculty (Approval number:2022/18, approval date: 28.01.2022).

References

1. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993;87:1435-41.
2. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Lindsay J Jr, Wartofsky L, Burman KD. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol*. 2000;23:402-8.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 15;344(7):501-9.
4. Corona G, Croce L, Sparano C, Petrone L, Sforza A, Maggi M, et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(12):2535-44.
5. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000;85, 4701-5.
6. H. Vargas-Uricoechea, C.H. Sierra-Torres, *Thyroid hormones and the heart. Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014; 18, 15-26.
7. Geng J, Lu W, Hu T, Tao S, Zhang H, Chen J, et al. Subclinical hyperthyroidism increases risk of coronary heart disease events in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2015; 49, 557-9.
8. Kaminski G, Makowski K, Michalkiewicz D, Kowal J, Ruchala M, Szczepanek E, et al. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability, and prevalence of arrhythmias. *Thyroid*. 2012;22(5):454-60.
9. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003;88, 1672-7.
10. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Holm M, Olsson B, Yuan S. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. *J Interv Card Electrophysiol*2005;14:79-87.
11. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 2017;19(5):712-21.
12. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015;16;3(8):705-20.
13. Ojamaa K, Klein I, Sabet A, Steinberg SF. Changes in adenylyl cyclase isoforms as a mechanism for thyroid hormone modulation of cardiac beta-adrenergic receptor responsiveness. *Metabolism*. 2000;49(2):275-9.
14. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
15. Wustmann K, Kucera JP, Zanchi A, Burow A, Stuber T, Chappuis B, et al. Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 ;93(6):2104-8.
16. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142: 838-42.
17. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):799-809.
18. Owecki M, Michalak A, Nikisch E, Sowiński J. Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism. *HormMetab Res*. 2006;38(1):44-7.
19. Kaminski G, Dziuk M, Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Ruchala M. Electrocardiographic and scintigraphic evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism during workout. *Endocrine*. 2016;53(2):512-9.
20. Kandel S, Rana BSJ, Prasad PN, Mahotra NB, Shrestha TM. Prolonged QT dispersion in Subclinical Hypothyroid Females: A Study in University Teaching Hospital in Central Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2019;17(68):258-62.
21. Gürdal A, Eroğlu H, Helvacı F, Sümerkan MÇ, Kasalı K, Çetin Ş, et al. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with subclinical hypothyroidism. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 201;8(3):25-32.

Seminal Vesicle Cyst with or without Unilateral Renal Agenesis: Diagnosis and Treatment Options

Tek Taraflı Renal Agenezili veya Agenezisiz Seminal Vezikül Kisti: Tanı ve Tedavi Seçenekleri

Anil Erdik¹, Yavuz Tarik Atik², Deniz Gül², Hacı İbrahim Cimen², Osman Köse²

¹ Sakarya Toyotasa Emergency Hospital, 54050, Salkarya, Turkey

² Department of Urology, School of Medicine, Sakarya University, 54100 Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Anil Erdik

Bahçelievler, Muhsin Yazıcıoğlu Blv. 66/A, 54050 Serdivan/Sakarya

T: +90 264 229 31 60 E-mail : anilerdik@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.04.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 27.06.2022

Orcid :

Anil Erdik <https://orcid.org/0000-0002-5132-7447>

Yavuz Tarik Atik <https://orcid.org/0000-0002-6398-8410>

Deniz Gul <https://orcid.org/0000-0003-0873-0000>

Hacı İbrahim Cimen <https://orcid.org/0000-0002-0824-3926>

Osman Köse <https://orcid.org/0000-0002-1053-3551>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):536-543) DOI: 10.31832/smj.1104876

Abstract

Objective	The aim of this study is to report our experience on the management of seminal vesicle cyst which is an exceedingly rare acquired or congenital pathology.
Materials and Methods	A retrospective review was conducted on seven patients diagnosed with seminal vesicle cyst between March 2011 to March 2020. Patients' complaints, fertility status, physical signs, diagnostic tests or intervention and the obtained findings, surgical intervention, duration of follow-up period, complications, recurrence and histologic examination of the cysts wall were evaluated in patients included.
Results	Seven male patients, mean aged 36.29±13.45, IPSS 13.57±4.89, and Qmax:21.77±3.42ml/s with seminal vesicle cysts were identified. The patients' complaints included lower abdominal pain in one patient with giant seminal vesicle cyst and perineal pain, and storage lower urinary tract symptoms in six patient. Five patients were fertile and semen analysis was within normal ranges, two patients were infertile. Six patients have ipsilateral renal agenesis. One asymptomatic patient, and three patients with storage lower urinary tract symptoms followed without intervention. Two infertile patients were operated with transurethral resection. The cysts of the seminal vesicles >12cm were evaluated as giant cysts, and operated by open excision. Neither complications nor recurrences were observed. Histopathologic examination of the samples were reported to be compatible with seminal vesicle cyst.
Conclusion	The open surgical approach might be considered the definitive form of treatment for giant cysts. Although small asymptomatic seminal vesical cyst can be followed without intervention, the symptomatic cyst protruding to bladder can be managed by transurethral route.
Keywords	Infertility; renal agenesis; seminal vesicle cyst.

Öz

Amaç	Son derece nadiren veya doğuştan bir patoloji olan seminal vezikül kistinin yönetimi hakkındaki tecrübemizi bildirmektir.
Gereç ve Yöntemle	Kliniğimizde Mart 2011-2020 yılları arasında seminal vezikül kisti tanısı alan yedi hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların şikayeti, fertilitte durumu, fizik muayene bulguları, tansal testleri, görüntülemesi ve elde edilen bulguları, cerrahi türü, takip süresi, komplikasyonlar ve rekürrens varlığı, kist duvarının histolojik incelemesi kaydedildi.
Bulgular	Seminal vezikül kisti saptanan yedi erkek hastanın, ortalama yaş 36.29 ± 13.45, IPSS 13.57 ± 4.89, Qmax: 21.77 ± 3.42ml/sn idi. Dev seminal vezikül kisti olan hastada perineal ağrı ve alt karın ağrısı, altı hastada depolama alt üriner sistem semptom şikayetleri mevcuttu. Beş hasta infertil ve semen analizi normal aralıklardaydı, iki hasta infertil. Altı hastada ipsilateral renal agenezisi, bir asemptomatik hasta ve üç hasta depolama alt üriner sistem semptomları tedavisiz takip edildi. İki infertil hasta transüretral rezeksiyon ile opera edildi. Seminal vezikül kisti > 12 cm dev kistler olarak değerlendirildi ve açık eksizyon uygulandı. Komplikasyon veya nüks gözlenmedi. Numunelerinin histopatolojik incelemesinin seminal vezikül kisti ile uyumlu olduğu bildirildi.
Sonuç	Açık cerrahi yaklaşım, dev kistler için kesin tedavi şekli olarak kabul edilebilir. Her ne kadar küçük asemptomatik seminal vezikal kistin müdahale olmadan takip edilebilse de, mesaneyeye protrüde semptomatik kist transüretral yolla tedavi edilebilir.
Anahtar Kelimeler	İnfertilite; renal agenezisi; seminal vezikül kisti.

INTRODUCTION

Seminal vesicles are a pair of saccular organs that are located at the posterior of the bladder and that lie between the bladder and the rectum. The seminal vesicle has the volume for 3 to 4 mL and the nonobstructed seminal vesicle usually measures 5 to 7 cm in length and 1.5 cm in width.¹ Primary pathologies related to seminal vesicles are rare but the advances in the imaging technologies has been increasing their incidence. Seminal vesicle cysts are seen infrequently with an incidence of 0.005%,² generally asymptomatic and are detected coincidentally. The vast majority of seminal vesicle cysts are asymptomatic. Congenital seminal vesicle cysts are generally related to abnormalities of the mesonephric (Wolffian) duct, and the acquired cysts usually consequence from ejaculatory duct obstruction as further sequelae of infection, urethral inflammation, or ejaculatory duct stones.³ Hematospermia, terminal hematuria, lower abdominal or lumbosacral pain, testicular and perineal discomfort may observed with seminal vesicle cysts. Symptomatic cysts may also result in obstruction-related hydronephrosis and problems with urination or defecation. They are generally associated with ipsilateral renal agenesis and ectopic ureter and require surgical management.³

Zinner syndrome is a rare congenital malformation of the urogenital system and is characterized by the triad of seminal vesicle cyst, ejaculatory duct obstruction and ipsilateral renal agenesis. Less than 200 cases have been reported in the literature.⁴ In our study, seven patients had seminal vesicle cysts and six patients had unilateral renal agenesis. Seminal vesicle cysts are generally uncovered incidentally in the second and fourth decades, when sexual and reproductive activity is at its highest. In this study we retrospectively evaluated our patients with isolated seminal vesical cysts and associated renal agenesis who were treated with different surgical techniques and we compared our results with those of previous studies.

MATERIALS and METHODS

A retrospective chart review was conducted on seven adult men who presented to the urology outpatient clinic of Sakarya University hospital from March 2011-March 2020 were diagnosed with seminal vesicle cyst, and subsequently treated. Patients' complaints, fertility status, physical signs, diagnostic tests or intervention and the obtained findings, surgical intervention, duration of follow-up period, complications, recurrence and histologic examination of the cysts wall were evaluated in patients included. Local institutional review board (Sakarya University) approval (date: 05.06.2020, study no. 71522473/050.01.04/330) was obtained before study initiation. The study followed the ethical principles of the Declaration of Helsinki. Data obtained in this study were evaluated and statistically analyzed using SPSS (SPSS version 21.0, IBM, Armonk, NY, USA) package software. General features of the study population were expressed using descriptive statistics. The quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation, and minimum, maximum. The qualitative variables were given as number and percentage.

RESULTS

One patient presenting to our Urology outpatient clinics with left lower abdominal pain and 6 patients (85.7%) presenting with perineal pain, storage predominant lower urinary tract symptoms were diagnosed with seminal vesical cysts after urinary ultrasonography and computed tomography (CT) of abdomen. The last patient with right solitary kidney referred to our outpatient clinic by Nefrology clinic due to right seminal vesicle cyst without any symptom.

The mean age was 36.29 ± 13.45 (min-max: 21-63) years, mean IPSS was 13.57 ± 4.89 (min-max: 6-19), mean Qmax was 21.77 ± 3.42 ml/s (min-max: 17.1-27.7), mean voiding volume was 254 ± 29 ml (min-max: 180-330ml). All patients' scrotal examinations were within normal range. On digital rectal examination of these patients a fluctuating compressible mass originating from the superior portion of the prostate gland was palpable. 29-year-old man with

symptoms of perineal pain, and LUTS storage dominant, the axial section of the seminal vesicle cyst in CT is shown in Figure 1. All patients were examined with transrectal ultrasound, routine blood tests, urine analysis, culture and uroflowmetry. All patients' IPSS scores were recorded. The routine blood tests and urine analysis of all patients revealed normal findings. Renal agenesis were detected on CT of six patients (85.7%) (Figure 2). In cystoscopic assessment of four of these six patients, the left ureteric orifice and hemitrigon were not observed. Cystoscopy was not performed in 2 patients.

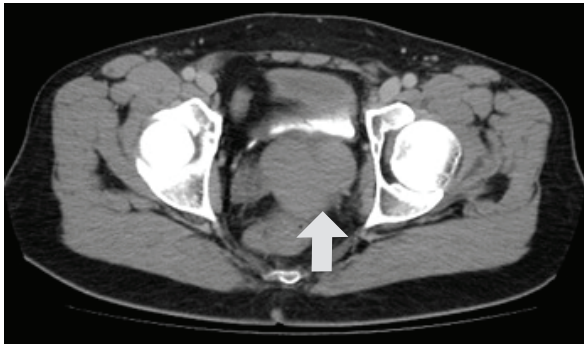


Figure 1. 29-year-old man with symptoms of perineal pain, and LUTS storage dominant.

Axial unenhanced CT scan shows large seminal vesicle cyst (arrow) to be well-defined low attenuation mass posterior to bladder and arising from seminal vesicle.



Figure 2. 28-year-old man with symptoms of perineal pain, and LUTS storage dominant.

Coronal reformation shows associated ipsilateral agenesis of left kidney. Normal right kidney is visible. Again note presence of left seminal vesicle cyst (arrow).

The biggest dimension of the cyst were 20x25 cm in one patient which may be called a giant cyst. The predominant symptom of the patient with giant cyst was ipsilateral lower quadrant pain. Also ipsilateral renal agenesis was detected in this patient. This patient was fertile and his semen analysis parameters were normal. The cyst of this patient was resected with an infraumbilical median incision without opening the peritoneum (Figure 3).

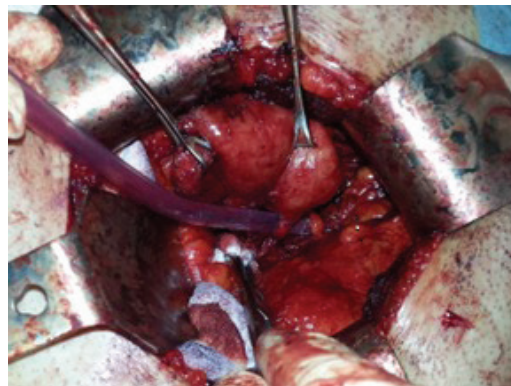


Figure 3. Surgical view of the seminal vesicle cyst (asteriks) (Consent was obtained from the patient to publish this image).

The predominant symptom of the second and third patients were filling lower urinary tract symptoms and perineal pain. In one of these patients' ipsilateral renal agenesis, and two of them azoospermia were detected. These symptomatic two patients' seminal vesicle cysts were proximal, adjacent to the prostate, transurethral resection was performed to unroof the cysts at the 5-o'clock and 7-o'clock positions distal to the bladder neck.

The semen analysis parameters of the other four patients were normal. Fourth, fifth, sixth patients' storage predominant lower urinary symptoms were subsided with anticholinergic and anti-inflammatory drug use. They have not had any surgical intervention during follow-up period. Seminal vesicle size did not change significantly in US during a mean follow-up of twenty-four months.

The mean operative time was 32 minutes for the patients who underwent transurethral resection and 58 minutes for the open resection. The presenting symptoms were completely relieved and no postoperative complications were detected. Histopathologic examination of the samples were reported to be compatible with seminal vesicle cyst. The postoperative semen analysis of the patient presenting with azoospermia and to whom transurethral unroofing was performed eventually, was positive for sperms in postoperative third-months. Although no increase in seminal vesicle cyst diameter was detected in the ninety-six months follow-up period, he presented to our outpatient clinic with storage-predominate lower urinary tract symptoms. The patient is still on alpha blocker and anticholinergic therapy. The patient's serum creatinine level did not change. Patient characteristics are shown in Table 1.

Table 1. Patient Characteristics

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Age (year)	39	21	28	29	39	35	63
Cyst size (cm)	20x25	4x5	4x5	3x3	4x2	4x3	6x5
Chief complaint	Perineal pain, LUTS storage dominant, dull pain at left lower quadrant	Perineal pain, LUTS storage dominant	Perineal pain, LUTS storage dominant	Perineal pain, LUTS storage dominant	Perineal pain, LUTS storage dominant	Perineal pain, LUTS storage dominant	Asymptomatic
Total IPSS	6	16	17	19	17	9	11
Qmax (ml/s)	19.5	21.9	20.4	27.7	21.5	24.3	17.1
Voiding volume (ml)	205	270	310	330	235	250	180
Presence of renal Agenesis	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Fertility status	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Semen analysis	Normospermia	Azoospermia	Azoospermia	Normospermia	Normospermia	Normospermia	Normospermia
Surgery	Open resection	TUR	TUR	N/A	N/A	N/A	N/A
Operation time (min)	58	34	30	N/A	N/A	N/A	N/A
Post-operative complication	No	No	No	N/A	N/A	N/A	N/A
Follow-up time (months)	108	108	120	24	24	30	96
Supplementary note	N/A	Postoperative third-months semen analysis was normospermia.	Postoperative third-months semen analysis was normospermia.	N/A	N/A	N/A	N/A

IPSS: International Prostate Symptom Score, LUTS: Lower urinary tract symptoms TUR: Transurethral resection

DISCUSSION

Human seminal vesicle appears as a diverticulum of the Wolfian duct at about the 10th to the 12th week of gestation. The diverticulum elongates and folds back on itself, thus forming a “hooklike duct” with extensive “side ducts forming during months 4 to 5 of pregnancy”.⁵ Seminal vesicles fuse with the ampulla of the vas deferens to form the ejaculatory ducts that empty into the prostatic urethra via the verumontanum.³ The seminal vesicles are paired male reproductive organs that produce about 60% of the seminal fluid and they are located posteriorly to the prostate.⁶

The seminal vesicle contractible, compliant, smooth muscular organ with dynamic properties analogous to those of the bladder, and the ejaculatory duct serves as a urethra-like conduit. This theory allows the classification of ejaculatory duct obstruction into two types of disorders, analogous to bladder outlet obstruction. First, obstruction resulting from physical blockage of the ducts, similar to bladder outlet obstruction. Second, functional obstruction of the seminal vesicle, similar to voiding dysfunction caused by bladder myopathy. As a result, this unit is analogous to the bladder and urethra and is exposed to physical blockage and functional disorganizations that may result in infertility.⁷

Unilateral renal agenesis is a condition in which an individual is born with a nonectopic, solitary functioning kidney and failure of the contralateral kidney to develop. Also, it occurs in 1 in 1200 live births. Complete absence of unilateral renal agenesis observed more often than bilateral renal agenesis but is not easily detected on physical examination and is ordinarily an incidental finding during an imaging study.⁸

Zinner syndrome is a seminal vesicle cyst caused by obstruction of the ejaculatory duct can be seen in association with ipsilateral renal agenesis. In cases of seminal vesicle cysts and unilateral renal agenesis, the ureter may insert into the prostatic urethra or seminal vesicle. The diagnosis

of unilateral renal agenesis should be suspected when the vas deferens or body and tail of the epididymis are not palpable when in males evaluated for infertility.

Congenital seminal vesicle cysts may co-exist with urinary malformations such as ipsilateral renal agenesis, dysplasia, ectopic ureters and ipsilateral absence of the testicle, cryptorchidia and hypospadias which is due to the very close location of ureteric bud and the mesonephric canal during embryogenesis. Cysts are generally lined with cuboidal or squamous epithelium which is filled with a clear liquid and all of them are encapsulated in a fibrous capsule.⁹

Acquired cysts are generally unilateral. These are generally a result of infection and obstruction of ejaculatory ducts and seminal vesicles secondary to prostatitis or prostatic surgery. This is frequently secondary to a retrograde urinary infection. Acquired cysts are associated with benign prostatic enlargement, prostatic surgery and malignancy. They can be round or oval shaped and more infrequently they can be tubular and multilocular.¹⁰ Since seminal vesicle cysts are androgen dependent and they mature in the puberty they generally become symptomatic at the ages of 20-30 years with a mass effect.¹¹ This presentation is thought to be a result of the cystic dilatation after a collection of liquid in seminal vesicles.¹⁰ Symptoms are a result of the pressure exerted on the other organs by the dilated cyst or its irritative effect. Generally those cysts over 5 cm in diameter are symptomatic and require therapy.¹²

Voiding and storage lower urinary tract symptoms and hematuria can occur if the cyst is in the neighborhood of bladder. Perineal and suprapubic pain, hypogastric pain and problems of defecation can occur depending on the size of the cyst. Obstruction of spermatic canals can cause hematospermia, postcoital pain, epididymitis and infertility. Most frequent symptoms are storage lower urinary tract symptoms, postcoital pain and epididymitis.¹³ Bigger cysts may cause rectal obstruction that present as tenesmus or constipation.¹³⁻¹⁵

Seminal vesicle cysts <5 cm can remain asymptomatic and these are generally diagnosed incidentally upon digital rectal examination as fluctuating masses originating from the superior surface of the prostate gland. These cysts may manifest as bladder irritation and obstruction related symptoms.¹⁶

Seminal vesicle cysts larger than 12 cm are evaluated as giant cysts. Frequently they manifest as bladder and colonic obstruction symptoms.¹² Giant cysts cause voiding difficulty by inducing bladder irritation and obstruction. Nevertheless in our patient presenting with a giant cyst the only complaint was abdominal pain located in the lower left quadrant and he was fertile with normal semen analysis parameters. In the literature the most commonly reported symptoms were abdominal, perineal and pelvic pain, painful ejaculation, dysuria, pollakuria, urinary tract infections, hematuria, epididymitis and signs of prostatitis. Also cases presenting with infertility, hematospermia and enuresis were reported.^{14,15}

The initial diagnostic evaluation of the giant seminal vesicle cyst are abdominal and transrectal ultrasonography. Abdominal CT scan, magnetic resonance imaging and seminal vesiculography may also be useful in detecting co-existing deformities. The seminal vesicle cyst appears in CT scan as a water dense, well demarcated cystic mass originating from the seminal vesicle and located in the rectovesical space. Cystoscopic evaluation may also be useful in determination of other anomalies of hemirigon, absence of ureteral orifice and other anomalies of the bladder. The routine laboratory findings are generally normal. Culture of seminal fluid or prostatic secretions collected after prostatic massage may be positive for an infection. Chronic infection may also compromise sperm parameters causing infertility.^{12,15} Seminal vesiculography may be useful in selected cases in detecting other pathologies such as Wolff or Mullerian canal cysts, ejaculatory duct diverticuli, prostatic cysts, Douglès abscess, leiomyo-

ma and leiomyosarcoma of the bladder and ureterocele.¹² The differential diagnosis primarily includes cystadenoma and papillary adenoma which are benign tumours of the seminal vesicles, Mullerian canal cysts, ectopic ureterocele, diverticuli of ejaculatory ducts or ampullary region of the vas deferens, prostatic cysts, primary (adenocarcinoma and sarcoma) and secondary malignant tumours of seminal vesicles that are extensions of the primary tumours of bladder, prostate or rectum and lymphoma. In the male the differential diagnosis of the cystic pelvic masses include Mullerian duct cysts (prostatic utricle) and Wolfian duct cysts (seminal vesicles, vas deference or ejaculatory duct cysts).¹¹

The transrectal or transperineal drainage of the cyst is not preferred due to high risk of infection and high frequency of recurrence after drainage.¹² In literature transurethral resection/incision of the anterior wall of the cyst intravesically has been reported.¹⁷ This procedure is associated with a risk of potential infections and abnormalities in the semen analysis parameters due to contamination of the system by urine. Nevertheless two cases with cyst dimensions of 5x6 cm and with complaints of painful ejaculation and perineal pain were treated with transurethral resection. In small cysts finding the cyst, during open surgery is reported to be challenging. In our cases transurethral unroofing of the cysts were performed because abdominal CT revealed that the cysts were bulging into the bladder which made them easily accessible through bladder, and the operations were performed without any complications. The patient with azoospermia and renal agenesis recovered completely at postoperative month 6 except symptoms of mild lower urinary tract symptoms and his semen analysis was positive for sperms. The other patient with a cyst of 20 cm was underwent open surgery due to the great dimensions of his cyst. This patient was operated under general anesthesia with an infraumbilical midline incision. No perioperative or early postoperative complications occurred. Limitations of the study

The limitations of our present study include its retrospective nature and the relatively small number of patients studied.

CONCLUSIONS

In recent years as a consequence of widespread use of laparoscopic techniques in urology, laparoscopic cyst excision has become one of the treatment alternatives.^{18,19} Besides robot assisted laparoscopic techniques has also shown feasibility and effectiveness in treatment of cysts. Also in centers without an adequate level of experience in laparoscopic techniques or without proper equipment for robotics these cysts can be successfully removed with open surgery without a need of opening the peritoneum. Small cysts can be approached via transurethral route and unroofing can be performed.

Ethics statement: The present study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Sakarya University College of Medicine (approval date: date: 05.06.2020, study no. 71522473/050.01.04/330). Informed consent was obtained by all subjects when they were enrolled.

Abbreviations

CT: computed tomography

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

The project was developed by OK. The clinical database of the patients was acquired by OK, YTA, DG, HIC. The manuscript was written by OK, AE. The operative procedures were performed by OK.

Acknowledgements

This work has not been funded by any commercial company or grant.

References

1. Parviz K, Kavoussi (2020). *Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male Reproductive System* In A. W. Partin, C. A. Peters, L. R. Kavoussi, R. R. Dmochowski, & A. J. Wein (Eds.), *Campbell-Walsh-Wein Urology* (12th ed., pp. 6333-6405).
2. Sheih CP, Hung CS, Wei CF, Lin CY. Cystic dilatations within the pelvis in patients with ipsilateral renal agenesis or dysplasia. *J Urol* 1990;144:324-7.
3. Dorota J, Hawksworth, Mohit Khera, Amin S. Herati (2020) *Surgery of the Scrotum and Seminal Vesicles*. In A. W. Partin, C. A. Peters, L. R. Kavoussi, R. R. Dmochowski, & A. J. Wein (Eds.), *Campbell-Walsh-Wein Urology* (12th ed., pp. 8552-8630).
4. Florim, S., Oliveira, V., Rocha, D. (2018). Zinner syndrome presenting with intermittent scrotal pain in a young man. *Radiology case reports*, 13(6), 1224–1227.
5. Aumüller G, Riva A. Morphology and functions of the human seminal vesicle. *Andrologia*. 1992;24(4):183–196
6. Ndovi TT, Parsons T, Choi L, et al. A new method to estimate quantitatively seminal vesicle and prostate gland contributions to ejaculate. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:404–420.
7. Paul J. Turek (2020). *Male Reproductive Physiology*. In A. W. Partin, C. A. Peters, L. R. Kavoussi, R. R. Dmochowski, & A. J. Wein (Eds.), *Campbell-Walsh-Wein Urology* (12th ed., pp. 6406-6500).
8. Brian A. VanderBrink & Pramod P. Reddy (2020) *Anomalies of the Upper Urinary Tract*. In A. W. Partin, C. A. Peters, L. R. Kavoussi, R. R. Dmochowski, & A. J. Wein (Eds.), *Campbell-Walsh-Wein Urology* (12th ed., pp. 3202-3326).
9. Williams RD, Sandlow JI. *Surgery of the seminal vesicles*. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 7th edn. Philadelphia: PA: Saunders; 2001.p. 3299– 3315.
10. Livingston L, Larsen CR. Seminal vesicle cyst with ipsilateral renal agenesis. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:177–80.
11. Arora SS, Breiman RS, Webb EM, Westphalen AC, Yeh BM, Coakley FV. CT and MRI of congenital anomalies of the seminal vesicles. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:130-5.
12. Van den Ouden D, Blom JH, Bangma C, de Spiegeleer AH: Diagnosis and management of seminal vesicle cysts associated with ipsilateral agenesis. A pooled analysis of 52 cases. *Eur Urol*. 33: 433-440, 1998.
13. Razi, A., Imani, B. (2000). Seminal vesicle cyst presenting with lower urinary tract symptoms and huge abdominal mass. *The Journal of urology*, 164(4), 1309–1310.
14. Altunrende F, Kim ED, Klein FA, Waters WB. Seminal vesicle cyst presenting as rectal obstruction. *Urology* 2004;63:584-585.
15. Ateş Y, Kilciler G, Bedir S, Aslan M, Kilciler M, Tüzün A, et al. Large vesicula seminalis cyst: a very rare cause of constipation and male infertility. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:318-
16. Heaney JA, Pfister RC, Meares EM Jr. Giant cyst of the seminal vesicle with renal agenesis. *AJR* 1987;149:139–140.
17. Gonzales CM, Dalton DP: Endoscopic incision of a seminal vesicle cyst. *Urology*. 1998;5:831-832.
18. Basillote JB, Shanberg AM, Woo D, Perer E, Rajpoot D, Clayman RV. Laparoscopic excision of a seminal vesicle cyst in a child. *J Urol* 2004;171:369-371
19. Anmar N. Symptomatic cystic seminal vesicle: a laparoscopic approach for effective treatment *CUAJ* 2009;6:81-83

The Relationship of Mitral Anular Calcification with Mortality and Myocardial Injury in COVID-19 Patients

COVID-19 Hastalarında Mitral Anüler Kalsifikasyonun Mortalite ve Miyokard Hasarı ile İlişkisi

Savaş Özer¹, Eser Bulut², Ercan Aydın¹, Dilek Cahide Haznedar Kırıcı¹,
Ali Gökhan Özyıldız³, Mustafa Peker², Oğuzhan Ekrem Turan⁴

¹ Trabzon Kanuni Training and Research Hospital Cardiology Clinic, Trabzon, Turkey

² Trabzon Kanuni Training and Research Hospital Radiology Clinic, Trabzon, Turkey

³ Recep Tayyip Erdogan University Training and Research Hospital Cardiology Clinic, Rize, Turkey

⁴ Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Cardiology, İzmir, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ercan Aydın

Trabzon Kanuni Training and Research Hospital Cardiology Clinic, Trabzon, Turkey

T: +90 530 527 61 28

E-mail : ercanaydin112@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 07.06.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 07.09.2022

Orcid :

Savaş Özer <https://orcid.org/0000-0002-7073-4021>

Eser Bulut <https://orcid.org/0000-0002-6765-6552>

Ercan Aydın <https://orcid.org/0000-0001-8743-3762>

Dilek Cahide Haznedar Kırıcı <https://orcid.org/0000-0002-2708-1408>

Ali Gökhan Özyıldız <https://orcid.org/0000-0003-0679-9434>

Mustafa Peker <https://orcid.org/0000-0002-9445-3355>

Oğuzhan Ekrem Turan <https://orcid.org/0000-0003-3557-1682>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):544-551) DOI: 10.31832/smj.1126067

Abstract

Objective	Coronavirus disease-2019 (COVID-19) can particularly affect the respiratory and cardiovascular systems and cause serious mortality. Mitral annular calcification (MAC) is a mitral valve pathology associated with cardiac mortality. We aimed to evaluate the effect of MAC on myocardial injury (MI) and mortality, which can develop secondary to COVID-19 infection.
Materials and Methods	After applying the exclusion criteria, thorax computed tomography (CT) images of the remaining 1151 consecutive COVID-19 patients were evaluated. Calculation of MAC scores was done by two expert radiologists blinded to the study data. MI was defined as those with hs-TnI level (≥ 34 ng/dl). Patients included in the study were classified as having mortality and not occurring.
Results	Male gender, advanced age (>65), hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease (CKD), coronary artery disease, heart failure and atrial fibrillation rates were statistically higher in the mortality group ($p<0.05$). The presence of MAC was 34.1% in the mortality group, while it was 16% in the survival group ($p<0.001$). MI was observed 49.3% in the mortality group, while it was 16.2% in the survival group ($p<0.001$). Presence of MAC was associated with MI (14.8% vs 38.7%, $p<0.001$). Age (OR=1.976, 95% CI 1.166-3.346, $p=0.011$), male gender (OR=1.784, 95% CI 1.101-2.892, $p=0.019$), CKD (OR=2.293, 95% CI 1.085-4.485, $p=0.030$), MI (OR=2.893, 95% CI 1.735-4.823, $p<0.001$) and advanced lung involvement on CT (OR=2.231, 95% CI 1.084-4.594, $p=0.029$) were the independent predictors of mortality
Conclusion	In terms of MI and mortality risk in COVID-19 patients, it may be recommended to evaluate MAC from the CT images.
Keywords	Coronavirus; COVID-19 infection; mitral annular calcification; myocardial injury, computed tomography

Öz

Amaç	Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) özellikle solunum ve kardiyovasküler sistemleri etkileyerek mortaliteye ve ciddi morbiditelere neden olabilir. Mitral halka şeklindeki kalsifikasyon (MAC), kardiyak mortalite ile ilişkili bir mitral kapak patolojisidir. Bu çalışmada, MAC'ın COVID-19 enfeksiyonuna sekonder gelişebilen miyokard hasarı (MI) ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra geriye kalan 1151 ardışık COVID-19 hastasının toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri değerlendirildi. MAC puanlarının hesaplanması, çalışma verilerine göre olan iki uzman radyolog tarafından yapıldı. MI, hs-TnI düzeyi (≥ 34 ng/dl) olanlar olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar mortalitesi olan ve olmayan olarak sınıflandırıldı.
Bulgular	Mortalite grubunda erkek cinsiyet, ileri yaş (>65), hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı (KKD), koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon oranları istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Mortalite grubunda MAC varlığı %34.1, sağkalım grubunda ise %16 idi ($p<0.001$). Miyokardiyal hasar mortalite grubunda %49.3, sağkalım grubunda ise %16.2 olarak saptandı ($p<0.001$). MAC varlığı MI ile ilişkiliydi (%14.8'e karşılık %38.7, $p<0.001$). Yaş (OR=1.976, 95% CI 1.166-3.346, $p=0.011$), erkek cinsiyet (OR=1.784, 95% CI 1.101-2.892, $p=0.019$), kronik böbrek yetersizliği (OR=2.293, 95% CI 1.085-4.485, $p=0.030$), MI (OR=2.893, 95% CI 1.735-4.823, $p<0.001$) ve küçük hücreli akciğer tutulumu (OR=2.231, 95% CI 1.084-4.594, $p=0.029$) mortalitenin bağımsız belirleyicileri idi.
Sonuç	COVID-19 hastalarında MI ve mortalite riski açısından BT görüntülerinden MAC değerlendirilmesi önerilebilir.
Anahtar Kelimeler	Koronavirüs; COVID-19 enfeksiyonu; mitral anüler kalsifikasyon; miyokard hasarı; bilgisayarlı tomografi

INTRODUCTION

Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is a viral disease that causes severe acute respiratory syndrome. Coronavirus disease-2019 (COVID-19) affects the respiratory system and cardiovascular system and can cause mortality.¹ As the COVID-19 pandemic threatens global health, learning about the pathogenesis and clinical course of the disease can help identify therapeutic targets and guide the clinical approach.

Mitral annular calcification (MAC) is a chronic degenerative process in which micro-injuries and endothelial dysfunction result in calcium deposition on the fibrous support structure of the mitral valve.^{2,3} Mitral annular calcification primarily develops in the posterior part of the mitral annulus and is often associated with atherothrombosis risk factors.⁴ The prevalence of MAC is between 8% and 15%, and it tends to increase in the elderly patient group, hypertension (HT), dyslipidemia, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, and chronic kidney disease (CKD).⁵ Mitral annular calcification is associated with cardiovascular mortality and various comorbidities including cardiovascular events.^{6,7} Although MAC is usually asymptomatic, its clinical significance is its association with cardiovascular diseases and mortality.

Various pathologies have been identified associated with an increased risk of mortality in COVID-19 patients, such as embolic events, cardiovascular involvement secondary to the infection, presence of CAD, HT, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and CKD prior to the infection.^{8,9} It has been reported that myocardium can be affected directly or through the cytokine storm in COVID-19 infection.¹⁰ It has also been shown that increased cardiac troponin levels may be associated with poor prognosis in COVID-19 patients.¹¹ There is no literature data on myocardial injury and mortality rates in COVID-19 patients with MAC. In our study, we assessed the effect of MAC, which was evaluated by computed tomography (CT), on the development of myocardial injury and mortality rates

in COVID-19 patients.

MATERIALS and METHODS

Patients, who were hospitalized between November 2020 and January 2021 with the diagnosis of COVID-19 and underwent thoracic CT were included in the study. COVID-19 was detected as a result of a sample taken from the nasopharynx using the polymerase chain reaction (PCR) test. Patients under 18, pregnant women, and those with suboptimal image quality were determined as exclusion criteria. A total of 55 patients were excluded from the study for various reasons; 14 patients under the age of 18, 23 were pregnant, and 54 had suboptimal image quality (Figure 1).

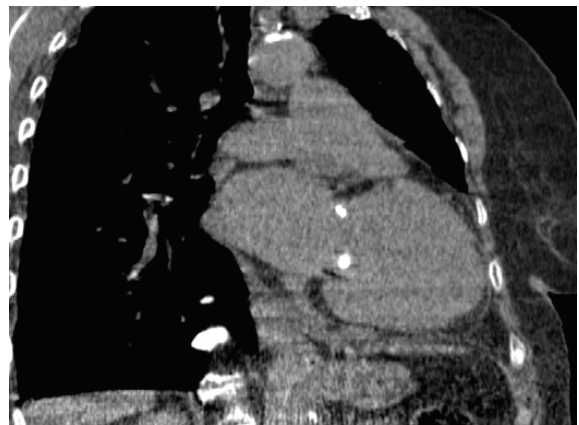


Figure 1. Evaluation of mitral annular calcification

A

- *Sagittal plane: It is evaluated whether the calcification extended to the mitral valve in this plane.*
- *Mitral annular calcification was observed.*
- *Extension of calcification to mitral valves was not detected*

The study continued with the remaining 1151 patients. Thoracic CT images of patients were performed within the first two days of hospitalization. The higher limit value of the troponin test kit in our laboratory in hospital was 34 ng/L. Myocardial injury was defined as being high-sensitive troponin I (hs-TnI) level ≥ 34 ng/dl at the time of hospitalization. Patients were divided into groups as those who died during hospitalization and those who were disc-

harged. The study was conducted within the framework of the principles stated in the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the hospital where the study was conducted (No: 2021/61). Before the patients were included in the study, the patients were informed about the study and the patients signed an informed consent document that they agreed to participate in the study.

During follow-up, the survival status of the patients was obtained using the hospital data system and confirmed through the national death notification system. D-dimer, C-reactive protein (CRP), hs-TnI, glucose, whole blood analysis, and kidney function test, obtained at the day of hospitalization, were searched and recorded through the hospital's laboratory data.

Low-dose unenhanced thoracic CT scans were performed on the patients at admission. Patients were CT scanned in the supine position during end-inspiration using a 128-slice scanner (General Electric, Revolution EVO, USA). A low-dose CT protocol was performed with the following scanning parameters: 0.5 s gantry rotation time, 0.625 mm×64 detector array, 1.375mm/s step, table speed/rotation, 80 mA, 100 kV, and 512x512 matrix. ASIR was on and Auto mA scan parameter was off; 0.625 mm slice thickness and 0.625 mm reconstruction interval were used for sagittal and coronal image reconstruction.

The thoracic CT images were interpreted by two experienced radiologists who were blind to the patients' data. The measurements were recorded based on the consensus of two radiologists. The repeated measurement of each image was performed by one radiologist and confirmed by another. If a consensus could not be reached, a third radiologist's opinion was sought. All CT images were taken in axial, sagittal and coronal planes.

Mitral annular calcification was evaluated in the cardiac software (CardIQ Xpress) on the workstation of the CT device. 'CT-based mitral annular calcification scoring', previ-

ously published in the literature, was used to evaluate mitral annular calcification. Mean annulus calcium thickness (<5 mm 1 point, 5-9.9 mm 2 points, 10 mm≤ 3 points); calcium distribution in the annulus (<180° 1 point, 180°-270° 2 points, 270°≤ 3 points); trigone calcification (absent 0 point, anterolateral 1 point, posteromedial 1 point); and mitral leaflet calcification (absent 0 point, anterior 1 point, posterior 1 point) were analysed in the scoring. Mild MAC was defined as 3 points or less, moderate MAC 4 to 6 points, and severe MAC 7 points or above (Figure 2).¹²



Figure 2. Evaluation of mitral annular calcification

B

- Plane showing the level of the mitral annulus in the cardiac software program.
- Degree that calcification surrounds the mitral annulus, the thickness of the calcification, and trigon involvement are evaluated.

According to the rate of involvement in itself, the severity of parenchymal involvement of COVID-19 infection is based on scoring the lobar involvement, which is a semi-quantitative CT score. Lobar involvement and scoring in each lobe: 0: % 0; 1: <% 5; 2: % 5–25; 3: 26–50%; 4: % 51–75; 5: >% 75. The total score ranges from 0 to 25.13 In the present study, we considered 0-8 points as mild, 9-16 points as moderate and 17-25 points as severe parenchymal involvement.

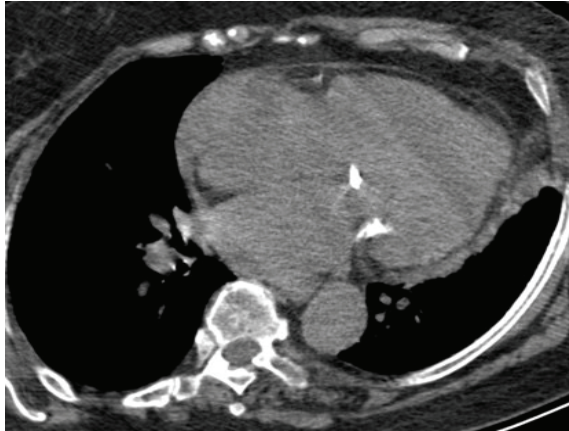


Figure 3 .Evaluation of mitral annular calcification
C

- Axial plane
- Mitral annular calcification was observed.
- Extension of calcification to mitral valves was not detected.

The study protocol was designed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee of Trabzon Kanuni Education and Research Hospital (Approval number:2021/61, date: 4.4.2021).

Statistical analysis

The Social Sciences Statistical Program (for windows 22; SPSS Inc, Chicago) was used for all statistical calculations. Normal distribution of continuous variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. The Student's t-test was used for continuous univariate analysis. The Chi-Square test was used for categorical variables. The kappa statistic was used to measure intraobserver agreement (one week apart) and interobserver agreement. In multivariate analyses, possible factors identified by univariate analyses were used to determine the independent determinants of mortality. P value below 0.05 was considered significant.

RESULTS

The study continued with the remaining 1151 patients after the exclusion criteria were met from 1242 consecutive hospitalized COVID-19 patients. Of the patients, 658 (57.2%) were male, 493 (42.8%) were female, and the mor-

tality rate was higher in males ($p=0.004$). The mean age was 74 ± 10.8 in the mortality group, while 62.7 ± 14.9 in the survival group ($p<0.001$). HT ($p<0.001$), diabetes mellitus (DM) ($p=0.042$), COPD ($p<0.001$), CKD ($p<0.001$), CAD ($p<0.001$), heart failure (HF) ($p<0.001$) and AF ($p<0.001$) were statistically higher in the group that developed mortality during the hospitalization period (Table 1).

Glucose ($p<0.001$), CRP (115.8 ± 73.6 vs. 67.2 ± 60.7 , $p<0.001$), and troponin levels (157.8 ± 697.3 vs. 34.7 ± 201 , $p<0.001$) were statistically higher in the death group. While the number of patients with myocardial injury in the mortality group was 146 (49.3%), it was 138 (16.2%) in the survival group ($p<0.001$). D-dimer, white blood cell (WBC), neutrophil levels and neutrophil/lymphocyte ratio were higher in the mortality group ($p<0.001$ for all). Hemoglobin, platelet, and lymphocyte levels were higher in the survival group ($p=0.025$, $p<0.001$, and $p=0.005$, respectively) (Table 1).

The incidence of mitral annular calcification was 101 (34.1%) in the mortality group and 137 (16%) in the survival group ($p<0.001$). While the mean MAC score was 0.96 ± 1.6 in the mortality group, it was 0.47 ± 1.3 in the survival group ($p<0.001$). Higher rates of death were observed in patients with advanced lung parenchyma involvement on thorax CT ($p<0.001$) (Table 1).

Table 1. Demographic, laboratory and tomography data of patient groups.

Variables	Mortality (n=296)	Survival (n=855)	p value
Age	74±10.8	62.7±14.9	<0.001
>65 y/o, n(%),	246 (83.1)	412 (48.2)	<0.001
Male gender, (n %)	179 (60.5)	434 (50.8)	0.004
Hypertension,(n %)	248 (83.8)	590 (69)	<0.001
Diabetes mellitus, (n %)	137 (46.3)	338 (39.5)	0.042
COPD, (n %)	85 (28.7)	131 (15.3)	<0.001
CKD, (n %)	65 (22)	70 (8.2)	<0.001
CAD, (n %)	107 (36.1)	189 (22.1)	<0.001
HF, (n %)	48 (16.2)	35 (4.1)	<0.001
AF, (n %)	49 (16.6)	69 (8.1)	<0.001
Glucose, mg/dl	167.7±91.1	143.9±68.5	<0.001
GFR	53.3±29.9	72.2±23.4	<0.001
CRP, mg/l	115.5±73.6	67.2±60.7	<0.001
Troponin, ng/dl	157.8±697.3	34.7±201	<0.001
D-dimer, mg/dl	2473.7±4908.3	1319.7±3788.5	<0.001
WBC, x103/μL	8.7±5.1	6.9±3.1	<0.001
Hb, g/dl	13.1±2.1	13.7±4.7	0.025
Plt, x103/μL	184.2±70.6	204.9±85.7	<0.001
Plt<100, x103/μL	25 (8.4)	34 (4)	0.003
Neutrophyl, x103/μL	6.9±4.5	4.9±2.8	<0.001
Lymphocyte, x103/μL	1.2±2.3	1.4±0.9	0.005
NLR	10.1±11.3	4.5±4.4	<0.001
MAC score	0.96±1.6	0.47±1.3	<0.001
MAC, (n %)	101 (34.1)	137 (16)	<0.001
MI, (n %)	146 (49.3)	138 (16.2)	<0.001

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CKD: Chronic kidney disease, CAD: Coronary artery disease, HF: Heart failure, AF: Atrial fibrillation, GFR: Glomerular filtration rate, CRP: C reactive protein, WBC: White blood cell, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, NLR: Neutrophyllymphocyte ratio, MAC: Mitral annular calcification, MI: Myocardial injury

As a result of multivariate regression analysis, age (OR=1.976, 95% CI 1.166-3.346, p=0.011), male gender (OR=1.784, 95% CI 1.101-2.892, p=0.019), CKD (OR=2.293) in COVID-19 patients, 95% CI 1.085-4.485, p=0.030), myocardial injury development (OR=2.893, 95% CI 1.735-4.823, p<0.001) and advanced lung parenchymal involvement on computed tomography (OR=2.231,

95% CI 1.084-4.594, p=0.029) were independently associated with mortality (Table 2). It was observed that the presence of MAC was associated with the development of myocardial damage (14.8% - 38.7%, p<0.001) and CKD (18.8% - 34.8%, p<0.001).

Table 2. Mortality predictors.

Variables	%95 CI	Odds Ratio	p value
Age>65 y/o	1,166-3,346	1,976	0,011
Male gender, (n %)	1,101-2,892	1,784	0,019
Hypertension,(n %)	0,491-1,631	0,895	0,717
Diabetes mellitus, (n %)	0,677-1,832	1,114	0,670
COPD, (n %)	0,802-2,566	1,435	0,223
CKD, (n %)	1,085-4,845	2,293	0,030
CAD, (n %)	0,537-1,572	0,919	0,758
HF, (n %)	0,577-3,111	1,339	0,497
AF, (n %)	0,461-2,170	1,000	0,999
Glucose, mg/dl	1,000-1,006	1,003	0,089
GFR	0,979-1,004	0,992	0,198
CRP, mg/l	1,000-1,007	1,003	0,061
D-dimer, mg/dl	1,000-1,000	1,000	0,215
WBC, x103/μL	0,214-1,367	0,541	0,194
Hb, g/dl	0,949-1,045	0,996	0,871
Plt<100, x103/μL	0,301-2,248	0,823	0,704
Neutrophyl, x103/μL	0,790-5,224	2,031	0,142
Lymphocyte, x103/μL	0,702-5,054	1,884	0,208
MAC	0,838-2,681	1,499	0,172
MI, (n %)	1,735-4,823	2,893	<0,001

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CKD: Chronic kidney disease, CAD: Coronary artery disease, HF: Heart failure, AF: Atrial fibrillation, GFR: Glomerular filtration rate, CRP: C reactive protein, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, MAC: Mitral annular calcification, MI: Myocardial injury

DISCUSSION

The present research provides info about the relationship between MAC data obtained from thorax CT images performed in hospitalized COVID-19 patients with mortality and myocardial injury. We observed that the presence of MAC was associated with an increased risk of death in COVID-19 patients. Advanced age, male gender, chronic kidney failure, myocardial injury development, and advanced lung parenchyma involvement were found to be pathologies independent of mortality in COVID-19

patients. In addition, MAC was associated with the development of CKD and myocardial injury, which were independent predictors of mortality in COVID-19 patients. The current study showed that it might be useful to assess the presence of MAC, which can be evaluated on routine thorax CT images performed in patients with COVID-19 infection in terms of mortality and risk of myocardial injury development due to COVID-19 infection.

COVID-19 causes a hypercoagulable state associated with mortality.¹⁴ Microvascular and macrovascular thromboembolic complications have been demonstrated in the brain, lung, intestine, spleen, and peripheral vascular system in COVID-19.^{8,15} Pulmonary embolism (PTE) and deep vein thrombosis are thromboembolic events frequently encountered in COVID-19.¹⁶ In a study conducted in patients who were diagnosed with COVID-19 and received their follow-up and treatment in the intensive care unit, it was reported that the possibility of thromboembolic events was 49% and the possibility to development mortality from all causes in patients with thromboembolic complications was reported to be five times higher.⁸ Acute ischemic stroke has been reported in COVID-19 patients.¹⁷ The incidence of acute ischemic stroke in COVID-19 patients receiving treatment in the intensive care unit has been reported as 2.5%.⁸ The critical increase in mortality due to the mentioned thromboembolic complications dictates the need to take precautions against thromboembolic events in COVID-19 patients. Mitral annular calcification is a disorder with crucial clinical, and prognostic consequences and its pathophysiology is nebulous.¹⁸ It is suggested that MAC predisposes to thrombus formation and is associated with thromboembolic complications.¹⁹ However, there is no clear information about the pathophysiology of thromboembolic complications of MAC. In our study, we observed the association of MAC with higher rates of mortality in COVID-19 patients. The increased mortality rates in COVID-19 patients with MAC might be due to the increased thromboembolic complication rates of MAC in these patients. The most vital thromboembolic complica-

tions may be the myocardial injury. However, it is thought that myocardial injury in COVID-19 patients may develop with direct myocardial damage mediated by angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) or secondary to hypoxia, microvascular dysfunction, or systematic inflammatory response syndrome.²⁰ We found the presence of MAC to be associated with a higher rate of myocardial injury in COVID-19 patients. In order to elucidate this relationship, it is necessary to investigate whether thromboembolic complications that may develop in COVID-19 patients are directly related to the presence of MAC.

Mortality rates increase with advanced age in COVID-19 patients.²¹ According to data from the United States and Italy, mortality is higher in men.^{18,22} Increased mortality rates were detected in COVID-19 patients with arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, and ischemic heart disease.²³ It has been shown that COVID-19 patients with a history of CKD are at higher risk of being in the ICU, exposed to mechanical ventilation, and dying.^{22,23} The presence of CKD is an independent risk factor for the development of mortality in COVID-19 patients.²⁴ In the current study, advanced age, male gender, arterial HT, diabetes mellitus, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure, and presence of coronary artery disease were associated with increased risk of mortality in COVID-19 patients. In the regression analysis, advanced age, male gender, and CKD were independently associated with mortality. Study results were correlated with literature data. The fact that MAC in COVID-19 patients is associated with CKD, an independent predictor of mortality, suggests that attention should be paid to the presence of MAC in these patients.

A meta-analysis showed that increased troponin levels are associated with an increased risk of disease progression and mortality in COVID-19 patients.²⁵ Increased troponin levels are frequently encountered in COVID-19 patients during hospitalization, and high troponin levels

are associated with myocardial injury and fatal outcomes.²⁵ The mechanisms that cause myocardial injury secondary to COVID-19 infection remain unclear. Direct myocardial injury mediated by angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), damage secondary to hypoxia, microvascular damage, or systematic inflammatory response syndrome is considered as possible mechanisms causing myocardial injury.²⁰

The presence and scoring of MAC can be calculated readily and precisely with the high 3D resolution of computed tomography.¹² The excessive use of CT due to the COVID-19 pandemic has allowed easier evaluation of parameters related to mortality, such as the presence and scoring of MAC. The presence of MAC is associated with cardiovascular diseases and mortality.^{6,7} Myocardial injury secondary to COVID-19 is a common complication associated with an increased risk of acute coronary syndrome, cardiogenic shock, and heart failure.²⁶ Cardiac complications secondary to COVID-19 are associated with an increased risk of developing mortality.²⁷ Therefore, timely diagnosis and treatment of patients at high risk of myocardial injury secondary to COVID-19 and providing special care to prevent possible adverse events are of great importance. We analyzed the relationship between mortality and myocardial injury secondary to COVID-19 infection and MAC, and we found that MAC in COVID-19 patients was associated with a higher rate of mortality. Since the presence of MAC, which can be easily evaluated with thorax CT, is a potentially crucial parameter for increased mortality and myocardial injury development in COVID-19 patients, it may be recommended to evaluate the presence and severity of MAC in terms of possible risks at the hospital admission stage. Larger and randomized studies are required so that the presence of MAC can be used in the early risk assessment in terms of mortality and myocardial injury development in COVID-19 patients.

Limitations

The research is a single-centered study. The relationship

between mortality and myocardial injury with MAC in COVID-19 patients is reported. The cross-sectional design of the study cannot explain the pathological mechanism of this relationship. Another limitation is that MAC was evaluated by non-contrast thoracic CT.

CONCLUSION

In conclusion, the presence of MAC is associated with an increased probability of developing mortality in COVID-19 patients. The presence of MAK was more frequent in COVID-19 patients with a mortal course. MAC is associated with mortality and myocardial damage in COVID-19 patients but is not an independent risk factor for mortality.

Ethics Committee Approval

Ethics Committee Approval of the study was obtained from the Ethics Committee of Trabzon Kanuni Education and Research Hospital, (Approval number: 2021/61, date: 04.4.2021).

References

1. Akbarshakh A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res.* (2010); 126(10): 1443–55.
2. Carpentier AF, Pellerin M, Fuzellier JF, Relland JY. Extensive calcification of the mitral valve annulus: pathology and surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (1996);111(4), 718–30.
3. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease: a clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. *Ann Intern Med.* (1972);7: 939–75.
4. Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, McNamara PM, Anderson SJ, Kannel WB, Feinleib M. Prevalence of submitral (annular) calcium and its correlates in a general population-based sample (the Framingham Study). *Am J Cardiol.* (1983);51:1375–8.
5. Radulescu V, Goyfman M, Mohler III ER, Gao YL, Budoff MJ, CRIC Study Investigators. (2015). Prevalence and correlates of mitral annular calcification in adults with chronic kidney disease: Results from CRIC study. *Atherosclerosis.* (2015);242(1): 117–22.
6. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Benjamin EJ, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* (2003);107(11): 1492–6.
7. O'Neal WT, Efrid JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *EpEuropace.* (2014);17(3): 358–63.
8. Klok FA, Kruip MJHA, Van Der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* (2020);191:148–50.
9. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research.* (2020);191: 9–14.
10. Stobe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagedorff A. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol.* (2020);109(12): 1549–66.
11. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;1;5(7):811–18.
12. Guerrero M, Wang DD, Pursnani A, Eleid M, Haliç Ö, Ürena M, Kodali S, et al. A cardiac computed tomography-based score to categorize mitral annular calcification severity and predict valve embolization. *Cardiovascular Imaging.* (2020);13(9): 1945–57.
13. Francone M, Iafrafe F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, Panebianco V, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *European radiology.* (2020);30(12), 6808–17.
14. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* (2020);18:844–7.
15. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: a Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* (2020);173:268–77.
16. Middeldorp S, Coppens M, Van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MC, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* (2020);18(8):1995–2002.
17. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, Leacy RAD, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New England Journal of Medicine.* (2020);382(20), e60.
18. Massera D, Kizer JR, Dweck MR. Mechanisms of mitral annular calcification. *Trends in cardiovascular medicine.* (2020);30(5), 289–95.
19. Butany J, Vaideswar P, Dixit V. Massive annular calcification: a stone in the heart. *Can J Cardiol.* (2019);25(1):e18.
20. Malavazos AE, Goldberger JJ, Iacobellis G. Does epicardial fat contribute to COVID-19 myocardial inflammation? *European heart journal.* (2020);41(24), 2333.
21. Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* (2020);41, 145–51.
22. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, JM Crawford, T McGinn, Davidson KW, Barnaby DP, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* (2020);26;323(20): 2052–9.
23. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International urology and nephrology.* (2020);52(6), 1193–4.
24. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, L Ji, et al. Kidney disease is associated within-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* (2020); 1–10.
25. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of infection.* (2020);81(2), e16–e25.
26. Lippi G, Salvagno GL, Pegoraro M, Militello V, Caloi, C, Peretti A, Gaino S, et al. Assessment of immune response to SARS-CoV-2 with fully automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* (2020);58(7):1156–9.
27. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research.* (2020);116(10); 1666–87.

COVID-19 Pandemisi Sırasında Anti Romatizmal İlaçlara Halkın İlgisi: Türkiye'deki Google Trends Analizi, Kesitsel Çalışma

Public Interest in Anti-rheumatic Drugs During the COVID-19 Pandemic: Google Trends Analysis in Turkey, Cross-sectional Study

Hidayet Yücesoy Ayhan¹, Ebru Atmaca Aydın¹, Fatih Karaarslan²

¹ Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hidayet Yücesoy Ayhan

Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye

T: +90 532 062 30 51

E-mail : hidayetyucesoy@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.12.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 14.09.2022

Orcid :

Hidayet Yücesoy-Ayhan <https://orcid.org/0000-0003-4738-9917>

Ebru Atmaca-Aydın <https://orcid.org/0000-0002-0821-4738>

Fatih Karaarslan <https://orcid.org/0000-0003-1107-5887>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):552-559) DOI: 10.31832/smj.1035088

Öz

Amaç COVID-19 pandemisi sırasında halkın anti-romatizmal ilaçlara olan ilgisini, Google verilerini kullanarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler, antigout ajanlar, konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar, immünespresif ajanlar, interlökin (IL)1-6-17 inhibitörleri, tümör nekrozis faktör inhibitörleri gibi anti-romatizmal ilaçlarla ilgili arama terimlerini seçtik. Google Trends'te, belirlenen 78 arama sorgusu için Türkiye'de 15/03/2016 -26/12/2020 zaman aralığında ve "Tüm kategoriler" içinde arama yaptık. '15 Mart-4 Temmuz' ve '5 Temmuz-26 Aralık' zaman aralıklarını, önceki 4 yılın (2016-2019) aynı zaman aralıkları ile kıyasladık.

Bulgular COVID-19 pandemisinin başlangıç dönemini, önceki 4 yıl ile karşılaştırdığımızda; 78 arama sorgu-sundan 15 tanesinin (Advil, Brufen, diklofenak, Cataflam, Voltaren, Dolorex, Naprosyn, Apranax, Melox, Exen, Kolşisin, hidroksiklorokin, Plaquenil, Arava, Actemra) istatistiksel anlamlı artış, 21 tanesinin anlamlı azalma gösterdiğini gözlemledik. İlerleyen dönemde ise, 78 arama sorgusundan 19 tanesinin (ibuprofen, Brufen, Cataflam, Voltaren, Dolorex, Naprosyn, Apranax, Melox, Exen, Prednol, Dekort, Kolşisin, Kolsin, hidroksiklorokin, Plaquenil, tosilizumab, Actemra, anakinra, Kineret) istatistiksel anlamlı artış, 17 tanesinde anlamlı azalma gösterdiğini gözlemledik.

Sonuç COVID-19 pandemisinin erken ve ilerleyen döneminde; NSAİİ grubu arama sorgularının çoğunluğunda, hidroksiklorokin ve ticari ismi Plaquenil'in, tosilizumab ve ticari ismi Actemra'nın arama hacminde istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Her iki dönemde de arama hacmi azalan ilaçlar çoğunlukla immünespresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar kategorisindedir. Bu bulgular, halkın COVID-19 tedavisiyle ilgili bilgi edinmek istediğini ve internette araştırma yaptığını düşündürmektedir. Halkın gereksinimlerini anlamak ve gerekli bilgilendirmeleri yapmak, sürecin yönetiminde yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler COVID-19; internet; Türkiye; anti-romatizmal ilaçlar.

Abstract

Objective To investigate public interest in anti-rheumatic drugs during the COVID-19 pandemic using Google data.

Materials and Methods We selected search terms related anti-rheumatic drugs such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, antigout agents, conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs, immunosuppressive agents, interleukin (IL) 1-6-17inhibitors, tumornecrosis factor inhibitors. On Google Trends, we searched for 78 search queries within Turkey, in "All categories" between 15/03/2016 -26/12/2020. We compared the time intervals 'March 15-July 4' and 'July 5-December 26' with the same time intervals of the previous 4 years (2016-2019).

Results When we compare the queries in COVID-19 pandemic with the previous 4 years; we observed that; 15 of 78 search queries (Advil, Brufen, diclofenac, Cataflam, Voltaren, Dolorex, Naprosyn, Apranax, Melox, Exen, Colchicine, hydroxychloroquine, Plaquenil, Arava, Actemra) showed statistically significant increase, 21 queries decrease in early period. In later period, 19 of 78 queries (ibuprofen, Brufen, Cataflam, Voltaren, Dolorex, Naprosyn, Apranax, Melox, Exen, Prednol, De-cort, Colchicine, Kolcin, hydroxychloroquine, Plaquenil, tosilizumab, Actemra, anakinra, Kineret) showed significantly increase, 17 queries showed decrease.

Conclusion In the early and later periods of the COVID-19 pandemic; significant increases were found in the search volume of hydroxychloroquine and its brand name Plaquenil, tosilizumab and its brand name Actemra and in the majority of NSAID group search queries. In both periods, drugs with reduced search volume are mostly in the category of immunosuppressive drugs and biological agents. These findings suggest that the public wants to learn about the treatment of COVID-19 and search on the Internet. Understanding the requirements of the public and providing the necessary information might be useful in the management of the process.

Keywords COVID-19; internet; Turkey; anti-rheumatic drugs.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) 2019 yılında başlayıp günümüze kadar etkisini devam ettiren Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) pandemi olarak ilan ettiği bir hastalıktır.¹ Tüm Dünya'da Eylül 2021 ortası itibari ile yaklaşık 226,8 milyon vaka ve 4 milyon 666 bin ölüm görülmüştür.² COVID-19 ve gelişen komplikasyonların tedavisi için çeşitli ilaçlar denenmiş ve anti-romatizmal etkinliği olan ilaçlar da kullanılmıştır.³⁻⁶

Altta yatan kronik bir hastalığı olan (diabetes mellitus, romatoid artrit vs) ya da düzenli ve uzun süreli, bağışıklığı baskılayan ilaç kullanması gereken hastalar COVID-19'a karşı daha fazla risk altında olabilirler.⁷ Bu komorbid durumlara sahip COVID-19 hastalarında morbiditede ve mortalitede artış görülebilir.^{6,8} Kortikosteroidler, immünosupresanlar veya anti-TNF ajanları gibi biyolojik ilaçlar genellikle inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır.⁸ Bu ilaçlar hastanın immün yanıtını bir dereceye kadar azaltarak COVID-19'un klinik seyrini ve sonuçlarını etkileyebilir. COVID-19 ve romatizmal hastalıklar konusunda bilimsel veriler yetersiz ve dağınık olduğundan anti-romatizmal tedavilerin durumu netlik kazanmamıştır.^{10,11} Ayrıca COVID-19 seyri sırasında görülebilen makrofaj aktivasyon sendromunun tedavisinde bazı glukokortikoidler, tosilizumab, anakinra gibi anti-romatizmal ilaçlar kullanılmıştır.¹¹ Halk, COVID-19 enfeksiyonunun ve ilişkili inflamatuvar sekellerin veya sitokin fırtınasının yönetiminde kullanılan bazı anti-romatizmal ilaçların etkileri ve riskleri için internet üzerinden bilgileri araştırmış olabilir. COVID-19 pandemisi sürecinde halkın anti-romatizmal ilaçlara ilgisi Amerika Birleşik Devletleri (ABD) halkı için araştırılmış ve pandeminin erken döneminde nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, kolşisin, hidroksiklo-rokin ve tosilizumab gibi ilaçların arama hacminin arttığı görülmüştür.¹³

Son dekatta, giderek artan sayıda bilimsel çalışmalar, bir salgının saptanması ve kamu yararının izlenmesinde Google Trends'in önemini belgelemiştir.^{13,14}

Tüm bu düşünceler ve yayınlanan makaleler ışığında biz de COVID-19 pandemisi sırasında Türkiye'de halkın anti-romatizmal ilaçlara olan ilgisini araştırmayı planladık. Bu nedenle, Google'da anti-romatizmal ilaçların arama hacmini önceki yıllarla kıyaslayarak değerlendirmeyi hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Google arama verileri: Google Trends, internet kullanıcıların Google arama motoruna girdiği arama sorguları hakkında veri sağlayan ücretsiz bir Google servisedir. Zaman periyotları seçerek Google'da aranan kelimelerin popülerlik düzeyini görebilir, bölge seçimi yapabiliriz¹⁵. Google Trends, seçilen tarih aralığı ve coğrafi bölgede, elde edilen sayıları, girilen arama sorgusunun sıklığına ve genel arama sorgularının sıklığına göre ölçeklendirir. Bu ölçeklendirme 0 ile 100 arasında yapılır; 100, arama sorgusu için maksimum popülerliği ve diğerleri bunun bir yüzdesini gösterir. Örneğin, 70 puan, arama sorgusu için maksimum popülerliğin %70'ini gösterir. Bu ölçeklendirme yıllar arasında göreceli arama hacminin karşılaştırılmasına imkân tanır; aksi halde yıllar içinde internet kullanımındaki artış sebebiyle, sonraki yılların aramaları önceki yıllara göre daha yüksek olacaktır.^{15,16}

Bu çalışmada değerlendirmek üzere; nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler, antigut ajanlar, konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD), immünsupresif ajanlar, interlökin (IL)-6 inhibitörleri, IL-1 inhibitörleri, tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri, IL-12/23 yolağını hedefleyen ajanlar, T hücresi kostimülasyon modülatörleri, B hücre hedefleme ajanları, Januskinaz (JAK) inhibitörleri dâhil olmak üzere klinik pratikte en çok kullanıldığı gözlemlenen anti-romatizmal ilaçları kapsayan arama terimlerini seçilmiştir. İlaçların hem jenerik hem de Türkiye Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu'nun listesinden alınan marka isimleri dahil edilmiştir.¹⁷ Toplam 78 arama sorgusunun tam listesi Tablo 1'de verilmiştir. Google Trends'te, belirlenen 78 arama sorgusu için Türkiye'de 15/03/2016

-26/12/2020 zaman aralığında ve “Tüm kategoriler” içinde arama yapılmıştır. COVID-19 pandemisinin başlangıç ve erken dönemleriyle uyumlu olarak 16 haftalık 2 dönemi içeren (15 Mart-4 Temmuz 2020 ve 5 Temmuz-26 Aralık 2020) zaman aralıkları, önceki 4 yılın (2016-2019) aynı zaman aralıkları ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmada toplanan tüm bilgiler kamuya ait olduğu ve çalışmada katılımcılarla herhangi bir etkileşime girilmediği için etik kurul onayı gerekmemiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesi İlkeleri'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Platformu 30.09.2021 tarihli izni ile gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz: Bir gama modeli seçerek genelleştirilmiş tahmin denklemlerinin kullanımıyla, 2020'nin iki zaman dilimini (15 Mart-4 Temmuz ve 5 Temmuz-26 Aralık), önceki dört yıldaki (2016-2019) benzer zaman aralıklarıyla karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı, 0,5'ten küçük bir p değeri olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS (sürüm 21.0; IBM Corporation, New York, ABD) üzerinden yapıldı.

BULGULAR

COVID-19 pandemisinin başlangıç dönemini, 15 Mart-4 Temmuz, önceki 4 yıl ile karşılaştırdığımızda; 78 arama sorgusundan 15 tanesinin istatistiksel açıdan anlamlı artış gösterdiğini bulduk. Bunlar sırasıyla %değişim ve p değerleri ile beraber şu arama sorgularıdır: Advil (%+35,91; p:0,002), Brufen (%+38,80; p:0,001), diklofenak (%+43,32; p:0,033), Cataflam (%+53,20; p<0,001), Voltaren (%+28,40; p<0,001), Dolorex(%+26,80; p<0,001), Naprosyn (%+83,81; p<0,001), Apranax (%+57,20; p<0,001), Melox (%+59,90; p<0,001), Exen (%+405,40; p:0,018), Kolşisin (%+46,91; p:0,02), hidroksiklorokin (%+2975; p<0,001), Plaquenil (%+1699,90; p:0,006), Arava (%+30,50; p:0,018), Actemra (%+175; p<0,001). 78 arama sorgusundan 21 tanesinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma bulunmakla beraber, 38 arama sorgusunda ise önceki yıllardaki arama hacimleri ile bir farklılık bulunamamıştır. Febuksostat, korokin, secukinumab, abatacept sorgulamaları ise çok fazla

günde sıfır puan aldığı için anlamsız sonuç vermiştir. Tüm ayrıntılar Tablo 1'de mevcuttur.

COVID-19 pandemisinin ilerleyen dönemini ise, 5 Temmuz-26 Aralık, önceki 4 yıl ile karşılaştırdığımızda; 78 arama sorgusundan 19 tanesinin istatistiksel açıdan anlamlı artış gösterdiğini bulduk. Bunlar sırasıyla %değişim ve p değerleri ile beraber şu arama sorgularıdır: ibuprofen(%+24,80; p:0,008), Brufen (%+26,40; p:0,001), Cataflam (%+35,81; p<0,001), Voltaren (%+12,70, p:0,004), Dolorex (%+32,50, p<0,001), Naprosyn (%+81,5*; p<0,001), Apranax (%+34,42; p<0,001), Melox (%+42,60, p:0,002), Exen (%+364,50; p<0,001), Prednol (%+24,50; p<0,001), Dekort(%+34,40; p<0,001), Kolşisin (%+43,90; p:0,003), Kolşisin (%+34; p:0,026), hidroksiklorokin (%+860; p<0,001), Plaquenil (%+1279,80; p<0,001), tosilizumab(%+101,81; p<0,001), Actem-ra(%+577,41; p<0,001), anakinra (%+207; p:0,001), Kineret (%+123; p:0,004). 78 arama sorgusundan 17 tanesinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma bulunmakla beraber, 38 arama sorgusunda birçok günde arama sayısı sıfır olması nedeniyle önceki yıllardaki arama hacimleri ile bir farklılık bulunamamıştır. Febuksostat, korokin, secukinumab, abatacept sorgulamaları ise çok fazla günde sıfır puan aldığı için anlamsız sonuç vermiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Belirlenen Anti-Romatizmal İlaçların COVID-19 Pandemisi Sırasındaki ve önceki 4 yıldaki arama hacimleri *

	15 Mart – 4 Temmuz				5 Temmuz-26 Aralık			
	2020 Ort±SS	2016-2019 Ort±SS	%Değişim	p	2020 Ort±SS	2016-2019 Ort±SS	%Değişim	p
İbuprofen	9,9±5,9	1,9±0,1	431,7	0,175	2,7±0,2	2,2±0,1	24,8	0,008
Advil	42,3±3,1	31,1±1,8	35,9	0,002	41,4±2,5	40,9±1,8	1,2	0,876
Brufen	43,2±2,7	31,1±2,2	38,8	0,001	46,9±2,3	37,1±1,8	26,4	0,001
İndometazin	19,9±3,0	25,5±2,2	-21,9	0,136	21,4±2,4	25,7±1,5	-16,7	0,124
Endol	37,5±3,5	35,0±1,9	7,2	0,522	44,5±3,6	36,8±1,8	21,1	0,053
Diklofenak	40,7±5,4	28,4±2,1	43,3	0,033	43,0±3,9	35,4±2,1	21,4	0,086
Cataflam	45,1±4	29,4±1,5	53,2	<0,001	46,8±2,9	34,4±1,6	35,8	<0,001
Voltaren	66,8±2,8	52,0±1,8	28,4	<0,001	67,7±2,2	60,1±1,5	12,7	0,004
Diklomec	47±0,9	59,6±1	-21,1	<0,001	78,5±15,2	58,9±0,9	33,3	0,198
Dolorex	57,4±2,9	45,3±1,7	26,8	<0,001	69,6±2,5	52,5±1,7	32,5	<0,001
Naprosken	50,7±5,4	39,4±3,2	28,6	0,073	48,8±5,9	40,5±2,1	20,5	0,184
Naprosyn	57,8±4,0	31,5±2,2	83,8	<0,001	63,6±2,6	35,0±1,9	81,5	<0,001
Apranax	74,4±3,1	47,3±1,9	57,2	<0,001	74,5±2,3	55,5±1,6	34,4	<0,001
Meloksikam	37,2±4,5	42,6±2,9	-12,7	0,313	42,0±6,3	46,1±3	-8,9	0,556
Melox	46,4±3,9	29±2	59,9	<0,001	45,8±3,9	32,1±1,9	42,6	0,002
Exen	21,6±7,3	4,3±0,3	405,4	0,018	20,0±4,0	4,3±0,3	364,5	<0,001
Kortikosteroid	25,9±2,4	24,2±1,9	6,8	0,584	25,7±2,9	27,4±1,9	-6,1	0,636
Glikokortikoid	36,1±9,9	40,4±4,1	-10,6	0,688	40,7±4,7	33,7±1,8	20,7	0,166
Kortizon	56,1±3,5	61,1±1,9	-8,2	0,208	64,1±2,0	59,2±1,6	8,3	0,056
Hidrokortizon	33,8±7,2	31,5±2,1	7,4	0,756	26,1±2,1	38,1±2,8	-31,3	0,001
Metilprednizolon	43±7,6	41,3±4,3	4,1	0,847	34,1±2,8	44±3,4	-22,3	0,025
Prednizolon	35±5,2	40,3±3,1	-13,3	0,380	36,4±4,6	44,6±2,9	-18,4	0,132
Prednol	52,6±2,4	50,6±1,9	3,9	0,521	64,2±3,1	51,5±1,6	24,5	<0,001
Precort	21,4±3,3	26,6±1,9	-19,5	0,170	35,3±5,3	33,4±2,5	5,6	0,748
Deksametazon	12,3±7,8	2,4±0,2	410,3	0,201	7,2±2,5	2,7±0,2	160,9	0,075
Dekort	45,4±5,2	40,1±2	13,0	0,344	57,5±2,8	42,8±1,6	34,4	<0,001
Kolşisin	41,9±5,4	28,5±2	46,9	0,020	48,5±4,6	33,7±2	43,9	0,003
Kolsin	23,1±3,4	26±2,5	-10,8	0,510	32,7±3,5	24,4±1,4	34,0	0,026
Allopurinol	29,9±4,6	37,8±3,6	-20,8	0,176	31±3,4	37,1±2,2	-16,5	0,131
Ürikoliz	38,6±6,5	31,9±2,2	21,0	0,332	41,6±4,4	33,7±2,1	23,2	0,109
Febuksostat				NA				NA
Adenuric	39,9±0,9	55,6±4,7	-28,3	0,001	50,3±6,2	55,6±3,8	-9,5	0,470
Hidroksiklorokin	30,8±7,2	1±0	2975,0	<0,001	10,6±0,9	1,1±0,1	860,0	<0,001
Plaquenil	18,4±6,4	1±0	1699,9	0,006	14±1,4	1±0	1279,8	<0,001
Korokin				NA				NA
Metotreksat	32,4±4,4	30,4±2	6,5	0,679	33,2±4,2	31,8±1,9	4,4	0,761
Methotrexate	41,8±6,4	33±2,7	26,7	0,205	38,5±4,8	33,5±2	14,9	0,334
Metoart	40,5±7,1	41,1±3	-1,5	0,935	48,5±5,2	38,0±2,6	27,6	0,070
Sülfasalazin	41,7±0,3	53,5±0,9	-22,1	<0,001	46,8±1,6	56,0±3,6	-16,4	0,019
Salazopyrin	26,1±2,8	35,7±2,7	-26,7	0,014	37,6±2,9	36,3±2,3	3,6	0,728
Leflunomid	36,5±1,1	59,3±5,8	-38,4	<0,001	44,7±5,3	50,1±2,4	-10,8	0,351

Arava	48,1±4	36,9±2,5	30,4	0,018	40,8±4,6	37,5±2,1	8,8	0,515
Mikofenolatmofetil	40,5±0,4	55,4±6	-26,9	0,013	41,8±0,4	49,2±0,4	-15,0	<0,001
Cellcept	20,7±1,8	39,3±3,2	-47,4	<0,001	34,2±2,8	42,7±2,6	-20,1	0,026
Azatioprin	28,5±0,9	38,7±3	-26,4	0,001	35,5±5,9	43,9±3,8	-19,2	0,231
İmuran	36,1±4,2	37,8±2,8	-4,5	0,740	34,6±5,0	46,8±3,3	-26,1	0,043
Siklofosfamid	45,8±12,2	44,1±5,9	3,9	0,898	39,4±5,7	41,8±2,8	-5,7	0,707
Endoksan	40,5±1,0	46,9±0,4	-13,6	<0,001	41,1±1,0	51,1±2,4	-19,5	<0,001
Takrolimus	39,7±0,3	35,0±3	13,2	0,122	29,5±3,5	34,7±2,7	-15,0	0,236
Prograf	31,3±6,7	29,8±2,5	5,2	0,829	37,9±4,7	37,8±2,5	0,2	0,988
Siklosporin	26,8±3,0	34,6±2,6	-22,5	0,047	33,3±3,6	35,6±2,3	-6,4	0,590
Sandimmun	40,6±6,3	46,1±3,8	-12,0	0,451	42,2±4,9	37,5±2,2	12,5	0,378
Tocilizumab	19,2±6,7	7,8±0,2	147,1	0,091	17,8±2,1	8,8±0,5	101,8	<0,001
Actemra	16,5±6,7	6,0±0,2	175,0	<0,001	48,5±2,1	7,2±0,5	577,4	<0,001
Anakinra	16,3±2,9	13,6±1,0	19,4	0,393	44,0±8,8	14,3±0,9	207,0	0,001
Kineret	10,8±0,2	15,3±1,2	-29,9	<0,001	32,4±6,1	14,5±1,0	123,0	0,004
Canakinumab	22,0±0,0	26,8±0,3	-18,0	<0,001	31,7±7,5	39,7±11	-20,2	0,548
İlaris	48,0±5,9	49,0±0,4	-2,0	0,866	52,4±7,8	57,5±3,3	-8,9	0,544
Etanercept	43,7±1,8	60,3±5,4	-27,6	0,003	47,1±1,3	58,4±3,8	-19,2	0,006
Enbrel	37,4±4,0	38,2±2,5	-2,0	0,870	35,1±3,6	37,7±2,4	-6,8	0,550
İnfliksımab	51,0±0,0	61,3±0,2	-16,7	<0,001	64,5±10,3	62,8±1,0	2,8	0,865
Remicade	33,2±4,5	37,4±3,4	-11,3	0,455	35,7±3,9	34,5±1,9	3,6	0,778
Adalimumab	10,07±22,6	4,46±33,4	125,7	0,765	3,19±30,2	1,46±32,9	118,7	0,937
Humira	41,3±5,6	32,6±2,8	26,7	0,165	37,3±3,5	39,3±2,1	-5,2	0,621
Sertolizumab	71,0±0,0	93,5±4,6	-24,1	<0,001	77,0±1,4	89,6±1,4	-14,0	<0,001
Cimzia	43,0±6,3	46,0±3,8	-6,6	0,681	32,1±2,4	38,1±1,9	-15,9	0,046
Golimumab	42,5±1,1	49,7±0,7	-14,4	<0,001	43,7±0,5	55,3±5,3	-21,1	0,030
Simponi	31,8±4,1	38,6±2,8	-17,5	0,176	28,8±1,1	40,2±2,6	-28,3	<0,001
Secukinumab				NA				NA
Verxant+ cosentyx	29,5±4,5	30,3±2	-2,6	0,872	33,4±3,9	36,5±3,1	-8,4	0,539
Ustekinumab	41,0±0,4	60,2±8,9	-31,9	0,032	44,8±1,0	49,8±0,8	-10,1	<0,001
Stelara	31,3±0	45,3±4,9	-30,8	0,027	35,5±3,8	40,1±3,3	-11,5	0,359
Abatasept				NA				NA
Orencia	37,0±0,0	47,5±0,4	-22,1	<0,001	40,0±1,2	55,3±3,9	-27,6	<0,001
Ritüksımab	23,4±0,5	35,3±3,0	-33,7	<0,001	30,3±3,1	35,5±2,9	-14,5	0,224
Mabthera	29,9±3,6	33,5±3,1	-10,8	0,447	32,9±4,2	34,8±1,9	-5,5	0,679
Tofacitinib	38,0±0,7	57,3±5,1	-33,7	<0,001	39,8±0,4	48,1±0,7	-17,2	<0,001
Xeljanz	36,7±5,2	37,9±2,8	-3,3	0,829	45,6±6,4	37,7±2,3	20,8	0,247

*Göreceli Arama Hacmi verileri, 0 ile 100 arasında değişen bir ölçekte normalleştirilir; burada 100, arama sorgusu için maksimum popülerliği gösterir ve diğerleri bunun bir yüzdesini gösterir. COVID-19 pandemisinin başlangıç ve erken dönemleri '15 Mart-4 Temmuz 2020 ve 5 Temmuz-26 Aralık 2020' zaman aralıkları, önceki 4 yılın (2016-2019) aynı zaman aralıkları ile kıyaslanmış ve göreceli arama hacminin ortalama değeri tabloya yazılmıştır.

%Değişim: yüzde değişim oranı p: İstatistiksel anlamlılık sınır değeri <0,05 SS: Standart Sapma Ort: ortalama değer NA: Not applicable (uygulanamaz)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, pandeminin hem başlangıç döneminde hem de ilerleyen döneminde NSAİİ grubunu içeren 16 arama sorgusunun çoğunluğunda, hidroksiklorokin ve ticari ismi Plaquenil'in, tosilizumab ve ticari ismi Actemra'nın arama hacminde istatistiksel açıdan anlamlı artış saptanmıştır. Her iki dönemde de önceki yıllara kıyasla arama hacmi azalan ilaçlar da çoğunlukla immunsupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar kategorisindedir.

Pandeminin başlangıç döneminde; önceki 4 yıla kıyasla ibuprofenin arama sıklığında %431 değişim mevcut iken istatistiksel açıdan anlamlı artış görülmemiştir. Bu durumu detaylı incelediğimizde; 15-21 Mart 2020 tarihleri arasında arama sıklığının 100 puana ulaştığı görülmektedir. Kısa bir sürede çok hızlı bir arama artışı olması nedeniyle istatistikte anlamlı artış saptanmamıştır. Bu dönem DSÖ'nün ibuprofen ile ilgili açıklaması ile aynı döneme denk gelmektedir; Mart 2020'de DSÖ, pandemi sırasında ibuprofen kullanılmamasını tavsiye etti. Daha sonra bu tavsiyesini 'Şu anda mevcut olan bilgilere dayanarak, DSÖ ibuprofen kullanımını önermeye karşı değildir.' şeklinde revize etti.^{13,18-20} Bu durumda halkın, COVID-19 ile ilgili gelişmeleri yakından takip ettiğini ve çıkan haberler doğrultusunda internet üzerinden araştırma yaptığını düşünebiliriz. Çalışmamızda pandeminin hem başlangıç evresinde hem de ilerleyen evresinde NSAİİ grubundaki 16 arama sorgusunun çoğunda (Advil, Brufen, diklofenak, Cataflam, Voltaren, Dolorex, Naprosyn, Apranax, Melox, Exen,ibuprofen) istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemledik. Bu durum COVID-19'a yakalanan kişilerin ya da yakınlarının hastalık sırasında ortaya çıkan kas iskelet sistemi ağrılarının çözüm arayışından kaynaklanıyor olabilir.²¹⁻²³ Nitekim daha önce yaptığımız Türkiye bazlı Google Trends araştırmasında; pandeminin başlangıç ve ilerleyen evresinde halkın internet üzerinden kas iskelet sistemi ağrı sorgulamasından artış olduğunu gözlemlemiştik.²⁴ Her iki çalışmanın sonucu uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızın bulgularına göre hidroksiklorokin ve ticari

ismi Plaquenil'in, pandeminin ilk evresinde ve ilerleyen evresinde arama hacmi artmıştır ve bu artış; bu ilacın COVID-19 tedavi rehberlerinde yer almasından kaynaklanıyor olabilir.²⁵ Liu ve arkadaşları; ABD'de yaptıkları bir araştırma-mada girişimci Elon Musk ve ABD başkanı Donald Trump'ın açıklamaları sonrası (16 Mart- 19 Mart 2020) internet üzerinden halkın klorokin ve hidroksiklorokin siparişlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır.²⁶ Hidroksiklorokin açısından bu çalışma ile bizim sonuçlarımız benzerdir ve ilgili süreçte COVID-19 tedavi rehberinde yer alan bu ilaç açısından halkın COVID-19 ile ilgili gelişmeleri yakından takip ettiğini ve internet üzerinden araştırma yaparak bilgi edinmeye çalıştığını düşünebiliriz.

Kardeş ve arkadaşları; Google Trends üzerinden yaptıkları, çalışmamızla benzer tasarımlı çalışmalarında, ABD'de halkın COVID-19 pandemisi sırasında anti-romatizmal ilaçlara olan ilgisini araştırmış ve bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak NSAİİ, kolşisin, hidroksiklorokin, tosilizumab, Actemra ve anakinranın arama hacminde artma, immunsupresif ajanların arama hacminde azalma tespit etmişlerdir. Yazarlar, bu artışların hem internet haberlerinden hem de COVID-19 tedavi rehberlerindeki önerilerden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmüşlerdir.¹³

Çalışmamızda, IL-6 inhibitörü olan tosilizumabın (ticari ismi Actemra) her iki dönemde ve IL-1 reseptör antagonisti anakinranın ilerleyen dönemde arama hacminde artış görülmüştür. Ülkemizdeki Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanan tedavi rehberlerinin zamanları ile bu artış dönemleri uyumludur.¹¹ Halk, tedavi rehberlerindeki ilaçlarla ilgili internet üzerinden araştırma yapmış olabilir. Bu bulgu, aynı zamanda halkın bu ilaçlarla alakalı bilgi ihtiyacı olduğunu da göstermektedir.

Çalışmamızda pandeminin her iki döneminde de immunsupresif ajanların ve anti-TNF gibi biyolojik ajanların arama hacminde azalma olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum bu ilaçların kullanım alanlarında pandemi nedeniyle azal-

ma olması ile ilişkili olabilir. Örneğin; immunsupresif ilaçların kullanım alanlarından olan organ nakil sayısı Türkiye genelinde 2019 yılında 5763 iken, pandeminin olduğu 2020 yılında 3853'e düşmüştür.²⁷

Literatürde, halkın sağlık konularına ilgisini internet kullanımını üzerinden araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur.²⁸⁻³⁰ Daha önceki yıllarda İnfluenza virüsü^{14,31} ve Zika virüsü³² için de internet üzerinden çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Walker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Google Trends üzerinden yapılan analizler sonucu, COVID-19 vaka artışları olduğu dönemlerde internet üzerinden koku kaybı arama sorgusunun sıklığının arttığı ve ikisi arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür.³³ Küresel kamuoyunun COVID-19 farkındalığını Google Trends üzerinden inceleyen bir çalışmada; vaka artışlarının olduğu dönemlerde COVID-19 ile ilgili arama hacimlerinin arttığı ve ikisi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.³⁴ İnternet verileri, sağlık araştırmalarına giderek daha fazla entegre olmakta ve insan davranışını keşfetmek için yararlı bir araç hâline gelmektedir.

Çalışmamızda yalnızca Google arama motorunu kullanan kişilerin verileri hakkında bilgi sağlayan Google Trends'i kullandık. Diğer arama motorları (örneğin, Yahoo, Yandex) aracılığıyla gerçekleştirilen internet aramaları bu çalışmaya dâhil edilememiştir. Bu durum çalışmanın bir kısıtlılığını oluşturmaktadır. Ancak; Türkiye'de 2020 yılında yapılan internet aramalarının %85-90'ı Go-ogle üzerinden gerçekleştirildiği için verilerimiz tüm arama sorgularını temsil edebilir.³⁵ Diğer bir kısıtlılık da şudur: Google Trends, Google'da arama yapan kişilerin demografik özellikleri ile ilgili bilgi sağlamadığı için popülasyon belirli alt katmanlara ayrılamadı. Ancak sonuçlarımız genel popülasyona uyarlanabilir.

SONUÇ

COVID-19 pandemisinin hem başlangıç hem de ilerleyen döneminde, önceki 4 yıla kıyasla, NSAİİ grubundaki birçok ilacın, hidroklorokin ve ticari ismi Plaquenil'in,

tosilizumab ve ticari ismi Actemra'nın arama hacminde istatistiksel açıdan anlamlı artma, immunsupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar kategorisindeki ilaçların çoğunda istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Bu durumda halkın, COVID-19 ile ilgili gelişmeleri, güncel tedavi rehberlerini yakından takip ettiğini ve çıkan haberler doğrultusunda internet üzerinden araştırma yaptığını düşünebiliriz. Aynı zamanda halkın, COVID-19 ile ilgili bahsi geçen ilaçlar için bilgi ihtiyacı olduğu varsayımı da yapılabilir. Bu bulgular, romatoloji ile ilgilenen uzmanların ve ilgili yöneticilerin halkın bilgi ihtiyacını göz önünde bulundurması ve bu doğrultuda bilgilendirme yapması için yardımcı olabilir.

Bu çalışma Helsinki İlkeler Bildirgesi' ne uygun olarak yapılmıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram:HYA,EAA,FK; Tasarım: HYA; Denetleme/Danışmanlık: HY,EAA,FK; Veri Toplama ve/veya İşleme: HY,EAA; Analiz ve/veya Yorum: HY,EAA,FK; Kaynak Taraması: HY; Makalenin Yazımı: HY; Eleştirel İnceleme:HY,EAA,FK.

Kaynaklar

- World Health Organization announces COVID-19 outbreak a pandemic [Internet]. WHO [Erişim tarihi: 18.09.2021]. Erişim linki: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
- World Health Organization [Internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Erişim tarihi: 18 Eylül 2021] Erişim linki: <https://covid19.who.int/>
- 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 May;40(5):416-437. doi: 10.1002/phar.2398. Epub 2020 May 6. PMID: 32259313; PMCID: PMC7262196.
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias a, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized- Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa100929>
- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 —Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England J Medicine* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- COVID-19 Rehberi Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi 6 Eylül 2021 [Internet]. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu [Erişim tarihi: 09.10.2021] Erişim linki: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavipdf.pdf>
- Raiker R, DeYoung C, Pakhchanian H, Ahmed S, Kavachanda C, Gupta L et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter research network study in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Oct;51(5):1057-1066. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.010. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34450504; PMCID: PMC8376523.
- Ejaz H, Alshrani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE et al. COVID-19 and comorbidities: Delete rious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1833-1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32788073; PMCID: PMC7402107.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969328.
- Zhang M, Bai X, Cao W, Ji J, Wang L, Yang Y et al. The Influence of Corticosteroids, Immunosuppressants and Biologics on Patients With Inflammatory Bowel Diseases, Psoriasis and Rheumatic Diseases in the Era of COVID-19: A Review of Current Evidence. *Frontiers in Immunology*. 2021;12, 677957. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677957>
- Alegiani SS, Crisafulli S, Rossi PG, Mancuso P, Salvarani C, Atzeni F et al. Risk of COVID-19 hospitalization and mortality in rheumatic patients treated with hydroxychloroquine or other conventional DMARDs in Italy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 15;keab348. doi: 10.1093/rheumatology/keab348. Epub ahead of print. PMID: 33856453; PMCID: PMC8083276.
- COVID-19 Rehberi Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagüloloji Yönetimi 7 Kasım 2020 [Internet] Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu [Erişim tarihi: 09.10.2021] Erişim linki: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koaguloloji-yonetimi.html>
- Kardeş S, Kuzu AS, Pakhchanian H, Raiker R, Karagülle M. Population level interest in anti-rheumatic drugs in the COVID-19 era: insights from Google trends. *Clin Rheumatol*. 2020 doi: 10.1007/s10067-020-05490-w. PMID: 33130946
- Ginsberg J, Mohebbi MH, Patel RS, Brammer L, Smolinski MS, Brilliant L. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature*. 2009; 457:1012-1014. <https://doi.org/10.1038/nature07634>
- Google Trends [Internet]. Trends Help. [Erişim tarihi: 20.09.2021] Erişim linki: https://support.google.com/trends/answer/4365533?hl=en-Gb&ref_topic=6248052
- Mavragani A, Ochoa G. Google Trends in infodemiology and infoveillance: methodology framework. *JMIR Public Health Surveill*. 2019;5:e13439. doi: 10.2196/13439. PMID: 31144671
- Dinamik modül [Internet]. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 24/09/2021 Ruhsatlı Ürünler Listesi [Erişim tarihi: 30.09.2021] Erişim linki: <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85>.
- Moore N, Carleton B, Blin P, Bosco-Levy P, Droz C. Does ibuprofen worsen COVID-19? *Drug Saf*. 2020; 43:611-614. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00953-0>
- Updated: WHO Now doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen for COVID-19 Symptoms. <https://www.sciencealert.com/whorecommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>.
- Twitter [Internet]. World Health Organization (WHO) [Erişim tarihi: 02.10.2021] Erişim linki: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128/>.
- Karaarslan F, Demircioğlu Güneri F, Kardeş S. Post discharge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int*. 2021 Jul;41(7):1263-1271. doi: 10.1007/s00296-021-04882-8. PMID: 33978818 PMCID: PMC8114015
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;15;395(10223):497-506. Erratum: *Lancet*. 2020;30
- Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res*. 2020;18;15(1):178.
- Yücesoy H, Atmaca-Aydın E. COVID-19 Pandemisi Sırasında Kas-İskelet Sistemi Belirtileri ve Rahatsızlıklarına Halkın İlgisi: Türkiye'deki Google Trends Analizi: Kesitsel Çalışma. *Türkiye Klinikleri J MedSci*. 2021;41(3):289-97 doi: 10.5336/medsci.2021-84031
- Ekmd [Internet]. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Erişkin Hasta Tedavi Rehberi 9.10.2020 [Erişim tarihi: 02.10.2021] Erişim linki: <https://www.ekmd.org.tr/files/uploads/files/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>
- Liu M, Caputi TL, Dredze M, Kesselheim AS, Ayers JW. Internet Searches for unproven COVID-19 therapies in the United States. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1116-1118. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1764>
- Global Observatory on Donation and Transplantation [Internet]. [Erişim tarihi: 02.10.2021] Erişim linki: <http://www.transplant-observatory.org/summary/>
- Simsək H, Kardes S, Kilic M, Kardes E. Trends and seasonality in public interest in dental trauma: insights from Google Trends. *Int J Paediatr Dent*. 2021 Sep 26. doi: 10.1111/ipd.12926. Epub ahead of print. PMID: 34569105.
- Kardeş S, Kardeş E. Seasonality of bruxism: evidence from Google Trends. *Sleep Breath*. 2019 Jun;23(2):695-701. doi: 10.1007/s11325-019-01787-6. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30790220.
- Kardeş S. Seasonal variation in the internet searches for gout: an ecological study. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):769-775. doi: 10.1007/s10067-018-4345-2. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30374747.
- Olson DR, Konty KJ, Paladini M, Viboud C, Simonsen L. Reassessing Google Flu Trends data for detection of seasonal and pandemic influenza: a comparative epidemiological study at three geographic scales. *PLoS Comput Biol*. 2013; 9:e1003256. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003256>
- Teng Y, Bi D, Xie G, Jin Y, Huang Y, Lin B et al. Dynamic forecasting of Zika epidemics using Google trends. *PLoS One*. 2017; 12:e0165085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165085>
- Walker A, Hopkins C, Surda P. Use of Google Trends to investigate loss-of-smell-related searches during the COVID-19 outbreak. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):839-847. doi: 10.1002/alr.22580. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32279437; PMCID: PMC7262261.
- Hu D, Lou X, Xu Z, Meng N, Xie Q, Zhang M et al. More effective strategies are required to strengthen public awareness of COVID-19: Evidence from Google Trends. *J Glob Health*. 2020 Jun;10(1):011003. doi: 10.7189/jogh.10.011003. PMID: 32373339; PMCID: PMC7182392.
- Stat counter [Internet]. [Erişim tarihi: 15.09.2021]. Erişim linki: <https://gs.statcounter.com/search-engine-market-share/all/turkey/2020>

Investigation of Anti-Inflammatory Activity of Hydroxyzine Hydrochloride in Macrophage Cells

Hidroksizin Hidroklorürün Makrofaj Hücrelerinde Anti-inflamatuar Aktivitesinin Araştırılması

Derya Yetkin

Advanced Technology Education Research and Application Center, Mersin University, Mersin, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Derya Yetkin

İleri Teknoloji, Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye.

T: +90 536 416 16 01

E-mail: deryayetkin@mersin.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 18.07.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 16.09.2022

Orcid:

Derya Yetkin <https://orcid.org/0000-0002-1452-5655>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):560-565) DOI: 10.31832/smj.1144968

Öz

Amaç	Depresyon, hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkileyen yaygın bir ruhsal bozukluktur. Antihistaminikler arasında yer alan hidroksizin hidroklorür (HHCL) genellikle alerjik tedavilerde kullanılmaktadır. Ayrıca HHCL, son yıllarda anksiyete, zihinsel sıkıntı ve stres tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Hidroksizin klorür ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen literatürde bu ilacın bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.
Gereç ve Yöntemler	Önceki çalışmalar, bazı antidepresanların anti-inflamatuar ve anti-analjezik olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, bu ilaçlardan birinin, Hidroksizin hidroklorürün memeli makrofajları üzerindeki immünomodülatör aktiviteleri, fosforile edilmiş (aktif) p38 MAPK ve PI3K proteinlerinin olası hücre içi etki mekanizmalarını belirlemek için akış sitometrisinde analiz edildi.
Bulgular	Makrofaj hücrelerine uygulanan Hidroksizin hidroklorürün, p38 MAPK ve PI3K proteinlerinin düzeylerinde önemli bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur.
Sonuç	Bu verilere göre Hidroksizin hidroklorür (HHCL), makrofajlar üzerinde farklı etkilere sahipti. HHCL, aktive olmayan makrofajlarda hafif bir inflammatuar yanıtı tetiklerken; zaten aktive olan makrofajlar üzerinde anti-inflamatuar etkileri vardı. HHCL'nin hücre içi etki mekanizmaları, kısmen p38 MAPK ve PI3K yolları aracılığıyla olmuştur.
Anahtar kelimeler	Antiinflatuar aktivite; hidroksizin hidroklorür, makrofajlar; enflamasyon; depresyon.

Abstract

Objective	Depression is a common mental disorder that affects patients' health-related quality of life. Hydroxyzine hydrochloride (HHCL), which is among the antihistamines, is generally used in allergic treatments. Also, HHCL, has been routinely used in the treatment of anxiety, mental distress and stress in recent years. Although there are many studies on hydroxyzine chloride, there is not enough information in the literature about the effects of this drug on the immune system.
Materials and Methods	Previous studies suggest that some antidepressants are anti-inflammatory and anti-analgesic. Therefore, the immunomodulatory activities of one of these drugs, Hydroxyzine hydrochloride, on mammalian macrophages were analyzed in flow cytometry to determine the possible intracellular mechanisms of action of the phosphorylated (active) p38 MAPK and PI3K proteins.
Results	It has been found that Hydroxyzine hydrochloride applied to macrophage cells causes a significant decrease in the levels of p38 MAPK and PI3K proteins.
Conclusion	According to these data, Hydroxyzine hydrochloride (HHCL), had different effects on macrophages. While HHCL triggers a mild inflammatory response in non-activated macrophages; it had anti-inflammatory effects on already activated macrophages. Intracellular mechanisms of action of HHCL were partially via the p38 MAPK and PI3K pathways.
Keywords	Anti-inflammatory activity; hydroxyzine hydrochloride, macrophages; inflammation; depression

INTRODUCTION

Depression is one of the main causes of disability, accounting for a significant percentage of morbidity worldwide. Depression and its symptoms are spreading around the world lately. Depression is one of the disorders that significantly affects the quality of life.^{1,2} Around the world, 25% of women and 12% of men show signs of depression. In particular, the rate of depression and its symptoms in sick individuals is higher than in healthy individuals.^{2,3} There is an important relationship between anxiety and depression.^{4,5} Anxiety disorders are usually chronic and have a high probability of recurrence. They are associated with psychological disturbances, difficulties in social and professional affairs, poor life quality, and overall significant economic distress.⁶ Anxiety disorders in humans range from 2.4% to 29.8%.⁷ Antidepressant drugs such as duloxetine, a strong serotonin (5-HT) and norepinephrine (NE) reuptake inhibitor and a weak dopamine (DA) reuptake inhibitor, are used in the treatment of anxiety disorders.⁸ Hydroxyzine, one of these antidepressant drugs, is an antagonist of histamine receptors.⁹

Antihistamines are drugs commonly used for patients seeking primary care and over-the-counter treatment. Hydroxyzine hydrochloride (HHCL), one of the antihistamines, is a member of the H1 receptor antagonists used in histamine-mediated pruritus in allergic conditions such as atopic or contact dermatoses. This drug has anxiolytic, mild anti-obsessive and antipsychotic effects and antispasmodic, sedative, antiemetic and anticholinergic properties due to its antagonistic effects on various receptor systems in the brain.^{10,11} Also, this drug has antispasmodic, sedative, antiemetic and anticholinergic properties. In recent years, the use of antidepressant drugs has been increasing intensively around the world. There are many clinical studies show that significant regression in disease symptoms when these drugs are used for psychological disorders. In 2020 World Health Organization data; about 264 million people of all ages worldwide use antidepressants for depression.¹² In our study, we tested the possible effects

of Hydroxyzine Hydrochloride on the immune system on non-activated mammalian macrophages. This drug was also tested for its immunomodulatory activities on LPS-activated macrophages. The intracellular mechanisms of action of macrophages treated with HHCL were studied by measuring the active phosphorylated levels of p38 MAPK and PI3K. These pathways are essential for inflammatory functions.¹³⁻¹⁵

MATERIAL and METHODS

After J774.2 mammalian macrophage cells purchased from ATCC reached sufficient numbers for the experiment, the cell concentration per well was seeded at 106 cells/well in 1 mL and then cells were incubated overnight in a humidified incubator at 37 °C with 5% CO₂. Next, hydroxyzine hydrochloride (HHCL) (Sigma Aldrich) was resuspended in 1 mL of sterile tissue culture grade DMSO at a concentration of 20 µg/mL Hydroxyzine hydrochloride (HHCL), 1 µg/mL LPS (lipopolysaccharide). was added to each suitable well, with or without LPS. The samples were kept in a humid incubator for 24 hours. There was no compound or LPS in the control group, 10µg/mL Salicylic acid (SA) and 1µg/mL LPS were added to the negative control group, 1µg/mL LPS to the positive control group, 1µg/mL LPS to another positive control group. 5µg/mL Al₂O₃ and mL LPS were added to the appropriate wells. After a 24-hour incubation period, supernatants were collected to analyze intracellular levels of phosphorylated p38 and phosphorylated PI3K. Cell fixation (BD Fixation Buffer I (557870)) and Cell permeabilization (D PERM Buffer III (558050)) were done with followed by intracellular staining with BD PE Mouse anti-PI3K (Invitrogen) and BD PE Mouse Anti-p38 MAPK. (pT180/pY182) according to protocol BD protocol. Analysis was performed by BD FACS ARIA III for Ayaz et al, 2021¹⁶, Yüzer et al., 2019¹⁷.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism Software version 5. Unpaired two-tailed t-test was used to

reveal statistical significance.

RESULTS

The Hydroxyzine HHCL anti-depressant was partially responsible for the anti-inflammatory effect through the PI3K and p38 pathways.

Many factors such as p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and phosphoinositide 3-kinase/Akt (PI3K/Akt) pathways have critical role in inflammation, stress, apoptosis, cell cycle and cell growth. In this study, the ef-

fect of HHCL on p38 and PI3K pathways in macrophage cells were studied. J774.2 macrophage cells were treated with LPS, LPS+SA, LPS+AL203, 20µg/mL HHCL and LPS+20µg/mL HHCL for 24 hours. The percentages of PI3K and P38 positive cells increased in the presence of the drug molecule without LPS (Table1, Figure 1 and Figure 2), but this increase was statistically significant only in PI3K positive cells. These results suggest that Hydroxyzine HCL (HHCL) plays an important role as an immunostimulator via the PI3K pathway. (Table 1 and Figure 1)

Variables	Control	LPS	LPS SA	LPS Al ₂ O ₃	20 µg/ml of HHCL	LPS 20µg/ml + HHCL
PI3K-	87,33±2,01***	52,70±2,93***	50,13±8,90	42,43±2,48	35,06±5,55***	61,20±1,41***
PI3K+	12,03±1,83	46,80±2,72	49,33±8,91	57,16±2,34	64,33±5,29***	38,53±1,40***
P38-	77,00±8,07	62,56±6,20	56,83±11,80	57,63±3,91	61,50±4,00	87,26±3,86*
P38+	23,40±8,15	37,80±6,06	43,76±11,90	42,90±3,86	39,06±4,11	23,30±14,5*

Statistical significance values: When compared to the Control: *P≤0.05, **P≤0.005, ***P≤0.001. SD: Standard Deviation

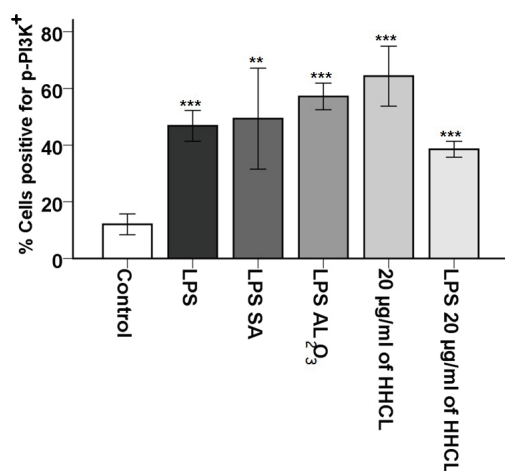


Figure 1. 1×10^6 cells/mL J774.2 macrophage cell concentration Percentage of PI3K positive cells after stimulation with LPS, LPS and Salicylic acid, LPS and Al₂O₃, 20µg/mL HHCL and LPS+20µg/mL and HHCL for 24 hours. Negative control; DMSO, positive control; 1 µg/mL LPS and DMSO were used. Not stained control was used as the baseline evaluation standard 1 in the ground induction calculations. Statistical analyzes were performed using Student's t test $p < 0.0001$ $N = 3$.

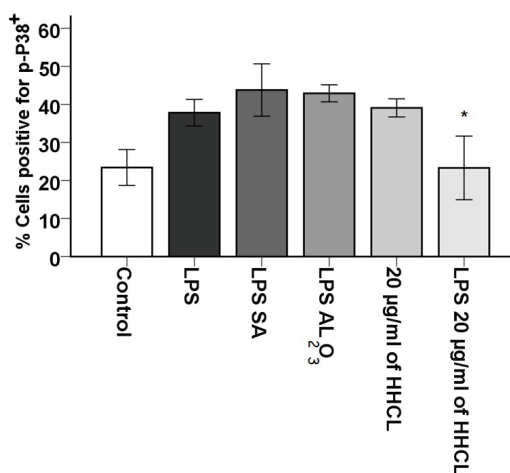


Figure 2. 1×10^6 cells/mL J774.2 macrophage cell concentration Percentage of P38 positive cells after stimulation with LPS, LPS and Salicylic acid, LPS and Al₂O₃, 20µg/mL HHCL and LPS+20µg/mL and HHCL for 24 hours. Negative control; DMSO, positive control; 1 µg/mL LPS and DMSO were used. Not stained control was used as the baseline evaluation standard 1 in the ground induction calculations. Statistical analyzes were performed using Student's t test $p < 0.0001$ $N = 3$.

DISCUSSION

Chronic itching is a common condition that affects patients' quality of life and also causes serious psychological disorders.¹⁸⁻²⁰ Although there are various treatment methods available today, treatment is more difficult if itching cannot be associated with a skin disease.²¹ Antihistamines are used as standard treatment in these diseases because they are effective in the treatment of chronic itching. In some guidelines, second-generation agents are also recommended as first-line agents. However, large variations can occur in responses to second-generation agents. Therefore, first-generation antihistamines are recommended for patients who do not gain adequate benefit despite increased doses of second-generation agents. However, previous studies have reported less or less symptomatic sedative and motor impairment potentials with second-generation agents.¹⁸⁻²² The European Chronic Itch Guidelines recommend that hydroxyzine hydrochloride be used as the first-line treatment for pruritus owing to its anti-itching, anti-anxiety and soothing properties.^{20,23} Based on in-vivo studies, hydroxyzine hydrochloride has been reported to be the most potent antihistamine for the treatment of chronic pruritus.²³ Non-sedating second-generation antihistamines have anti-inflammatory activity and their effects last longer, however first-generation antihistamines 18 are preferred for relief from chronic itching as they are considered less effective than sedatives. In addition, increasing the dose of non-sedating second-generation agents may also cause sedative side effects.²⁴

In this study, cells were measured for phosphorylated p38 and PI3K levels to determine the intracellular mechanism of action of hydroxyzine hydrochloride. We found that the concentration of 20 µg/mL at which hydroxyzine hydrochloride showed the highest activity increased the percentage of p38 and PI3K positive cells, similar to cells treated with LPS. Based on these results, we show that hydroxyzine hydrochloride acts through these pathways to exert its immunostimulatory activities. Schindler et al. indicate that the p38 pathway is targeted in drugs used in the

treatment of inflammatory diseases associated with high cytokine production.²⁵ In previous studies, it has been shown that the p38 pathway plays a role in the production of TNF-α and IL-6 by LPS-induced macrophages.^{26,27} Cho et al. showed that paroxetine induced apoptosis in MCF 7 breast cancer cells according as the Ca+2 and p38 pathway.²⁸

PI3K is known as an effective intracellular pathway in regulating cell metabolism, proliferation and apoptosis. Mutations in the PI3K pathway have been seen in many human cancers. Phospholipid secondary messengers produced by PI3Ks provide a common mechanism for cell fate in intracellular signal transduction.^{29,30} The increase in cytokine levels such as interleukins, TNF-α and IFN-γ, which play a role in the treatment of depression with some antidepressants, contribute to cell-mediated immune activation. Our results show that HHCL induces inflammatory responses by macrophages via the PI3K pathway.

Our work on macrophages suggests that it should be used with caution in patients suffering from inflammatory disorders associated with depression, as HHCL will further increase inflammation through macrophages. Our findings show that this drug molecule induces the inflammatory activity of macrophages by activating the p38 and PI3K pathways. In our future work, we will focus specifically on the inflammatory reaction of HHCL and other antidepressants in different immune system cells in order to fully explain their possible effects on overall immune system activity during treatment.

Funding

No funding source to declare.

Human and Animal Ethics

Not applicable.

Conflict of Interest

Author do not have any financial or non-financial conflict

of interest to declare.

References

- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *Lancet* 2016; 388:1545–602.
- Jinghui W, Xiaohang W, Weiyl L, Erping L, Xiayin Z, Wangting Li, YZ, Chuan C, Xiaojian Z, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(8): 17173–17184.
- Kuo DC, Tran M, Asim A, Shah MD, Anu Matorin MD. Depression and the suicidal patient. *Emerg Med Clin North Am* 2015; 33:765–778.
- Hranov LG. Comorbid anxiety and depression: Illumination of a controversy. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2007;11:171–189.
- Starr LR, Hammen C, Connolly NP, Brennan PA. Does relational dysfunction mediate the association between anxiety disorders and later depression? Testing an interpersonal model of comorbidity. *Depress Anxiety* 2014; 31:77–86.
- Baldwin DS, Pallanti S, Zwanzger P. Developing a European research network to address unmet needs in anxiety disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37:2312–2317.
- Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: A systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* 2013; 43:897–910.
- Norman TR, Olver JS, Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008; 4:1169–1180
- Sonam P, Pravin PK, Veeranjanyulu A, Amrita, S and Jay S. Effect of a combination of duloxetine with hydroxyzine on experimental models of anxiety in mice, *Indian J Pharmacol.* 2015; 47(2): 173–176
- Ghosh S, Majumder S, Pal R, Chakraborty M, Biswas A, Gupta B. Formulation and evaluation of hydroxyzine hydrochloride sustained release microspheres by ionotropic gelation technique using Carbopol 934P, *Asian J. Pharm.* 2014; 8 (4) 230–236
- Dalia FA, El-Telbany A, Rania FA, El-Telban, SZ, Kawkab AA, Yasmin A. Formulation and assessment of hydroxyzine HCL solid lipid nanoparticles by dual emulsification technique for transdermal delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;143:11-13
- Global Antidepressants Market Report 2021: COVID-19 Causes a Surge in Demand for Antidepressant Drugs as Mental Health Problems Rise - ResearchAndMarkets.com. *Antidepressants Global Market Report 2021: COVID-19 Implications and Growth to 2030. Research and Markets* 2021; ID:5314992 <https://www.businesswire.com/news/home/20210426005303/en/Global-Antidepressants-Market-Report-2021-COVID-19-Causes-a-Surge-in-Demand-for-Antidepressant-Drugs-as-Mental-Health-Problems-Rise---ResearchAndMarkets>
- Herlaar E, Brown Z. p38 MAPK signalling cascades in inflammatory disease. *Mol Med Today.* 1999; 5(10):439-447. doi: 10.1016/s1357-4310(99)01544-0. PMID: 10498912.
- Stark AK, Srisantharajah S, Hessel EM, Okkenhaug K. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer. *Current opinion in pharmacology* 2015;23:82–91. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.05.017>
- Cianciulli A, Calvello R, Porro C, Trotta T, Salvatore R, Panaro MA. PI3K/Akt signalling pathway plays a crucial role in the anti-inflammatory effects of curcumin in LPS-activated microglia. *Int Immunopharmacol* 2016; 36:282-290. doi: 10.1016/j.intimp.2016.05.007. *Epub* 2016 May 18. PMID: 27208432.
- Ayaz F, Demir D, Bölgen N. Injectable chitosan cryogel microspheres with biocompatible properties on mammalian macrophages in vitro. *J Mater Sci.* 2021; 56: 17268–17277. <https://doi.org/10.1007/s10853-021-06399-8>
- Yüzer A., Ayaz F, Ince M. Immunomodulatory activities of zinc(II)phthalocyanine on the mammalian macrophages through p38 pathway: Potential ex vivo immunomodulatory PDT reagents. *Bioorg Chem.* 2019; 92:103249. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103249. *Epub* 2019 Sep 12. PMID: 31539741.
- Rajagopalan M, Saraswat A, Godse K, Shankar DS., Kandhari S, Shenoi SD., Tahiliani S, Zawar, VV. Diagnosis and management of chronic pruritus: an expert consensus review. *Indian J Dermatol* 2017; 62(1):7–17
- Schneider G, Stumpf A, Burgmer M, Broecker P, Volmering L, Ständer S. Are patients with chronic pruritus more susceptible to social stress than healthy controls? An experimental case-control study. *Br J Dermatol.* 2018; 179(5):1174–1176
- Jayakar T, Dattatray GS, Hemangi RJ, Narsimha RGN, Dhanalakshmi UR, Rashid S, et al. Real-World, Non-Interventional, Observational Study of Hydroxyzine Hydrochloride in Chronic Pruritus: a Prospective, Non-Comparative Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019; 9(2): 299–308.
- Khopkar U, Pande S. Etiopathogenesis of pruritus due to systemic causes: implications for treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73(4):215–217
- Bernstein JA., Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(5):1270–1277.
- Weishhaar E, Szepletowski JC, Darsow U, Misery L, Wallengren J, Mettang T, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(5):563–581.
- Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(1):34–38.
- Schindler JF, Monahan JB, Smith WG. p38 Pathway kinases as anti-inflammatory drug targets. *J. Dent. Res.* 2007; 86:800–811.
- González-Terán B, Cortés JR, Manieri E, Matesanz N, Verdugo Á, Rodríguez ME, et al. p38 γ / δ MAPKs control TNF α translation in acute hepatitis *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120 - A8 DOI: 10.1055/s-0032-1330802
- Risco A, del Fresno C, Mambol A, Alsina-Beauchamp D, MacKenzie KF, Yang HT, et al. p38 γ and p38 δ Kinases regulate the Toll-like receptor 4 (TLR4)-induced cytokine production by controlling ERK1/2 protein kinase pathway activation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012; 109:11200–11205
- Cho YW, Kim EJ, Nyiramana MM, Shin EJ, Jin H, Ryu JH, Kang D. Paroxetine induces apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells through Ca $^{2+}$ -and p38 MAP kinase-dependent ROS generation. *Cancers* 2019; 11: (1) 1-22
- Sheppard K, Kinross KM, Solomon B, Pearson RB, Phillips WA. Targeting PI3 kinase/AKT/mTOR signaling in cancer. *Critical Reviews™ in Oncogenesis* 2012;17(1):69-75
- Aksamitiene E, Kiyatkin A, Kholodenko BN. Cross-talk between mitogenic Ras/MAPK and survival PI3K/Akt pathways: a fine balance. *Biochemical Society Transactions* 2012; 40(1):139-146.

Stomach Polyps; 264 Retrospective Analysis of Upper Gastrointestinal System Endoscopy

Mide Polipleri; 264 Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Retrospektif Analizi

Himmet Durgut¹, Yusuf Yavuz²

¹ Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan Ürünleri Daire Başkanı, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Planlama Daire Başkanı, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Himmet Durgut

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan Ürünleri Daire Başkanı, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

T: +90 505 430 13 00

E-mail : drhdurgut@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.07.2022

Kabul Tarihi / Accepte: 20.09.2022

Orcid :

Himmet Durgut <https://orcid.org/0000-0002-7008-0881>

Yusuf Yavuz <https://orcid.org/0000-0001-8031-2992>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):566-571) DOI: 10.31832/smj.1147186

Öz

Amaç	Çalışmamızda amacımız endoskopi kliniğimizde mide polip tanısı ile polipektomi yapılmış olan hastalarımızın verilerini polipin tipi, boyutu, sayısı ve histopatolojik değerlendirme sonuçlarının literatür verileri ile değerlendirilmesidir.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamızda Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2014-2019 yılları arasında yapılmış olan 9654 üst gastrointestinal sistemi endoskopisinde tespit edilen ve polipektomi yapılan 264 vakanın histopatolojik ve demografik verileri retrospektif olarak incelendi.
Bulgular	Hastaların 140'i erkek, 124'ü ise kadındı. Yaş ortalaması kadınlarda 55.8, erkeklerde 54.4 idi. 185 (%70.1) olguda hiperplastik polip, 15 (%5.7) olguda fundik gland polibi, 8 (%3.0) olguda adenomatöz polip, 16 (%6.1) olguda inflamatuvar polip, 18 (%6.8) olguda foveolar hiperplazi, 19 (%7.2) olguda lenfoid hiperplazi, 1 (%0.4) olguda karsinoid tm, 1 (%0.4) olguda adenokarsinom, 1 (%0.4) olguda leiomyom olarak raporlandı. Yerleşim yerlerine göre 142 (%53.8) tanesi antrumda, 73 (%27.7) tanesi korpusta, 28 (%10.6) tanesi fundusta, 20 (%7.6) tanesi kardiada, 1(%0.4) tanesi pilorde idi. Hastalarımızın %75.4 prekanseröz lezyon saptanmamıştır. 53 (%20.1) vakada metaplazi, 6 (%2.3) vakada atrofi, 5 (%1.9) vakada low grade displazi, 1 vakada ise high grade displazi saptanmıştır.
Sonuç	Mide polipleri genellikle rastlantsal olarak saptanan polipler olup en sık antrumda ve karpusta görülürler. Hiperplastik polipler en sık görülen polip türü olup helicobacter pylori ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Çalışmamız sonuçları literatüre uygun olarak benzerlik göstermektedir.
Anahtar kelimeler	Mide polipleri, Hiperplastik polipler, Endoskopi

Abstract

Objective	The main objective of our study was to evaluate the data of our patients who underwent polypectomy with the diagnosis of gastric polyp in our endoscopy clinic by comparing type, size, number and histopathological evaluation results of the polyps with the literature data.
Materials and Methods	In our study, the histopathological and demographic data of 264 cases who were detected among 9654 upper gastrointestinal endoscopies and underwent polypectomy performed in Şanlıurfa Training and Research Hospital and Mehmet Akif İnan Training and Research Hospitals in between the years 2014-2019 were retrospectively analyzed.
Results	Among our patients 140 were male and 124 were female. The mean age was 55.8 in females and 54.4 in males. The results were reported as hyperplastic polyp in 185 cases (70.1%), fundic gland polyps in 15 cases (5.7%), adenomatous polyps in 8 cases (3.0%), inflammatory polyps in 16 cases (6.1%), foveolar hyperplasia in 18 cases (6.8%), lymphoid hyperplasia in 19 cases (7.2%), carcinoid tumor in 1 case (0.4%), adenocarcinoma in 1 case (0.4%) and leiomyoma in 1 case (0.4%). According to their location, 142 (53.8%) were in the antrum, 73 (27.7%) were in the corpus, 28 (10.6%) were in the fundus, 20 (7.6%) were in the cardia, and 1 (0.4%) were in the pylorus. No precancerous lesions were detected in 75.4% of our patients. Metaplasia in 53 (20.1%) cases, atrophy in 6 (2.3%) cases, low-grade dysplasia in 5 (1.9%) cases, and high-grade dysplasia in 1 case were detected.
Conclusion	Stomach polyps are usually incidentally detected polyps which are most commonly seen in the antrum and corpus. Hyperplastic polyps are the most common type of polyp and their relationship with helicobacter pylori has been proven. The results of our study were correspondingly similar to the findings in literature.
Keywords	Gastric polyps, Hyperplastic polyps, Endoscopy

INTRODUCTION

Stomach polyps are usually epithelial-derived lesions that are usually detected incidentally during upper gastrointestinal system endoscopy and which grow as pedunculated polyp or sessile polyp.^{1,2} The gastric polyps which are rarely symptomatic may present with bleeding, iron deficiency anemia, abdominal pain and gastric pyloric obstruction when they reach large sizes.²⁻⁵ The World Health Organization has classified gastric polyps in 3 groups. These are non-neoplastic polyps, neoplastic polyps and reactive polypoid lesions.⁶ Although gastric polyps are various, nonneoplastic hyperplastic and fundic gland polyps are encountered most commonly. Also, the most common neoplastic polyps are adenomatous polyps.^{2,3,7} The main objective of the study was to make contribution to the literature by evaluating the demographic characteristics of the patients who underwent “polypectomy” with the diagnosis of gastric polyps in the endoscopy clinic and the pathological features of the polyps detected in these patients, and also by comparing them with other studies on this subject.

MATERIALS and METHODS

The sample of the study consists of 264 cases who were detected by the polypectomy made after 9,654 upper gastrointestinal system endoscopy performed in Şanlıurfa Training and Research Hospital and Mehmet Akif İnan Training and Research Hospitals in between the years 2014-2019. The study was initiated after obtaining the approval numbered E2-22-1624 of the Ankara City Hospital clinical research ethics committee. In the study, the relationship between the age and gender of the cases and the histopathological features of the polyps, whether they contain precancerous lesions, their size, location, number and helicobacter pylori positivity of the cases were evaluated. The compliance of the data with the normal distribution was reviewed, and after it was observed that they were not normally distributed, the evaluation was made with non-parametric tests. All variables were categorized and the correlation was evaluated with the Chi-Square Test of Independence.

SPSS 20.0 package program and Excel Office program were used to analyze the data in the study. Descriptive statistics of the sample were obtained, and then Chi-Square Tests of Independence were applied to reveal the correlation of the variables.

RESULTS

Among the 264 gastric polyp cases evaluated in the study, 140 were female and 124 were male. The mean age of the patients was 55.2. While this average was 55.8 in female patients, it was 54.4 in male patients.

The polyps were detected in the antrum as 53.8% (142 cases), in the corpus as 27.7% (73 cases), in the fundus as 10.6% (28 cases), in the kardia as 7.6% (20 cases) and in the pylorus as 0.3% (1 case).

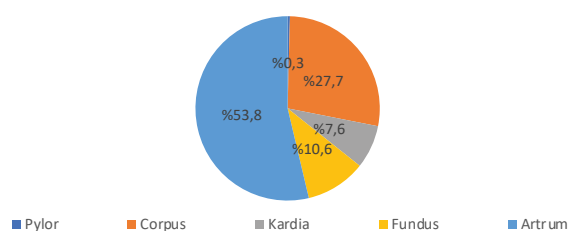


Figure 1. Distribution of Polyps Based on Location

While 173 patients had single polyps, 62 patients had two and 29 patients had multiple polyps. The histopathological features of the samples taken from the patients are shown in Table 1.

Histopathological Characteristics	Frequency (n)	Percentage (%)
Hyperplastic	185	70,1
Lymphoid Hyperplasia	19	7,2
Foveolar Hyperplasia	18	6,8
Inflammatory	16	6,1
Fundic Gland	15	5,7
Adenomatous	8	3,0
Intramucosal Adenocarcinoma	1	0,4
Carcinoid Tumor	1	0,4
Leiomyoma	1	0,4
Total	264	100,0

Precancerous lesions were found to be “negative” in 199 (75.4%) of the cases, while metaplasia in 53 cases (20.1%), atrophy in 6 cases (2.3%), low-grade dysplasia in 5 cases (1.9%) and high grade dysplasia in 1 case (0.3%) were detected.

The incidence of intestinal metaplasia in patients with histopathologically hyperplastic polyps was 67.9%, which was significantly higher than other precancerous cases.

In the study, 112 patients with positive helicobacter pylori were detected. Hyperplastic polyps were detected in 64.3% of Helicobacter pylori positive cases. In addition, 1 high-grade dysplasia and 2 low-grade dysplasia were detected in 8 cases of adenomatous polyp, which is one of the neoplastic polypoid lesions.

Table 4. Test Results of the Correlation Between the Polyp Location and Other Examined Variables

Polyp Location and Correlation Examined Variable	Z ² Calculated Value	p-value	Cocclusion	Result
Helicobacter pylori	5,447	0,244	H0 Accepted	Uncorrelated
Gender of the Patient	14,722***	0,005	Ho Rejected	Correlated

*p<=0.10 **p<=0.05 ***p<=0.01

Table 2. Correlation Between the Number of Polyps and Other Variables

Number of Polyps and Examined Variable	Z ² Calculated Value	p-value	Result
Precancerous Lesion	5,127	0,744	Uncorrelated
Location of the Polyp	7,240	0,511	Uncorrelated
Size of the Polyp (mm)	10,135**	0,038	Correlated
Age of the Patient	3,669	0,453	Uncorrelated
Gender of the Patient	1,220	0,543	Uncorrelated

mm: millimeter, *p<=0.10 **p<=0.05 ***p<=0.01

As seen in Table 2, there is a statistically significant correlation between polyp size and polyp number at 95% confidence level.

Table 3. Correlation Between Polyp Size and Other Variables

Polyp size and Correlation Examined Variable	Z ² Calculated Value	p-value	Result
Helicobacter pylori	6,653**	0,036	Correlated
Location of the Polyp	4,460	0,799	Uncorrelated
Age of the Patient	10,791**	0,029	Correlated
Gender of the Patient	0,186	0,911	Uncorrelated

*p<=0.10 **p<=0.05 ***p<=0.01

There is a 95% significant correlation between polyp size and helicobacter pylori and gender of the patient. The 70.4% of 0-5 mm polyps are hyperplastic. According to odds ratio the probability of being positive for helicobacter pylori in patients with a polyp size of 0-5 mm is 2.06 times higher than patients having polyps of 5 mm or larger size. Helicobacter pylori was negative in 70.7% of patients with polyp size of 5 mm or more. In patients aged 50 and over, the probability of having 5 mm and above polyp size is 1.26 times higher than the patients in 18-50 age group.

The 80.3% of polyps located in antrum and 90% of polyps located in cardia are hyperplastic polyps. The 50% of polyps located in fundus are fundic gland polyps. Also, 58.9% of the polyps located in corpus are hyperplastic polyps. When the correlation between the histopathological characteristics of the polyps and their location in stomach is considered it was statistically significant that hyperplastic polyps were located in antrum and cardia.

The 85.7% of the polyps located in fundus region and 55.0% of the polyps located in cardia region were detected in female patients. The 52.1% of the polyps located in corpus region were detected in male patients. Statistically, it was observed that polyps located in fundus and cardia were more common in women and polyps located in corpus were more common in men.

There is a statistically significant correlation between the age of the patient and presence or absence of helicobacter pylori at 95% confidence level.

There was no statistically significant correlation detected between the gender of the patient and the helicobacter pylori status and precancerous lesion finding. While the rate of helicobacter pylori positivity is 48.2% in patients

aged 18-50 years, this rate is 39.8% in patients aged 50 and over. According to the calculated odds ratio, the probability of helicobacter pylori positivity in patients aged 18-50 is 1.41 times more than the patients aged 50 and over. Hyperplastic polyps were seen in 74.3% of the patients who were found negative for helicobacter pylori. Helicobacter pylori was positive in 63.2% of the polyps having lymphoid hyperplasia and was negative in 87.5% of the adenomatous polyps. According to the odds ratio, the probability of being negative for helicobacter pylori in patients with hyperplastic polyps is 1.61 times more than the probability of being negative for helicobacter pylori in other polyps.

Precancerous lesion was negative in 76.8% of the patients having hyperplastic polyps; 66.7% of atrophic precancerous lesions were detected as hyperplastic. According to the odds ratio, the probability of precancerous lesion negative pathologies to be "hyperplastic" is 1.18 times the probability of metaplasia lesions to be hyperplastic. Helicobacter pylori was positive in 67.9% of the patients having metaplasia as a precancerous lesion. Helicobacter pylori was negative in 64.8% of the patients without precancerous lesions. According to the calculated odds ratio, the probability of occurrence of helicobacter pylori in patients having metaplasia as a precancerous lesion is 3.90 times more than the patients without precancerous lesions.

Table 5. Test Results of Age of the Patient and Correlation Examined Variables

Age of the Patient and Correlation Examined Variable	Z ² Calculated Value	p-value	Cocclusion	Result
Precancerous Lesion	6,982	0,539	H0 Accepted	Uncorrelated
Helicobacter pylori	8,310**	0,016	H0 Rejected	Correlated
*p<=0.10 **p<=0.05 ***p<=0.01				

Table 6. Test Results of the Gender of the Patient and Correlation Examined Variables

Gender of the Patient and Correlation Examined Variable	Z ² Calculated Value	p-value	Cocclusion	Result
Precancerous Lesion	3,194	0,526	H0 Accepted	Uncorrelated
Helicobacter pylori	0,121	0,728	H0 Accepted	Uncorrelated
*p<=0.10 **p<=0.05 ***p<=0.01				

Finally, the correlation between whether the polyp contains a precancerous lesion and helicobacter pylori was examined, and a statistically significant correlation was found between the precancerous lesion and helicobacter pylori at 99% confidence level. According to the calculated Phi correlation coefficient, the precancerous lesions in polyps increases by 30.3% in the presence of Helicobacter pylori.

DISCUSSION

Gastric polyps, which are one of the most common benign lesions in stomach, are lesions that usually occur coincidentally and are frequently seen in the 5th and 6th decades. Although the incidence of gastric polyps varies according to geographical locations, it has been reported in the literature that they are seen in 0.6-6% of gastroscopies performed.⁸⁻⁹ In this study, similar to the literature data, gastric polyps were found in 2.73% of 9653 upper gastrointestinal endoscopy examinations. Among gastric polyps, hyperplastic polyps are most common with a rate of 70%, followed by fundic gland polyps with 16% and adenomatous polyps with 12%, respectively.¹⁰⁻¹³ In this study, the rate of hyperplastic polyp was 70.1%, fundic gland polyp was 5.7% and adenomatous polyp was 3.0%, followed by lymphoid hyperplasia (7.2%), foveolar hyperplasia (6.8%) and inflammatory (6.1%) polyps in terms of incidence.

Stomach polyps are polyps that can be seen more than one. The incidence of multiple gastric polyps increases with older age.¹⁴ In this study, the average number of polyps in patients younger than 65 years of age was 1.53. In patients over 65 years of age, the average number of polyps was calculated as 1.77 and no statistically significant relationship was found between the age of the patient and number of polyps. Gastric polyps are most commonly seen in antrum and corpus and in the literature review, it was concluded that they were seen in 25% in antrum, 36% in corpus, 10% in fundus, and 1.4% in pylorus.¹⁵ In our study, unlike the literature, it was observed that gastric polyps were seen

53.8% antrum, 27.7% in corpus, 10.6% in fundus and 7.6% in cardia. In cases with positive helicobacter pylorus, the incidence of gastric hyperplastic and adenomatous polyps increases.^{16,17} In this study, 64.3% of 112 cases with positive helicobacter pylori had hyperplastic polyps and 10.7% of them had lymphoid hyperplasia. It has been statistically demonstrated that helicobacter pylori positivity is effective at a rate of 22.4% in the emergence of the hyperplastic, adenomatous and lymphoid hyperplasia etc. findings. In terms supportive data in this study, helicobacter pylori was found positive in 38.9% (72 cases) of patients having hyperplastic polyps. In our study, contrary to the literature, helicobacter pylori was seen more frequently in adenomatous polyps and lymphoid hyperplasia and also hyperplastic polyps were detected in 74.3% of the cases having negative helicobacter pylori.

In the study, intestinal metaplasia was detected in 19.5% of the patients who were found to have hyperplastic polyps as a result of histopathological examinations.

Besides, it was concluded that this rate increased to 30.6% in cases having hyperplastic polyps and positive helicobacter pylori. In the literature, there are studies reporting that mucosal destruction made by helicobacter pylori causes this finding.^{16,18} The diameter of gastric polyps was found to be smaller than 10 mm on average in the literature, and as supportive data the mean polyp diameter was found to be 4.5 mm in this study.^{16,19} In our study, 72.4% of the polyps having the size of 5 mm and above were histopathologically observed as hyperplastic.

CONCLUSION

Gastric polyps are lesions that are detected and excised during gastroscopies. Although gastric polyps are usually benign, they may also have malignant character. Although they are rarely seen, because of their malignant characteristic, association with helicobacter pylori in gastric polyps and their histopathological characteristics after excision play an important role in the follow-up of the polyps.

References

1. Yacoub H, Bibani N, Sabbah M, Bellil N, Ouakaa A, Trad D et al. Gastric polyps: a 10-year analysis of 18,496 upper endoscopies. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):70
2. Amarpurkar AD, Kale KM, Naik LP, Shukla AP. Histomorphological analysis of gastric polyps. *Indian J Pathol Microbiol.* 2021;64(Supplement):69-72.
3. Velázquez-Dohorn ME, López-Durand CF, Gamboa-Domínguez A. Changing Trends in Gastric Polyps. *Rev Invest Clin.* 2018;70(1):40-45.
4. Wang FW, Young SC, Chen RY, Lin KH, Chen YH, Hsu PI et al. The prevalence and risk factors of gastric polyp in asymptomatic patients receiving health examination. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018:9451905
5. Markowski AR, Guzinska-Ustymowicz K. Gastric hyperplastic polyp with focal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016 May;4(2):158-61.
6. Castro R, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Evaluation and management of gastric epithelial polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(4):381-387.
7. Argüello Viúdez L, Córdova H, Uchima H, Sánchez-Montes C, Ginès À, Araujo I, González-Suárez B, Sendino O, Llach J, Fernández-Esparrach G. Gastric polyps: Retrospective analysis of 41,253 upper endoscopies. *Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;40(8):507-514.
8. Rafiul SI, Neal CP, Dora LH, Cuong CN. Gastric Polyps: a review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 9: 640-51.
9. Atalay R, Solakoğlu T, Sarı SÖ, et al. Evaluation of gastric polyps detected by endoscopy: a single-center study of a four-year experience in Turkey. *Tr J Gastroenterol* 2014; 25: 370-3.
10. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune JM, Andreollo NA. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arq Gastroenterol,* 2007; 44:14-7.
11. Rattan J, Arber N, Tiomny E, et al. Gastric polypoid lesions--an eight-year study. *Hepato-gastroenterology* 1993; 40: 107-9.
12. Jain R, Chetty R: Gastric hyperplastic polyps: a review. *Dig Dis Sci* 2009, 54:1839-1846
13. Archimandritis A, Spiliadis C, Tzivras M, et al. Gastric epithelial polyps: a retrospective endoscopic study of 12974 symptomatic patients. *Ital J Gastroenterol,* 1996;28:387-90.
14. Soytürk M, Özdiñç S, Sarioğlu S and et al, Endoskopik incelemede saptanan mide poliplerinin yerleşimi, histopatolojik tipleri ve Helikobakter pilori infeksiyonu ile ilişkisi. *Endoskopi Gastrointestinal,* 2012, 20 (1), 1-4. DOI: 10.17940/endoskopi.74838
15. Karaman A, Deniz K, Karaman H, et al. Prevalence and histopathological condition of gastric polyps in Central Anatolia. *Endoskopi Dergisi,* 2011;2:56-8.
16. Gencosmanoğlu R, Sen-Oran E, Kurtkaya-Yapıcıer O, Xanthelasma of the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol,*2004; 39:215-219.
17. Gürsoy S, Yurci A, Torun E, et al. An uncommon lesion: gastric xanthelasma. *Turk J Gastroenterol,* 2005;16:167-170.
18. Kokkola A, Sjöblom S, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol,* 1998; 33:88-92.
19. Markowski AR, Markowska A, Guzinska-Ustymowicz K. Pathophysiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 28;22(40):8883-8891.

Moksifloksasine Bağlı Anafilaksi Sonrası Bigemine Ventriküler Ekstrasistol Gelişen Olgu

A Case Developing Bigemina Ventricular Extrasystole After Moxifloxacin-Induced Anaphylaxis

Burak Hasgöl¹, Halil İbrahim Akdoğan², Serhat Karaman¹, Arif İsmet Çatak³

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD

² Tokat Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği

³ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Yazışma Adresi / Correspondence:

Burak Hasgöl

Kaleardı Mah. Muhittin Fisünoğlu Cad. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Acil Servis, 60030 Merkez/Tokat

T: +90 532 432 34 29 E-mail : hasgul_burak@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.12.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 16.08.2022

Orcid :

Burak Hasgöl <https://orcid.org/0000-0001-6779-4843>

Halil İbrahim Akdoğan <https://orcid.org/0000-0001-9617-167X>

Serhat Karaman <https://orcid.org/0000-0003-4554-1364>

Arif İsmet Çatak <https://orcid.org/0000-0002-3828-004X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):572-576) DOI: 10.31832/smj.1050439

Öz

Anafilaksi; alerjen bir madde ile karşılaşma sonrası ani gelişen, müdahalede geç kalınması durumunda dolaşım ve solunumsal problemlere yol açarak hayati tehdit oluşturan, multisistemik bir hipersensitivite reaksiyonudur. Anafilaksiye sıklıkla ilaçlar, böcek ısırıkları ve besinler sebep olur. Anafilaksi durumunda kardiyak yan etkiler görülmesi sonucu disritmiler gözlemlenebilir. Biz olgumuzda üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisi amaçlı kinolon grubu bir antibiyotik olan moksifloksasin tabletin altıncı dozu sonrası anafilaksi ve beraberinde ender görülen ventriküler disritmi gelişen hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler

Anafilaksi; moksifloksasin; ventriküler ekstrasistol

Abstract

Anaphylaxis is a multisystemic hypersensitivity reaction that develops suddenly after exposure to an allergenic substance, and causes life-threatening circulatory and respiratory problems if the intervention is delayed. Anaphylaxis is often caused by drugs, insectbites, and food. In case of anaphylaxis, dysrhythmias may be observed as a result of cardiac side effects. In our case, we presented a patient who developed anaphylaxis and concomitant ventricular dysrhythmia after the sixth dose of moxifloxacin tablet, a quinolone antibiotic for the treatment of upper respiratory tract infection.

Keywords

Anaphylaxis; moxifloxacin; ventricular extrasystole

GİRİŞ

Anafilaksi; alerjen madde ile karşılaşma sonrası mast hücreleri ve bazofillerden ani mediatör salınımına bağlı gelişen sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.¹ Yetişkinlerde en sık anafilaksi sebebi ilaçlar ve böcek sokmalarıdır.²⁻⁴ İlaçlar içerisinde de analjezikler özellikle nonsteroid antiinflatuar (NSAİİ) ve antibiyotikler başlıca sebeplerdir.³⁻⁵ Antibiyotiklerden penisilinler ve sefalosporinler başı çeken gruptur. Son yıllarda antibiyotiklerden kinolonların da kullanım sıklığının artmasından dolayı bu ilaçlara karşı alerjik reaksiyon gelişen hastaların sayısında artış olmuştur.⁶ Anafilaksi gelişen bir hastada sıklıkla rastlanan bulgular yetişkinde ürtiker ve anjiödem iken; çocuklarda solunumsal sıkıntılardır.⁷ Kardiyovasküler, gastrointestinal ve diğer sistem bulguları da gözlenebilir. Tedavide ise epinefrin uygulaması ilk ve en önemli yaklaşımdır. Yaşamı tehdit edici semptomlara ilerlemeyi önleme amaçlı anafilaksi şüphesi olduğunda geç kalınmadan uygulanmalıdır. Epinefrin enjeksiyonunun gecikmesi mortalite ile ilişkilidir.⁸ Epinefrin nadiren ventriküler aritmiler, akut koroner sendromlar, akut akciğer ödemi ve hipertansif acillere yol açabilse de bu durumlara anafilaksinin kendisi de yol açabilir.⁹ Bu vaka sunumunda moksifloksasin tablete bağlı anafilaksi gelişen hastada nadir gelişen kardiyak disritmi olgusu paylaşılmaktadır.

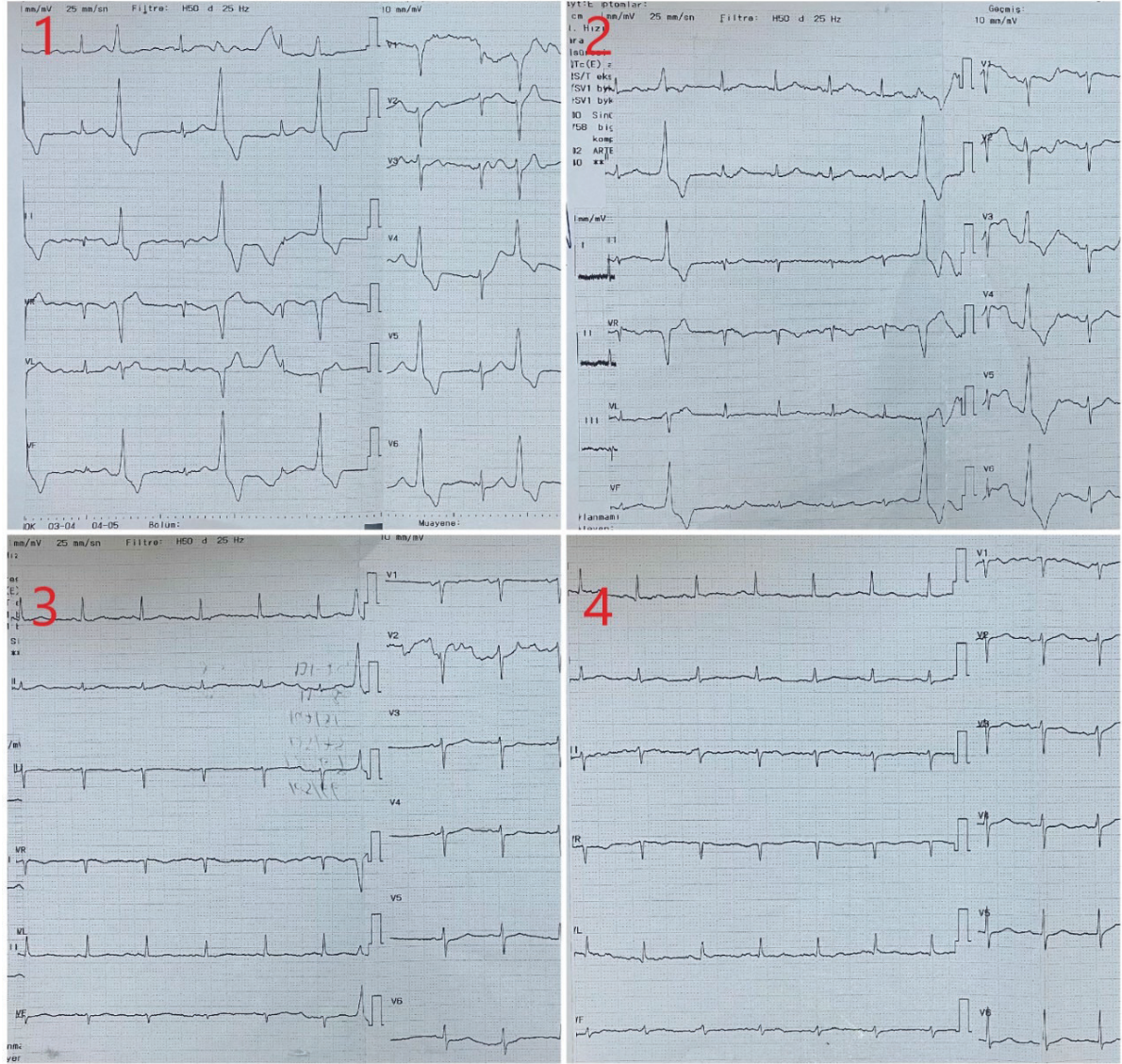
OLGU SUNUMU

65 yaş erkek hasta üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle kullanmakta olduğu moksifloksasin tabletin 6. alımı sonrası, 10 dakika içinde gelişen cilt kaşıntısı ve kızarıklığını takiben nefes darlığı, çarpıntı, gözde ve dudaklarda şişme şikayeti ile acil servise getirildi. Özgeçmişinde hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi harici hastalık yoktu. Penisilin ve hiyosin-N-butilbromür' e karşı alerjisi olduğu öğrenildi. Bilinç açık, TA: 105/60 mm/Hg, parmak ucu pulse oksijen saturasyonu %85, nabız 98/dk idi. Her iki göz kapağında, dudaklarında ve uvulada ödem mevcuttu. Cilt yaygın hiperemikti. Bilateral dinlemekle akciğerlerinde yaygın ronküsleri vardı. Elektrokardiyografi (EKG)' de kalp atım hızı 96/dk ve bigemine ventriküler ekstrasistol-

leri (VES) vardı. Hastaya 0,5 mg adrenalin intramüsküler (im) yapıldı. 80 mg prednizolon intravenöz (iv) ve 45,5 mg feniramin hidrogen maleat iv uygulandı. Serum fizyolojik ile iv hidrasyon ve nazal oksijen desteği sağlandı. 5 dakika içinde semptomlarında anlamlı gerileme olmayan hastaya 0,5 mg adrenalin im tekrarlandı. İkinci adrenalin uygulaması sonrası bir dakika içerisinde hastanın parmak ucu oksijen saturasyonu %94' e yükseldi ve nefes darlığı hissi geriledi. 30 dakika sonra çekilen EKG' sinde VES sıklığında azalma görüldü. Laboratuvar sonuçlarında anormallik olmayan hastanın hs-troponin T sonucu negatif geldi. Hasta acil gözlemde 24 saat monitorize takip edildi. Takibinde ek olarak gastroenterit gelişti. Kliniği düzelen hastanın son EKG' sinde VES tamamen kayboldu. Hasta şifa ile taburcu edildi. Hastanın gelişiminden ve taburculuğuna kadar olan EKG değişiklikleri kronolojik sıraya göre Şekil 1' de gösterilmiştir. Hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

TARTIŞMA

Anafilaksi; kişinin alerjen madde ile teması sonrası hızlı gelişen ve müdahalede geç kalınması durumunda hayatı tehdit edici sonuçları olabilen, multisistemik bir reaksiyondur. Alerjen etkenler çocuk ve yetişkin yaş grubu, coğrafi etkenler ve sosyokültürel sebeplere göre değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan uluslararası çalışmalarda anafilaksi için yetişkinlerde en sık sebebin ilaçlar ve böcek sokmaları olduğu bildirilmiştir.²⁻⁴ Ülkemizde ise yapılan bir çalışmada, anafilaksi tespit edilmiş 843 çocuk ve yetişkin hasta verisi incelenmiş; en sık anafilaksi sebebinin çocuklarda besin (% 40,1), yetişkinde bal arısı venomu (% 60,8) olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise; 516 yetişkin hasta değerlendirilmiş; anafilaksinin hastaların % 90,7' sinde ilaç, % 5,4' ünde venom, % 1,6' sında ise besin kaynaklı geliştiği gösterilmiştir.¹¹ Bizim vakamızda yetişkin bir hastada, ilaç alımı sonrası anafilaksi tespit edildi. Her ne kadar penisilinler ve NSAİİ anafilaksinde başı çeken ilaç grubu olsa da, kinolonların da son yıllarda kullanım sıklığının artmasından dolayı alerjik reaksiyonlar gösterebildiği bilinmektedir. Aşırı duyarlılık



Şekil 1. Olgumuzda 24 saat içinde gözlenen EKG takibi. (Hastadan izin alınmıştır.)

reaksiyonlarına kinolonlar içinde sıklıkla siprofloksasinin neden olduğu ancak anafilaksiye en çok moksifloksasinin yol açtığı bilinmektedir.^{12,13} Tekrarlayan alımlarda ise gemifloksasine bağlı reaksiyonların 5 günlük kullanıma göre sonraki dozlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Moksifloksasin kullanımında sonraki dozlara bağlı alerjik reaksiyon diğer kinolonlara göre nadirdir.¹⁴ Bizim hastamızda ilk 5 moksifloksasin tablet alımında alerjik reaksiyon gerçekleşmemiş, 6. alım sonrası anafilaksi gelişmiştir.

Anafilakside de hipotansiyon, senkop ve disritmiler gibi kardiyak bulgular görülebilir. EKG’de taşikardi, bradikardi (daha az sıklıkla), ST segment yükselmeleri ve T negatiflikleri gözlenebilir. Atrial fibrilyasyon/flutter bildirilmiştir.¹⁵ Kinolonların da kardiyak yan etkileri olabilmekte, EKG üzerinde özellikle uzun QT’ye yol açabildikleri bilinmektedir. Kinolonların içinde uzun QT, disritmi, kardiyovasküler mortaliteye yol açan ajanlar sırasıyla moksifloksasin, levofloksasin ve siprofloksasindir.¹⁶ Ventriküler disritmiler

nadir gözlenen bulgulardır. Hastamızda moksifloksasin kullanımını sonrası anafilaksi ve EKG’ de ventriküler bir ritm olan bigemine ventriküler ekstrasistol saptandı.

Anafilaksi; hızlı tanı alıp erken müdahale edilmezse yaşamı tehdit eden havayolu, solunum ve dolaşım problemlerine yol açarak mortal seyredebilen bir durumdur. Anafilakside kardiyovasküler açıdan sıklıkla hipotansiyon, senkop ve disritmiler görülebilir. VES nadir görülen kardiyak disritmilerden biridir. Anafilaksi ve ventriküler bulguların moksifloksasin tabletin özellikle 6. kullanımını sonrası gelişmesi çok nadir ve dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Anafilaksi gelişen hastalarda adrenalin uygulaması tedavinin köşe taşıdır ve bu hastalar özellikle kardiyak açıdan yakın takip edilmelidir.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler. Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/Planlama: BH, HİA. Veri toplama/İşleme: BH, SK. Veri analizi ve yorumlama: BH, SK, AİÇ. Literatür taraması: BH, AİÇ. Yazım: BH, HİA. Gözden geçirme ve düzeltme: SK, AİÇ. Danışmanlık: SK

Kaynaklar

1. Simons FE. Emergency treatment of anaphylaxis. *BMJ* 2008;336:1141. doi:10.1136/bmj.39547.452153.80
2. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy and Clinical Immunology* 2014; 134: 1318-28.
3. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1442-2.
4. Patel TK, Patel PB, Barvaliya MJ, Tripathi CB. Drug-induced anaphylactic reactions in Indian population: A systematic review. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18: 796-806.
5. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 414-20.
6. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F, et al. Drug Hypersensitivity reactions: response patterns, Drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 363-71.
7. De Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Pediatric anaphylaxis: A 5 year retrospective review. *Allergy* 2008;63(8):1071-6.
8. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its Use in Anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2010-Volume 1- Issue 4- p354-361, doi: 10.1097/ACI. 0b013e-32833bc670
9. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: The Kounis syndrome. *Clin Ther* 2013; 35:563.
10. Civelek E, Erkoçoğlu M, Akan A, Özcan C, Kaya A, Vezir E, et al. The Etiology and Clinical Features of Anaphylaxis in a developing country: A nation wide survey in Turkey. *AsianPac J Allergy Immunol* 2017; 35: 212-9.
11. Gelincik A, Demirtürk M, Yılmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Çolakoğlu B, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 96-100.
12. Blanca-Lopez N, Andreu I, Jean MJT. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11: 285-91.
13. Demir S, Gelincik A, Akdeniz N, Aktas-Cetin E, Olgac M, Unal D, et al. Usefulness of in vivo and in vitro diagnostic tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to quinolones and in the evaluation of cross reactivity: a comprehensive study including the latest quinolone gemifloxacin. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 347-59.
14. Top, Mandell L, Patou G, et. al. Yeni bir solunum florokinolonu, oral gemifloksasin: *Int J Antimicrob Ajanları* 2004; 23:421
15. Karakuş A, Akçay A. B, Çelik M. M, Arıca S, Taşın V, Çalışkan K. Acute Atrial Fibrillation and Anaphylaxis due to Bee Sting: Case Report". *Journal of Emergency Medicine Case Reports* 5 (2014): 13-16.
16. Ray WA, Murray KT, Salon K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366:1881

High-Grade Serous Carcinoma Arising in Postmenopausal Ovarian Endometrioma: A Rare Case

Postmenopozal Ovarian Endometrioma Kaynaklı Yüksek Dereceli Over Seröz Karsinomu: Nadir Bir Olgu

Esra Keles¹, Canan Kabaca¹, Burak Giray²

¹ University of Health Sciences Turkey, Zeynep Kamil Training and Research Hospital, Department of Gynecologic Oncology, Istanbul, Turkey

² Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, Koc University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Esra Keles

Zeynep Kamil Mahallesi, Dr. Burhanettin Ustunel Sokağı No:10, 34668 Uskudar, Istanbul, Turkey.

T: +90 531 667 45 92 E-mail : dresrakeles@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.12.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 18.08.2022

Orcid :

Esra Keles <https://orcid.org/0000-0001-8099-8883>

Canan Kabaca <https://orcid.org/0000-0002-7069-279X>

Burak Giray <https://orcid.org/0000-0002-3832-6634>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):577-580) DOI: 10.31832/smj.1035398

Öz

Postmenopozal ovarian endometriomadan kaynaklanan yüksek dereceli seröz over kanseri vakasını sunmayı amaçladık. 64 yaş kadın hasta pelvik ağrı ve vajinal akıntı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Ultrason görüntülemesinde endometrial kalınlaşma ve sol adneksial alanda 37*23 mm kistik kitle saptandı. Operasyon sırasında solid pelvik kitlenin cul-de-sac yerleşimli ve rektum ile sol overi infiltrate ettiği görüldü. Frozen incelemede rektosigmoid kolon ile uterus kökeni belirsiz adenokarsinoma ait morfolojik bulgular saptandı. Nihai patoloji sonucu iki mikroskopik odakta ovarian endometriomadan kaynaklı yüksek dereceli ovarian seröz kanser olarak geldi. Endometriomadan kaynaklanan epitelyal seröz over kanseri az görülen bir durumdur. Artmış tümör belirteçleri ile birlikte bulunan postmenopozal endometrioma ile karşılaşıldığında olası over kanserine malign dönüşüm olabileceği dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Endometrioma; over kanseri; postmenopozal; adneksiyal kitle.

Abstract

Epithelial ovarian serous cancer arising in endometrioma is an uncommon phenomenon. Here, we present a case of postmenopausal ovarian high-grade serous carcinoma associated with ovarian endometrioma. A 64-year-old woman attended the clinic with pelvic pain and persistent vaginal discharge. Ultrasonography revealed an endometrial thickness and 37*23 mm left cystic adnexal mass. During the operation, solid pelvic mass grossly located in the cul-de-sac infiltrating rectum and left ovarian cysts were observed. An intraoperative frozen section was performed with an interpretation of adenocarcinoma with an undetermined-site of the origin in the uterus and rectosigmoid colon. Final pathology revealed a high-grade ovarian serous carcinoma arising in ovarian endometrioma from two microscopic foci. In sum, when we encounter postmenopausal endometrioma with increased biomarkers, it is crucial to consider the possibility of malignant transformation to ovarian cancer.

Keywords Endometrioma; ovarian cancer; postmenopausal; adnexal mass

INTRODUCTION

Endometriosis is a common gynecologic disorder that affects 3-15% of premenopausal women and 3-5% of postmenopausal women.¹ Although endometriosis is considered as a benign disease, the incidence of the transformation to ovarian neoplasm is uncertain. Most epidemiological studies have consistently shown that endometriosis is associated with an increased risk of endometrioid and clear cell ovarian carcinoma compared to serous carcinoma.² Herein, we presented a case of unexpected ovarian serous carcinoma arising in endometrioma.

CASE REPORT

A 64-year-old, gravida 2 para 2 woman was referred to our clinic with a complaint of pelvic pain and persistent discharge. She had hypertension, migraine, goiter, and congestive heart failure. The patient had experienced menarche and menopause at the ages of 14 and 51 years. She did neither smoke nor receive hormone replacement treatment. Written and verbal informed consent was obtained from the patient.

Ultrasonography revealed an endometrial thickness and 37*23 mm left cystic adnexal mass. The patient's Pap smear resulted in a papillary structure paved with malignant epithelium. Human papillomavirus (HPV) status was negative. An endocervical curettage and endometrial biopsy were consistent with chronic cervicitis and an inactive endometrium comprising suspected malignant papillary structures. She had elevated serum levels of cancer antigen (CA) 125 level of 81 U/mL (<35), CA19-9 level of 133.6 U/mL (<37), and CA 15-3 level of 87 U/mL (<30). Colonoscopy and thorax X-ray were normal. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 40*33 mm malign solid mass with irregular borders in the region of the cervix extending through the rectum, infiltrating the anterior wall of the rectum. The lymphadenopathies with a diameter of 1 cm were present around the lesion. There was no marked infiltration in the inferior part of the ureter. A 29*26 mm left adnexal cyst with proteinaceous content was reported.

During the operation, solid pelvic mass grossly located in the cul-de-sac infiltrating rectum and left ovarian cysts were observed (Fig 1). The excised left ovarian intraoperative frozen section resulted in benign. Next, a hysterectomy was performed. The frozen section of the uterus revealed adenocarcinoma with an undetermined primary focus. According to the pathology results and mass infiltrating the rectum, total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic lymphadenectomy, rectosigmoid resection, and anastomosis were carried out during surgery.

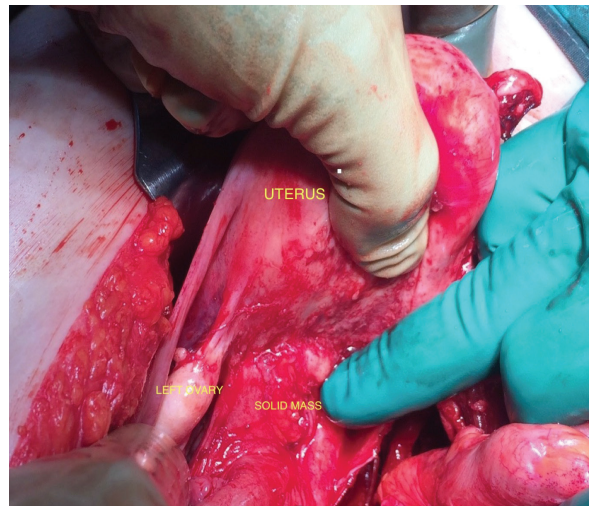


Fig 1. Pelvic mass located in the cul-de-sac.

The final histopathologic examination revealed the diagnosis of high-grade ovarian serous carcinoma arising in ovarian endometrioma from two microscopic foci. The patient was offered chemotherapy postoperatively. She received six cycles of paclitaxel and carboplatin and were followed up for one year with no recurrence of the disease.

DISCUSSION

Malignant transformation of endometrioma is very rare. Malignant transformation of endometriosis first described by Sampson in 1925, pointed at 1% of cases.³ Several studies indicated that endometriosis was related to the increased risk of endometrioid and clear cell carcinomas, a lower risk of serous adenocarcinoma, and no association with

mucinous carcinoma.^{2,4} However, divergent results have also been reported by other authors. We present a rarely seen case of high-grade serous carcinoma that originates from millimetric foci of ovarian endometrioma.

In contrast to most studies, patients with endometriosis-associated epithelial ovarian cancer (EAOC) were frequently diagnosed at premenopausal age. The patient diagnosed during the postmenopausal period have rarely been reported.⁵⁻⁷

Consistent with the literature, there is conclusive evidence to support that endometrioma coexisting ovarian cancer are frequently diagnosed at an early stage and a lower grade of disease compared to non-EAOC, so as presented case diagnosed at Stage II.⁵

Regarding non-EAOC, the sites of extra-ovarian cancers associated with endometriosis have been reported such as; bowel (particularly rectum and colon) rectovaginal septum, vagina, bladder, parametrium and other pelvic ligaments, and cervix.⁸ In this present case, pelvic mass is located extraordinarily at the Douglas pouch.

In conclusion, we presented a rare case of millimetric focus of high-grade ovarian serous carcinoma arising in ovarian endometrioma in the postmenopausal period. When we encounter postmenopausal endometrioma with increased biomarkers and a pelvic mass, it is important to consider the possibility of malignant transformation to ovarian cancer.

Acknowledgment

Declaration of patient consent

The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms. In the form, the patient has given her consent for her images and other clinical information to be reported in the Journal. The patient understands that her name and initials will not be published, and due efforts will be made to conceal her identity, but anonymity cannot

be guaranteed.

Acknowledgments

None.

Conflict of interest

The patients declare no conflict of interest.

Author Contributions

All of the authors declare that they have all participated in the design, execution and analysis of the paper, that they have approved the final version.

Kaynaklar

1. Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, Balint O, Pirtea P, Dorin G, et al. Endometriosis in Menopause-Renewed Attention on a Controversial Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):134.
2. Samartzis EP, Labidi-Galy SI, Moschetta M, Uccello M, Kalaitzopoulos DR, Perez-Fidalgo JA, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: insights into pathogenesis, diagnostics, and therapeutic targets-a narrative review. *Ann Transl Med*. 2020;8(24):1712.
3. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925;10:1-72.
4. Murakami K, Kotani Y, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: The Origin and Targeted Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1676.
5. Li Q, Sun Y, Zhang X, Wang L, Wu W, Wu M, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer is a single entity with distinct clinicopathological characteristics. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(7):1029-1034.
6. Torng PL. Clinical implication for endometriosis associated with ovarian cancer. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2017;6(4):152-156.
7. Thomsen LH, Schnack TH, Buchardi K, Hummelshoj L, Missmer SA, et al. Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):761-778.
8. Chen M, Zhang Y, Xu M, Liu D, Yang Y, Yao S. Primary high-grade serous cancer arising from uterosacral ligament endometriosis: two case reports. *J Int Med Res*. 2022;50(7):3000605221109373.

Acil Serviste Psödoanevrizma Yönetimi: Olgu Sunumu

Pseudoaneurysm Management In The Emergency Department: A Case Report

Nuray Aslan¹, Gürkan Danışan², Veli Emre Türkmen¹, Şebnem Kılıç¹,
Necip Gökhan Güner¹, Yusuf Yürümez³

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nuray Aslan

T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Şirinevler, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı/Sakarya/TÜRKİYE

T: +90 531 667 45 92

E-mail : dresrakeles@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.02.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 16.08.2022

Orcid :

Nuray Aslan <https://orcid.org/0000-0001-8059-4862>

Gürkan Danışan <https://orcid.org/0000-0003-2052-0006>

Veli Emre Türkmen <https://orcid.org/0000-0003-2314-2389>

Şebnem Kılıç <https://orcid.org/0000-0002-1569-7301>

Necip Gökhan Güner <https://orcid.org/0000-0001-5052-9242>

Yusuf Yürümez <https://orcid.org/0000-0003-3917-9434>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):581-585) DOI: 10.31832/smj.1079163

Öz

Göğüs ağrısı, acil servise başvuru nedenleri arasında en önde gelen şikayetler arasında olup, ölümcül nedenlerden basit kas ağrısına kadar değişen geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahiptir. Bu sebeple tanılacak yaklaşım her ne kadar ayrıntılı fizik muayene ve tıbbi öykü dahil olmak üzere yapılan kapsamlı bir klinik değerlendirmeye dayansa da, kimi zaman tanı koymak son derece zordur. Göğüs ağrısının nadir nedenlerinden biri de arteriyel devamlılığın travmaya bağlı kaybolması nedeni ile ortaya çıkan pseudoanevrizmalardır. Ancak pseudoanevrizmaların görülme sıklığı, tanı ve tedavideki güncel teknolojik gelişmelere paralel olarak artmaktadır. Bu yazımızda göğüs ağrısının nadir nedenlerinden birisi olan pseudoanevrizma olgusunu literatür eşliğinde gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Anahtar
Kelimeler

Acil servis; göğüs ağrısı; pseudoanevrizma

Abstract

Chest pain is among the leading complaints among the reasons for applying to the emergency department and has a wide range of differential diagnoses ranging from fatal causes to simple muscle pain. Therefore, although the diagnostic approach relies on a comprehensive clinical evaluation, including a detailed physical examination and medical history, it is sometimes extremely difficult to diagnose. One of the rare causes of chest pain is pseudoaneurysms caused by loss of arterial continuity due to trauma. However, the incidence of pseudoaneurysms is increasing in parallel with the current technological developments in diagnosis and treatment. In this article, we aimed to review the case of pseudoaneurysm, which is one of the rare causes of chest pain, in the light of the literature.

Keywords

Emergency department; chest pain; pseudoaneurysm

GİRİŞ

Göğüs ağrısı, acil servis başvuru nedenleri arasında en önde gelen şikayetler arasındadır ve akut miyokard infarktüsünden miyaljiye kadar uzanan çok geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahiptir.¹ Göğüs ağrısına tanısız yaklaşım her ne kadar ayrıntılı fizik muayene ve tıbbi öyküde dahil olmak üzere yapılan kapsamlı bir klinik değerlendirmeye dayansa da, kimi zaman tanı koymak zordur.²

Pseudoanevrizmalar; arteriyel devamlılığın travmaya bağlı kaybolması nedeni ile ortaya çıkan, göğüs ağrısının nadir nedenleri arasında yer alan bir durumdur.³ Pseudoanevrizmaların görülme sıklığı %0.05-0.2 arasında değişmektedir, özellikle tanı ve tedavi amacıyla yapılan girişimlerde görülme sıklığı %5,5'e kadar çıkabilmektedir ve en sık femoral arterde görülmektedir.^{3,4} İleri yaş, fibrinolitik tedavi, kadın cinsiyet, antikoagülasyon uygulanması, kateter boyutu, diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon, periferik vaskülopati, kronik böbrek yetmezliğinin varlığı, obezite, daha önce perkütan girişim geçirme öyküsü ve uzamış prosedür predispozan faktörlerdir.⁴

Tanı amacıyla renkli Doppler Ultrasonografi (RDUSG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.⁴

Bu yazıda göğüs ağrısı yönetiminde nadir nedenlerden birisi olarak kabul edilen bir pseudoanevrizma olgusunun acil serviste tanı ve tedavi süreçlerini literatür eşliğinde gözden geçirmek amaçlanmıştır.

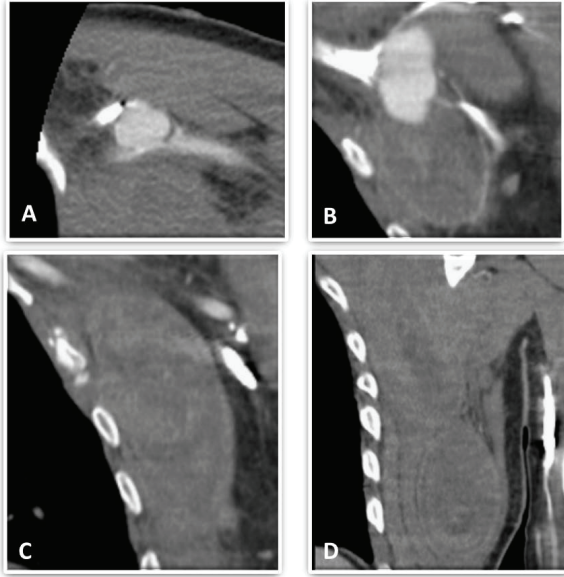
OLGU SUNUMU

Kırk altı yaşında erkek hasta göğsünün sol tarafında 1-2 saat önce başlayan ve sol koluna doğru yayılan ağrı şikayeti ile acil servise ayaktan başvurdu. Anamnez hastanın kendisinden alındı. Ağrının baskı tarzında olduğu ve giderek arttığı öğrenildi. Hikâyesinde hastanın yaklaşık iki hafta önce düşmemek için elleri ile tutunmak sureti ile yaklaşık üç metre yükseklikteki tır kasasına asılı kaldığı ve sonrasında ayakları üzerine atladığı öğrenildi. Hastanın özgeç-

mişinden Diabetes Mellitus nedeni ile oral antidiyabetik ve koroner arter hastalığı nedeni ile de asetilsalisilik asit kullandığını öğrendik. Hastanın genel durumu iyi, şuuru açık, koopere ve oryente idi. Vital bulguları; Kan basıncı: 120/80 mmHg, Nabız: 77/dk, Solunum sayısı: 18/dk, Ateş: 36.6°C, ve oksijen saturasyonu: %98 idi. Olgunun elektrokardiyografisinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Fizik muayenesinde göğüs sol anteriorunda, midklavikular hattın solunda, yaklaşık 2. kot hizasından başlayan ve boyutu giderek artarak 7. kota kadar uzanan, lateralde ise arka koltuk altı çizgisine kadar devam eden, palpasyonda yumuşak karakterde, pulsatil olmayan ve sınırları tam olarak belirlenemeyen bir kitle tespit edildi (Resim 1). Nabızlar dahil diğer sistem muayeneleri doğaldı. Fizik muayenede tespit edilen kitleye yönelik olarak istenen Bilgisayarlı Toraks Tomografisinde ve anjiyografisinde sol aksiller arter düzeyinde anteriora doğru uzanmış 31×22×19 mm boyutunda pseudoanevrizma görüldü ve etrafında sol aksillada 22×11×5 cm boyutlarında hematoma izlendi (Resim 2).



Resim 1- Göğüsün sol anteriorunda, palpasyonda yumuşak karakterde, pulsatil olmayan ve sınırları tam olarak belirlenemeyen bir kitle



Resim 2- A: Aksiyal kesitte pseudoanevrizma; B: Koronal kesitte pseudoanevrizma ve çevre doku hematoma; D ve E: Koronal kesitlerde çevre doku hematoma

Girişimsel radyoloji bölümünden istenilen konsültasyon sonrası femoral arterden retrograd girilerek USG eşliğinde pseudoanevrizma lümenine trombin enjeksiyonu yapılan hasta, 12 saatlik vital bulgu ve hemogram takibi sonrası komplikasyon gözlenmemesi üzerine poliklinik önerisi ile acil servisten taburcu edildi.

TARTIŞMA

Psödoanevrizma; genellikle vasküler travmaya ikincil olarak arter duvarındaki devamlılığın kaybolması ve kanın damar dışına çıkması sonucu oluşan pulsatil kitledir.³ Psödoanevrizmanın diğer etiyolojik nedenleri arasında enfeksiyonlar, uyuşturucu bağımlılığı, tanı ve tedavi amacıyla yapılan girişimsel yaklaşımlar bulunmaktadır.³ Bizim olgumuzda gözlenen psödoanevrizmanın nedeni travma idi. Psödoanevrizmalar gerek ortopedik gerekse de iyatrojenik travmalar nedeni ile en sık alt ekstremitte arterlerinde görülmektedir.⁵ Alt ekstremitede görülen anevrizmalar sıklık sırasına göre femoral, popliteal ve tibial anevrizmalar olarak sıralanabilir. Femoral arter anevrizmaları tüm periferik arter anevrizmalarının %56'sından sorumludur.⁶

Üst ekstremitede görülen anevrizmalar ise sıklık sırasına göre subklavian arter, aksiller arter ve brakial arter olarak sıralanmaktadır.⁵ Bizim olgumuzda, pseudoanevrizmanın aksiller arterde olması, damarın anatomik pozisyonu nedeniyle travmaya yatkın olması ile ilişkilendirildi.⁷

Pseudoanevrizmada klinik, lokalizasyon ve boyuta bağlı olarak değişiklik gösterebilir. En sık görülen bulgular; ağrı, şişlik, morarma ve doku içine kanamadır. Fizik muayenede pulsatil şişlik palpe edilebilir, lezyon üzerinin oskültasyonunda üfürüm duyulabilir.⁵ Bizim olgumuz ağrı şikayeti ile acil servise başvurmuş idi. Muayenede şişlik palpe edilmiş olup, pulsasyon ve üfürüm saptanmadı.

Psödoanevrizma tanısını koymak için çeşitli görüntüleme yöntemlerini kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden biri olan kateter anjiyografi, periferik vasküler yapıları görüntülemeye altın standart olmasına rağmen, günümüzde BT Anjiyografi %95.1 duyarlılık ve %98.7 özgüllük oranıyla ilk basamak görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.⁸ Konvansiyonel anjiyografi ile karşılaştırıldığında, BT Anjiyografi daha az invaziv, kolay ulaşılabilir ve ucuzdur. Konvansiyonel anjiyografiden farklı olarak tanı anında eş zamanlı perkütan girişim yapılamamasıdır.⁹ Yine tanı amacıyla kullanılacak bir diğer görüntüleme yöntemi de %94 duyarlılık ve %97 özgüllüğe sahip olan dupleks sonografidir.¹⁰ Dupleks Sonografi arter duvarındaki kusura, çevre yumuşak dokuyu ve psödoanevrizma kesesini gösteren hızlı, noninvaziv bir tanı yöntemidir.⁹ Ayrıca psödoanevrizma tedavisi için kompresyona veya perkütan trombin enjeksiyonuna da izin verir.¹¹ Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), kontrast maddenin kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilen; ancak, zaman alıcı olması nedeni ile pratik olamayan bir görüntüleme yöntemidir.¹² Dijital çıkarma anjiyografisi (DSA), yüksek çözünürlüğü ve tedavi planlamasına yardımcı olan bir vasküler yatağın hemodinamiklerini değerlendirme yeteneği sunan fakat invaziv bir test olduğu için özellikle endovasküler tedavi planlanan hastalar için kullanılacak altın standart bir yöntemdir.¹³

Küçük boyutlardaki psödoanevrizmalar çoğu zaman spontan bir şekilde iyileşebilirken zamanla büyük boyutlara da ulaşabilir; büyük boyuta ulaşanlar tedavi edilmezlerse rüptür ve kanama gibi ciddi komplikasyonlar nedeniyle ölüme sebep olabilirler.¹⁰ Minimal invaziv tekniklerinin gelişmesi nedeniyle pseudoanevrizmalarda cerrahi tekniklerin kullanımı son birkaç yılda önemli ölçüde azalmakla birlikte, büyük veya enfekte psödoanevrizmalarda açık cerrahi halen kullanılan bir yöntemdir. Bunun dışında özellikle ekstremite pseudoanevrizmalarında; azalmış kan kaybı, hastaneye yatış ve komplikasyon oranları nedeni ile girişimsel radyolojik teknikler tedavide tercih edilmektedir.¹⁰ Hasta yaşı ve anevrizma büyüklüğü göz önüne alınarak USG eşliğinde kompresyon, trombin, yapıştırıcı veya kollajen enjeksiyonu, coil embolizasyonu ve stent-greft implantasyonu gibi seçeneklerde tedavide kullanılabilir.¹⁴ Bizim olgumuzda da girişimsel radyoloji tarafından sağ femoral artere retrograd girilerek eş zamanlı USG eşliğinde psödoanevrizma lümenine trombin enjeksiyonu yapılmıştır.

SONUÇ

Pseudoanevrizmalar acil serviste sık karşılaşılan durumlar arasında yer almaz. Ancak gerek tanısal süreçler gerekse de tedavi açısından acil serviste yönetilebilir durumlar arasında yer aldığından dolayı acil tıp uzmanlık eğitiminde gündemde tutulması gereken konular arasında yer almaktadır.

Etik Komite Onayı

Çalışmamız olgu sunumu olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir. Hastaya bilgilendirilmiş gönüllü olur/ onam formu imzalatılmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları

Fikir – NA-ŞK; Denetleme-YY, NGG, GD; Veri toplanması ve/ veya işlemesi-NA, VET, NGG- Yazıyı yazan – NA, YY

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Finansal Destek

Yok

Kaynaklar

1. Grandhi GR, Batlle JC, Maroules CD, Janowitz W, Peña CS, Ziffer JA, et al. Combined stress myocardial CT perfusion and coronary CT angiography as a feasible strategy among patients presenting with acute chest pain to the emergency department. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Mar-Apr 2021;15(2):129-136. doi: 10.1016/j.jcct.2020.06.195.
2. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al. Chest Pain in the Emergency Room: A Multicenter Validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol.* 2010 Sep;9(3):164-9. doi: 10.1097/HPC.0b013e3181ec36d8.
3. Sönmez S. Arteriyel Psödoanevrizmalar; Literatür Taraması. *Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi.* 2019 Apr 30;2(1):11-6.
4. Kaygin MA, Dağ Ö, Şenocak M, Limandal HK, Arslan Ü, Kıymaz A, et al. Girişimsel Vas-küler Hasara Bağlı Yalancı Anevrizmalar Ve Cerrahi Tedavisi. *Kocaeli Tıp Dergisi.* 2012; 1(2): 12-16.
5. Devendra A, Nishith PG, Velmurugesan P, Venkatramani H, Dheenadhayalan J, Rajasekaran S. Surgical management of peripheral artery pseudoaneurysm following orthopedic trauma: a report of 14 cases. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022 Feb;48(1):637-645. doi: 10.1007/s00068-020-01546-3.
6. Uysal A. , Burma O. Periferik Arter Anevrizmaları (Fırat Deneyimi). *Fırat Tıp Dergisi.* 2007; 12(1): 9-12.
7. Setiawati R, Varidha VU, Guglielmi G, Del Grande F. A Rare Case of Neglected Rupture of Right Axillary Artery Pseudoaneurysm Mimicking a Soft Tissue Tumor. *Case Rep Oncol.* 2020 Sep 18;13(3):1082-1090. doi: 10.1159/000509769.
8. Partridge KA, Anderson SD. Sonographic Detection of Pseudoaneurysm From Ankle Sprain Injury. *Journal of Diagnostic Medical Sonography.* 2019 Jul 1;35(4):335-40. <https://doi.org/10.1177/8756479318825155>
9. Walkoff L, Nagpal P, Khandelwal A. Imaging primer for CT angiography in peripheral vascular trauma. *Emerg Radiol.* 2021 Feb 1;28(1):143-52.
10. Bansal A, Gorsi U, Farook S, Savlania A, Sandhu MS. Interventional radiology management of extremity pseudoaneurysms: a pictorial essay. *Emerg Radiol.* 2021 Oct 1;28(5):1029-39.
11. Randimbirina ZL, Rajaobelison T, Ratsimariso N, Rakotorahalahy RNAL, Randrianandrianina HF, Ahmad A, et al. Management of Post-traumatic Peripheral Arterial Pseudoaneurysm in Antananarivo. *European Journal of Clinical Medicine.* 2021 Jul 14;2(3):134-8.
12. Sueyoshi E, Sakamoto I, Nakashima K, Minami K, Hayashi K. Visceral and Peripheral Arterial Pseudoaneurysms. *American Journal of Roentgenology.* 2005;185: 741-749.
13. Saroğlu: Yalancı anevrizmada girişimsel tedavi seçenekleri... - Google Akademik [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Interventional%20treatment%20options%20in%20pseudoaneurysms%3A%20different%20techniques%20in%20different%20localizations&journal=Polish%20J%20Radiol&volume=84&pages=e319-e327&publication_year=2019&author=Sarioglu%2C&author=Capar%2CA&author=Belet%2C
14. Yasim A, Eroğlu E. Periferik psödoanevrizmaların tedavisinde endovasküler stent greft uygulamaları: Bir kalp ve damar cerrahisi merkezinin altı yıllık sonuçları. *Damar Cerrahi Dergisi.* 2017;26(2):45-9.

Tüberkülozda Ülkemiz Verilerine Güncel Bir Bakış

An Up-To-Date Overview of Our Country's Data on Tuberculosis

Ahmet Aktaş, Yaşar Nakipoğlu, Dilek Şatana

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ahmet Aktaş

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

T: +90 532 727 84 36 E-mail: ahmet.aktas@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 28.02.2022 Kabul Tarihi / Accepted : 15.08.2022

Orcid:

Ahmet Aktaş <https://orcid.org/0000-0003-3243-6338>

Yaşar Nakipoğlu <https://orcid.org/0000-0001-7979-7291>

Dilek Şatana <https://orcid.org/0000-0002-8827-1504>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):586-595) DOI: 10.31832/smj.1078274

Öz

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks tarafından oluşturulan granülomatöz enfeksiyondür. Tüberküloz basili, dünya genelinde çok fazla kişide görülür ancak enfeksiyon oluşturma potansiyeli düşüktür. Enfeksiyon en sık az gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte, gelişmiş ülkelerde kentleşmenin yükselmesi ile toplu yaşam alanlarının ve buralarda zaman geçiren birey sayısındaki artışlar nedeni ile vakalar artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tüberkülozu bitirme politikası gereğince olgu sayıları yakından kontrol edilmektedir. Dünya genelinde erişkin erkeklerde daha fazla oranda görülmektedir. HIV pozitif bireylerin tüberküloza olan hassasiyetleri bilinirken 2019 yılı içinde ortaya çıkan yeni tip *Coronavirus*, tüberküloz kaynaklı ölüm vakalarında artışa neden olmuştur. Vaka sayılarındaki artış ilaç tedavisi alan birey sayısının artmasına ve hastaların medikal takiplerinde aksaklıklar olmasına neden olmaktadır. İlaç kullanımının bırakılması en sık ilaç direncine sebep olan etkidir. Tüberküloz geçmişte olduğu gibi günümüzde de küresel halk sağlığı problemlerinin ilk sıralarında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar ve alınan önlemler ile birlikte vaka sayılarında azalma trendi devam etmektedir. Bu azalışın sürekliliği için çalışmalar titizlikle devam etmelidir.

Anahtar kelimeler

Tüberküloz; HIV; Isoniyazid; Mikobakteri

Abstract

Tuberculosis is a granulomatous infection that usually affects the lungs, caused by the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Although many people around the world have encountered tuberculosis bacillus their potential for infection is low. Although the infection is most common in underdeveloped countries, the cases are increasing with the increase in urbanization in developed countries and the increase in the number of individuals spending time in communal living spaces. By the policy of the World Health Organization to end tuberculosis, the number of cases is closely controlled. It is common in adult males worldwide. While the sensitivity of HIV-positive individuals to tuberculosis is known, the new type of Coronavirus that emerged in 2019 caused an increase in tuberculosis-related deaths. The increase in the number of cases causes an increase in the number of individuals receiving drug treatment and disruptions in the medical follow-up of the patients. Cessation of drug use is the most common cause of drug resistance. Today, tuberculosis is at the top of the global public health problems as it was in the past. The trend of decrease in the number of cases will continue along with an increase in studies on prevention methods. Therefore, to keep this decrease, studies should continue meticulously.

Keywords

Tuberculosis; HIV; Isoniazid; Mycobacteria

GİRİŞ

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) kompleksinin akciğerlerde neden olduğu granülatöz tipte enfeksiyondur. Bu kompleks üyeleri hücre duvarlarında yer alan mikolik asit nedeniyle aside dirençli şekilde boyanan, sporsuz, hareketsiz, aerobik, yavaş üreme gösteren, hücre içi basillerdir.¹ *M.tuberculosis* kompleksini üyeleri *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii* ve *M. caprae* olarak sıralanabilir. Son yapılan tüm genom dizileme çalışmaları ile *M. orygis* ve *M.mungi*'de bu komplekse dahil edilmiştir.^{2,3}

1890 yılında Robert Koch tarafından keşfinden başlayarak tüberküloz basili fizyolojisi ve patolojisi üzerine birçok çalışma yapıldı.⁴ 1934'te Wells, damlacık çekirdekleri için düşme ve buharlaşma sürelerini tanımladı.⁵ Riley, 1961'de havadaki bakterilerin akciğerde birikmesini⁶ ve 1962'de *M. tuberculosis*'in bir tüberküloz koğuşunda yayılmasını tanımladı.^{7,8} Chapman, 1964'te, tüberkülozdan etkilenen evlerde tüberküloz bulaşmasıyla ilişkili sosyal ve diğer faktörleri tanımladı.⁹

Tüberküloz basili çoğunlukla akciğerleri etkilemektedir.¹⁰ Tüberküloz, enfekte bireyin ürettiği partiküllerin alınması, bu partiküllerin alveolar boşluğa erişmesi, immün sistem hücrelerinden kaçarak hayatta kalan basillerin enfeksiyon oluşturması ve potansiyel partikül saçma basamaklarından oluşmaktadır.¹¹

Tüberküloz, yetişkinler arasında gözlemlenen bulaşıcı hastalıklar arasında önde gelen nedenlerden olsa da son 25 yıldır uluslararası anlamda ciddi halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir.¹² Dünya genelinde her üç kişide bakteri bulunmasına rağmen sadece % 10'luk kesimde enfeksiyon geliştirmekte ve enfeksiyon gelişen hastaların yaklaşık %45'i tedavi edilmezse hayatını kaybetmektedir.¹³⁻¹⁵ 2019 yılı verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 10 milyon kişinin tüberküloz enfeksiyonuna maruz kaldığı hesaplanmaktadır. Tüberküloz vakaları en yüksek oranda Güney-Doğu Asya Bölgesi'nden (%44) ve en düşük ise

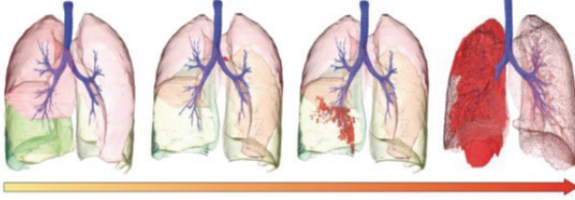
Avrupa Bölgesi'nden (%2.6) bildirilmiştir.¹⁶ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan raporlarda, 18 ülke yüksek vaka oranları ve tüberkülozun endemik olması nedeniyle (Ermenistan, Azerbaycan, Belarus, Bulgaristan, Estonya, Gürcistan, Kazakistan, Kırgızistan, Letonya, Litvanya, Moldova, Romanya, Rusya, Tacikistan, Türkmenistan, Ukrayna, Özbekistan ve Türkiye) öncelikli ülkeler olarak ilan edilmiş ve bu ülke verilerini daha dikkatli şekilde takip edildiği belirtilmiştir.^{13,16} Bu ülkelerin ortak noktaları, yüksek vaka görülme oranı ve enfeksiyonun endemik olmasıdır.

Halk sağlığı sorunu olarak görülmesi milyonlarca kişinin sağlığını koruma adına fayda gösterse de hastalığın eradike edilmesi mümkün olmamıştır. Patojenin kullanılan antibiyotiklere karşı direnç kazanması ve tedavileri yarıda bırakılması tedavi başarısızlığının ana kaynaklarını oluşturmaktadır. Bu patojenin tedavisi için büyük hırs ve uluslararası anlamda radikal önlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Geliştirilen yeni tedavi seçenekleri, erken teşhis teknikleri ve bu tekniklerin geniş popülasyonlara uygulanabilmesi ile birlikte hastalık görülme sıklığının azalmaya başladığı gözlenebilecektir.¹⁷

Tüberküloz Patofizyolojisi

Enfeksiyon, basillerin damlacıklar ile alınması ve alveollere yerleşmesi ile başlar. Fare modellemeleri üzerinde yapılan çalışmalarda çok düşük miktarda basilin alınması enfeksiyon için yeterli olduğu gösterilmiştir.^{16,18} Basillerin yayılmasında aile içi yaşam ve toplu yaşam alanları pozitif olarak katkı sağlamaktadır. Bakteri çoğunlukla akciğerleri etkilese de vücutta tüm doku tiplerinde kolonizasyon ve enfeksiyon oluşturabilmektedir.¹⁰ Basilin enfeksiyon oluşturma kapasitesi sahip olduğu özgün özellikler sayesinde Makrofajlar tarafından elimine edilmesini önlemeye yardımcı mikolik asit içeren duvarı, kord faktörü, oksidatif yanıtı indirgemeye yardımcı katalaz peroksidaz enzimi ve sitokin indüksiyonunda rol alarak oksidatif strese direnci sağlayan lipoarabinomannan patogeneizde önemli rol oynamaktadır.^{19,20}

Basil, alveolar boşluklara ulaştığında enfeksiyon oluşturma eğilimine girer (Şekil 1). Basile karşı konak savunmasında ilk direnç doğal bağışıklık hücreleri tarafından gösterilir. Hücre içi yaşama yeteneğine sahip olan bakteri makrofajlar içinde farklı dokulara ve yerlere taşınabilir.²¹ Akciğerlerde nötrofil, monosit ve alveolar makrofajlardan oluşan granülom odakları (Ghon odakları) oluşur. Bu odaklar sürekli olarak bağışıklık sistem hücrelerini çeken sitokinleri üreterek bu odakların büyümesine neden olur. Tüberküloz enfeksiyonunda meydana gelen hasarın temel nedeni konağın kendi savunma sisteminin verdiği cevap olarak nitelenebilir.^{20,22} Ghon odakları latent enfeksiyonun ana kahramanıdır ve reaktivasyondan sorumludurlar.²³



Şekil 1. Tüberkülozda akciğer enfeksiyonunun seyri²⁴

Tüberküloz Tanı ve Tedavisi

Tüberkülozun tanısında moleküler ve klasik yöntemler kompleks halde kullanılmaktadır. Günümüzde tüberkülozun tanısı için DSÖ tarafından önerilen klinik belirtilerin yanında kültür ve mikroskopik inceleme ve imkanlar dahilinde moleküler yöntemler kullanılmaktadır.^{16,17} Moleküler yöntemler sık olarak kullanılmaya başlansa da kültür ve mikroskopik inceleme yöntemleri ile desteklenmeden tek başına tanı değerine halen sahip değildirlir.

Günümüzde ilaca duyarlı tüberküloz tedavisinde DSÖ tarafından önerilen kombinasyonlar ve dozlar kullanılmaktadır. İzonyazid, rifampisin, pirazinadim ve etambutol 2 ay boyunca kullanılır ardından 4 ay daha iki ilaç daha (genellikle izonyazid ve rifampisin) kullanılmaktadır. 2014 yılında yayımlanan veriler incelendiğinde yüksek kavitasyon ve bulaşıcılık sergileyen bir suşun tedavisinde bu sürelerin 6 aydan daha uzun olabileceği gösterilmiştir.²⁵ Duyarlı suşların tedavisinde sık kullanılan kombinasyon yüksek dozda rifampisin ve bazen flokokinolonların ek-

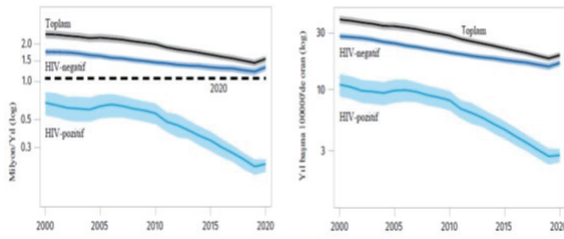
lenmesidir. Yapılan çalışmalarda yüksek dozda rifampisinin tedavi sürecini kısaltmada anlamlı etkisi olduğu gösterilse de florokinolonların tedavi süresine etkisi hakkında net bulgular elde edilememiştir.²⁶⁻³⁰ Yeni tedavi seçenekleri olarak umut vaat eden rifapentin, klofazimin, bedakuilin ve pretomanidin kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir.^{31,32} Tüberküloz tedavisi için yeni yöntemlerin geliştirilme çalışmaları sıkı şekilde devam etmektedir. Bu çalışmalar sadece tüberkülozla yaşayan insanların bakımını iyileştirmeye yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda tüberküloz patofizyolojisinde hedefe yönelik tedavilerin kombinasyonuna imkan verecektir.¹⁷

DÜNYADA TÜBERKÜLOZ

a.Covid-19 Tüberküloz İlişkisi

2019 yılında ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan Covid-19 pandemisi nedeniyle tüm dünyada sosyal izolasyonlar oluştu, insanların teması minimize hale geldi ve temizliğe ekstra özen gösterildi. Başta influenza ve tüberküloz gibi solunum yolu ile bulaşan enfeksiyonlar olmak üzere tüm enfeksiyonların görülme oranları önceki yılların verilerine göre düşüş gösterdi.³³ DSÖ tarafından 2021 yılında açıklanan Global Tüberküloz Raporunda açıklanan veriler incelendiğinde yeni tüberküloz olgularının 2017-2019 yılları arasındaki büyük artışların ardından, 2019-2020 yılları arasında 7.1 milyondan 5.8 milyona düştüğü (%18 azalma) görülmektedir. DSÖ tarafından 6 bölgeye ayrılarak incelenen verilerde en yüksek düşüşün Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifikte yaşandığı, bu iki bölgenin toplamda %84'lük bir azalma gösterdiği görülmektedir. Aksine Batı Afrika bölgesinde düşüş diğer bölgelere göre %2.5 oranında düşme oldu. Bu durum kıta genelinde yaşanan kuraklık ve suya erişim sıkıntıları ile birlikte temizliğin gereken düzeylerde yapılamaması ile açıklanabilir. Avrupa bölgesinden bildirilen yeni vaka oranları %14 olarak azalma göstermiştir. Pandeminin referans noktası olan Çin'de ise %8'lik bir azalma gözlenmektedir. Bu durum, kişiler arasında oluşan mesafelerin ve temizliğin hastalıkların kontrolünde temel taşlar olduğunu göstermektedir.¹⁶

Yeni vaka bildirimlerinde tüm bölgelerde azalmalar göz-
lense de ölüm oranlarında 2020 yılı itibariyle artışlar gö-
rölmektedir. Gerek HIV pozitif bireyler gerekse negatif bi-
reylerde ölüm oranları yukarı yönde ilerlemektedir (Şekil
2). Bu artışta bazı ülkelerin Covid-19 kaynaklı ölüm sayı-
larını az gösterme çabası ile daha önce tüberküloz geçirmiş
bireylerin ölüm sebeplerini tüberküloz olarak bildirmeleri
neden olarak gösterilebilir. Ayrıca, izolasyon tedbirlerinin
gevşetilmesi ile insanların kalabalıklar içine tekrar çok faz-
la zaman geçirmeye başlamaları da neden gösterilebilir.



Şekil 2. Tüberküloz ölüm sayısı (solda) ve ölüm oranındaki (sağda) değişimler, 2000-2020¹⁶

Covid-19'un 2019 ve 2020 yılları arasında tüberküloz bil-
dirimlerindeki küresel düşüş üzerindeki olumlu etkisinin
yanı sıra 2020 yılı için verilerin yaklaşık %71'ini gönderen
16 ülke ölüm ve tüberküloz insidansının artmasına neden
olmaktadır. 2020 yılı için hesaplanan bu artış değerinin
2021 ve sonrası için daha da kötü olacağı değerlendiril-
mektedir. 2021'de, 16 ülkenin tümünde tüberküloz ölümü-
nün 2020 yılından çok daha yüksek olacağı ve 2022 yılında
önceki yıllara nazaran daha yüksek oranda seyreceği
tahmin edilmektedir.³⁴

b. Yaş ve Cinsiyete Göre Tüberküloz

M. tuberculosis havada asılı kalan damlacıkların inhale
edilmesi ile bulaşan bir bakteri olduğu için enfekte ya da
taşıyıcı bireylerle yakın temas ve havalandırılmayan or-
tamlarda uzun süreli zaman geçirme enfeksiyonun yayıl-
masında rol oynamaktadır. Tüberküloz sürveyansında 15
yaş altı kişiler çocuk, 15 yaş ve üzerindeki kişiler ise erişkin
olarak tanımlanmaktadır.³⁵ Bu nedenle enfeksiyon sosyal
hayatta daha fazla bulunan 15 yaş üzeri erkek bireylerde

daha sık izlenmekle birlikte, ülkeler ve bölgeler arasında
yaşa ve cinsiyete özel bildirim oranlarının dağılımında bü-
yük farklılıklar vardır. Doğu Avrupa ülkelerinin bildirim
oranı genç yetişkinlerde (25-44 yaş) en yüksek olup yaşlar
ilerledikçe oranlarda azalma gözlenmektedir. Orta Asya
ülkelerinde ve Türkiye'de bildirim oranları yaşla birlikte
artmaktadır.¹³

DSÖ'ye bildirilen 15 yaş üstü vakaların %63.7'si 25-64
arası bireylere aittir. Dünya genelinde 65 yaş üstü birey-
lerdeki enfeksiyon toplam vaka sayısının %20'sinden azını
oluşturuyor olsa da, Finlandiya, Hırvatistan ve Slovenya'da
bu oran %30'ları bulmaktadır. On beş yaş altı çocuklarda
izlenen vaka oranı en yüksek olan ülkeler Bulgaristan ve
Romanya'dır. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Mer-
kezi (CDC), Amerika'da vakaların 15 yaş altı bireylerde
görülme oranını %4.7 olarak hesaplamış ve bu oran içinde
erkek çocuklarda görülme oranı daha yüksek olduğü-
rölmüştür.³⁶ Ermenistan'da erkeklerde tüberküloz görülme
oranı kadınlara göre 3 kattan daha fazla iken, İtalya tüber-
külozun erkeklere oranlar kadınlarda daha fazla görüldü-
ğü tek ülke durumundadır.

c. Hasta Orijinine Göre Tüberküloz

DSÖ'ye veri gönderen ülkelerin enfeksiyonları yerli olarak
kabul kriterleri farklılık göstermektedir. Türkiye ile birlikte
Fransa, Almanya gibi ülkeler yerli vaka kabul ettiği kişile-
rin ülke sınırı içinde doğmuş olmasını baz alırken, Belçika,
Polonya gibi ülkeler sadece vatandaşlığı baz almaktadır. Bu
bilgiler ışığında dünya genelindeki tüberküloz vakalarının
%7.9'u yabancı kökenlidir. Avrupa ülkelerinde yabancı
kökenli tüberküloz vaka oranı dünya geneli ile zıt yönde
daha fazla (%34.5) orada görülmektedir. Avrupa kıtasında
yabancı orjinli vakaların en sık görüldüğü ilk 3 ülke Malta
(%95.9), Lüksemburg (%90), Kıbrıs (%89.9) olarak sıra-
lanmaktadır.¹³ Bu durum, Avrupa kıtasının sosyo-ekono-
mik durumu daha düşük olan Asya ve Afrika ülkelerine
yakınlık ve çok fazla sayıda sığınmacı bulundurması ile
ilişkilendirilebilir. CDC verilerine göre Amerika'da yaban-
cı kökenli tüberküloz oranı yerli vakalara göre daha fazla

olduğu (2020 yılı için %71.5) ve bu vakalar içinde de Asya kökenli bireylerde (%36) daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.³⁶

d. Yeni-Tekrarlayan Tüberküloz Vakaları

DSÖ verilerinde tüberküloz tedavisi almış olan bireylerde relaps oranı Avrupa Birliği ülkelerinde %9.7, Avrupa bölgesinde olup birliğe üye olmayan ülkelerde bu oran %33.4 seviyelerindedir. Rusya, Azerbaycan ve Ukrayna gibi birlik üyesi olmayan Avrupa bölgesi ülkelerde relaps oranı %30'dan yüksektir.¹³ Tekrarların sebepleri irdelendiğinde; klinik tedavi epizotlarındaki başarısızlık, tedavi kriterlerine uymama, tedavi esnasında tekrar enfeksiyon ve etken mikroorganizmanın yanlış tanılanması olarak sıralanabilir.^{13,16}

e. HIV-Tüberküloz Birlikteliği

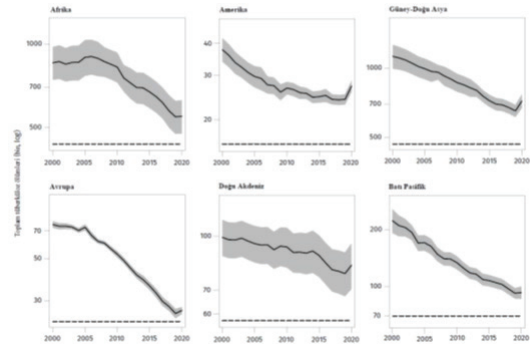
HIV pozitif bireylerde görülen tüberküloz enfeksiyonları çoğunlukla yeni enfeksiyon şeklinde görülmektedir.³⁷ HIV enfeksiyonunun tüberküloz enfeksiyonunun seyrini değiştirdiği ve aktif tüberküloz riskini önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ajanların HIV pozitif bireyler üzerinde toksik etkisi olup olmadığı ve hastalık seyri üzerindeki etkilerini net şekilde gösteren çalışmalar bulunmamakla birlikte tüberküloz ilaçlarının antiretrovirallerin etkilerini indirdikleri yönünde veriler mevcuttur.^{11,38} Ancak, kullanılan ilaçların etkileri üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir. Örneğin, rifampisin birçok ilacı metabolize eden enzimlerin fonksiyonlarını aktive edebilmektedir. Bu durum HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçların etkilerini baskılar bu süreçte rifampisin seviyesinde de azalma meydana gelir. Antiretroviral ilaçlarda yapılan doz artışı da yeni ilaçlardan olan rifabutine geçişi gerektirir.³⁹ Tedavi ajanlarının değişmesi özellikle CD4+ hücre sayısı 50'nin altında olan bireylerde ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.⁴⁰ Güney Afrika gibi HIV pozitif tüberküloz vakalarının yüksek olduğu ülkelerde sıkıntı teşkil etmektedir.⁴¹

HIV ile birlikte *M. tuberculosis* enfeksiyonu önde gelen

ölüm nedenidir. Birden fazla cinsel partnere sahip kişiler ile eşcinsel ilişkiye sahip bireylerde HIV pozitiflik oranı yüksektir. İslam inancına sahip bireylerin çoğunluk olarak yaşadığı ülkelerde HIV pozitif-tüberküloz hastaları sayısal anlamda düşük seviyelerdedir (Örn. Türkiye).¹³

DSÖ verilerine göre sahra altı Afrika'da HIV-tüberküloz birlikteliği daha yüksektir (>25 vaka/100.000). Avrupa kıtası genelinde, Avrupa Birliği'ne üye ülkelerinde en yüksek bildirim Birleşik Krallık'tan (%3, 138 vaka), birlik dışı ülkeler arasında en fazla bildirim Rusya'dan (%19.3, 15695 vaka) yapılmıştır.¹³ Ülkemizde, tüberküloz hastalarına HIV testi yapılması 2011/14 sayılı genelge ile yasal hale getirilmiştir. 2010 yılında HIV sonucu bilinen tüberküloz vakalarının oranı %3.5 iken bu oran 2018 yılı itibarı ile %71.1 (8382 vaka) 'e yükselmiştir.⁴²

Covid-19 pandemisi nedeniyle HIV pozitif bireylerde de ölüm oranının 2019 yılına nazaran 2020 yılı itibarı ile ciddi oranda artış gösterdiği ve sonraki yıllarda da bu artışın devam edeceği öngörülmektedir (Şekil 3).¹⁶



Şekil 3. DSÖ bölgesine göre TB ölümlerinin (HIV pozitif ve HIV negatif) tahmini 2000-2020¹⁶

f. İlaça Dirençli Tüberküloz

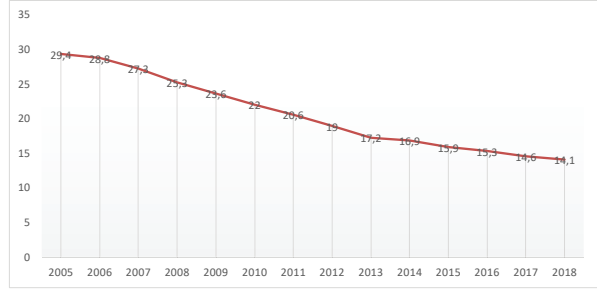
Son yıllarda tüm dünyada ilaca dirençli tüberküloz olgularında izlenen artış, halk sağlığını önemli derecede tehdit etmektedir. Özellikle tedavinin yarıda bırakılması ve tam anlamı ile tedavi protokollerine uyulmaması bakterileri direnç geliştirmesinde önemli rol oynamaktadır.⁴³ Yaygın

ilaca dirençli (YİD)- tüberküloz, birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlardan izoniyazid ve rifampisin direncine ek olarak herhangi bir florokinolona ve parenteral verilen ikinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlardan en azından birisine direnç gelişmesi durumudur.⁴⁴ Birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlardan olumlu yanıt alınamayan Çok ilaca dirençli ÇİD- tüberküloz olgularında uygulanan anti-tüberküloz tedavi, klinik izolatlardan varsa ikinci seçenek anti-tüberküloz ilaç in vitro duyarlılık test sonuçlarına, yoksa standart tedavi protokollerine göre yapılmaktadır. Bireysel anti-tüberküloz tedavinin, ideal olarak izolatın duyarlılık test sonuçlarına bakılarak yapılması önerilse de, ikinci seçenek anti-tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin sıklıkla yapılamadığı ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde her zaman standart tedavi protokollerine gereksinim duyulmaktadır.⁴⁵

Dirençli tüberküloz vakaları daha yüksek oranda Kuzeydoğu Avrupadan bildirilmektedir. 2017 yılında bildirilen laboratuvar onaylı 32266 tüberküloz vakasından 27339 (%84.7)'unda izoniyazid ve rifampisin duyarlılık testi sonuçları bildirilmiştir. En az bir izoniyazid ve rifampisin duyarlılığı ile sonuçlanan vakaların 2622'inde en az bir antibiyotiğe karşı direnç bildirilmiştir. Direnç testlerinin en fazla yapıldığı ülke Rusya olurken, İzlanda ve Karadağ en az sayıda testin bildirildiği ülkelerdir.¹⁶

Türkiye'de Tüberküloz

Ülkemizde tüberküloz hastalarına ait veriler il ve ilçelerde yer alan dispanserlerden gelen bilgiler ışığında düzenlenmekteydi. 2006 yılı itibari ile uygulanmaya başlanan Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi kapsamında veri girişlerinin yapılması ve hastaların bireysel olarak takip edilmeleri sağlanmıştır. Böylece vaka bilgileri kontrol altında tutularak olgu sayısı azalma eğilimine sokulmuş ve kişi bazlı veriler kullanılarak daha sağlam istatistikî değerlendirmeler yapılabilmektedir (Tablo 1).⁴²



Tablo 1: 2005-2018 Yılları Arası Tüberküloz İnsidansı⁴²

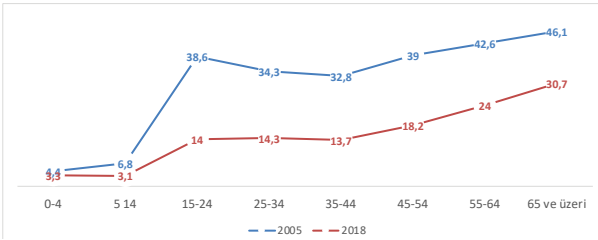
Ülkemize ait tüberküloz verileri DSÖ'ye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından bildirilmektedir. 2021 yılı DSÖ raporunda Türkiye için tüberküloz insidansının yüz binde 16, mortalite hızının ise yüz binde 0.51 olarak tahmin edildiği bildirilmiştir.¹⁶

Kentleşmenin ve sağlık kuruluşlarına erişebilen kişi sayısının artması ile daha fazla sayıda bireye testler yapılmaktadır. 2018 yılı içinde 130255 kişiye temassız muayene sayısı elde edilmişken (hasta başı oran 11.1 kişi), toplamda 31960 kişi (hasta başı oran 3.1 kişi) ilaçla koruma tedavisi altına alınmıştır.⁴² 2018 yılında toplamda 11876 tüberküloz vakası bildirilmiş olup tüberküloz insidansı bir önceki yıla göre azalarak yüz binde 14.1'e gerilemiştir. Aynı yıllar içinde olgu hızı da paralel şekilde %3.3 azalma göstererek yüz binde 14.4'e gerilemiştir. 2019 yılı içinde ise toplamda 110907 kişiye tüberküloz testi yapılmıştır.⁴²

Ülkemizde toplam tüberküloz vakalarının %57.5'si erkeklerde (6778 kişi), % 42.5'i kadınlarda (5008 kişi) görülmektedir. Erkek kadın oranı 1.4 olarak hesaplanır ki bu durum DSÖ'nün açıkladığı dünyadaki erkek/kadın oranı ile örtüşmektedir. Ülkemizdeki bu durum, ataerkil toplum anlayışı nedeniyle erkeklerin sosyal hayata daha fazla katılım göstermesi ile bağdaştırılabilir. Cinsiyetler arasındaki olgu hızı yüz binde olarak karşılaştırıldığında yine erkeklerde (16.5) kadınlara (12.3) göre daha yüksek oran görülmektedir.⁴²

Sosyal yönden daha aktif olan bireylerde *Influenza*

A, *M. tuberculosis* ve *Coronavirus* gibi solunum yolu patojenleri kaynaklı enfeksiyonlarının görülme sıklığı daha yüksektir. Özellikle toplu yaşam şartlarının hakim olduğu okul, alışveriş merkezi ve kışla gibi alanlar enfeksiyonun yayılmasına olumlu yönde katkı sağlamaktadır. Ülkemizdeki tüberküloz olgu sayılarının 15-24 yaş grubundan başlamak üzere yükselmeye başladığı ve 65 yaş üstü bireylerde en yüksek seviyeye (yüz binde 30.7) ulaştığı görülmektedir (Tablo 2).⁴²



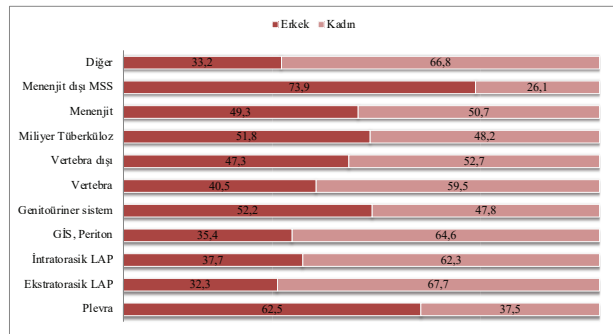
Tablo 2: Olgu Hızlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları⁴²

Gelişmiş ülkelerde yeni vaka sayılarının gelir seviyesi düşük ülkelere göre düşük olduğu tüm raporlarda izlenebilmektedir.^{16,36} Özellikle Avrupa kıtasında yerel tüberküloz vaka sayıları diğer bölgelere göre düşüktür. Kıta genelinin gelişmişlik seviyesi ve tanı/tedavi olanaklarının fazlalığı ile enfeksiyon dağılımı kontrol edilebilmektedir. Avrupa bölgesi dahilinde verileri incelenen ülkemizde de 2018 yılı içinde yurt dışı kaynaklı olarak 1278 hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların 1090'ı (%85.3) Asya bölgesi orjinli bireylerden oluşmaktadır. Son 10 yılda güney sınırlarımızda yaşanan karışıklık nedeni Suriye kökenli bireylerin ülkemize gelmeleri ile birlikte yabancı uyruklu vaka sayılarımızda artışlar dikkat çekmektedir.

Tüberküloz kompleksi üyesi basiller damlacıkların alınması ve alveollere erişmesi ile enfeksiyon gerçekleştirilirler. Basiller alveollere ulaşsa bile ancak immün sistem hücrelerinden kaçabilen basiller enfeksiyon gerçekleştirilirler. Ülkemizde tüberküloz hastalarının %60.4'ünde akciğer tutulumu, % 34.3'ünde akciğer dışı organ tutulumu, % 5.3'ünde de hem akciğer hem de akciğer tutulumu görülmektedir. Tüm oranlarda olduğu gibi erkeklerde akciğer tutulumu kadınlara göre daha yüksektir (Sırası ile %70.3,

% 46.9). Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın, akciğer dışı organ tutulma oranları ise lenf bezleri (% 28.8), plevra (% 22.6) ve intratorasik lenf bezleri (% 11) olarak sıralanmaktadır.⁴² Portekiz'de tüberküloz ve endometriyum tutulumu üzerine yapılan çalışmada 2653 örnekten 19'unun tüberküloz pozitif olduğu tespit edilmiştir.⁴⁶ Bansal tarafından Hindistan'da 5 yıllık verilerin incelendiği retrospektif çalışmada endometriyum tutulumu yapan 3 tüberküloz vakası tespit edilmiştir.⁴⁷ Jha ve Budh, genitoüriner sistem üzerinde tüberküloz etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında böbreklerin en sık (%74) tutulum gösterdiği organ olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁸ Tüberkülozun göz üzerindeki etkilerinin konu alındığı çalışmalarda tüberkülozun göz yaşı bezleri, konjunktiva, kornea, retina, sklera ve optik siniri etkilediği, endoftalmit ve üveite neden olduğu bildirilmiştir.⁴⁹

Ülkemizde tüberkülozun akciğer dışı dokulardaki etkileri üzerindeki veriler incelendiğinde erkeklerde akciğer dışı en sık menenjit dışı merkezi sinir sistemi (%73.9), kadınlarda ekstratorasik lenfatik dokular (% 67.7) tuttuğu görülmektedir (Tablo 3).



Tablo 3: Türkiye'de tutulan organların cinsiyetlere göre dağılımı⁴²

Şengül ve arkadaşlarınca 331 hasta (172 kadın, 159 erkek) üzerinden yapılan retrospektif çalışmada en sık akciğer dışı tutulumun lenf nodu (119 hasta %36) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 112 hastada (%33.9) plevra tüberkülozu, 31 hastada kemik-eklem tüberkülozu (%9.4), 17 hastada genital tüberküloz (%5.1), 15 hastada gastrointestinal sistem-periton tüberkülozu (%4.5), 9 hastada deri tüberkü-

lozu (%2.7), 8 hastada üriner sistem tüberküloz (%2.4), 6 olguda merkezi sinir sistemi tüberkülozu (%1.8), 6 olguda perikard tüberkülozu (%1.8), 5 olguda milier tüberküloz (%1.5), 2 olguda meme tüberkülozu (%0.6) ve 1 olguda (%0.3) larinks tüberkülozu tespit edilmiştir.⁵⁰

Son yıllarda global çapta ilaca dirençli tüberküloz vakalarının bildiriminde hızlı bir artış izlenmektedir. İlaça dirençli tüberküloz; ilk seçenek ilaçlar olan izoniyazid ve rifampisin ile herhangi bir florokinolona karşı direncin görülmesi durumudur.⁴³ Son 30 yılda önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen dirençli tüberkülozun ortaya çıkmasında birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörleri hastaya (ilaca uyum ve düzenli kullanım), hekim (doğru tedavi protokolü seçimi) laboratuvar kapasitesi (ilaç duyarlılık testlerinin doğru yapılabilmesi) ve kullanılan antibiyotiklere bağlıdır. İlk seçenek ilaçlara direnç durumlarına karşı önerilen kinolon gurubu ilaçlardan en az birine ve parenteral ilaçlardan birine olan direnç görülmesi halinde çok ilaca dirençli tanımı 2006 yılında DSÖ tarafından konulmuştur.⁴⁵

Ülkemiz verileri incelendiğinde tekil ilaç direncinde en sık rastlanan iki direncin izoniyazid (%6) ve streptomisin (%4.7) direnci olduğu görülmektedir. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda toplam direnç oranı %19.2 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).⁴² İlaç direnci üzerine Bektöre ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada İzoniazid (H) ve Rifampisin (R) direnci bulunan izolatların aynı zamanda 44 (%54.3)'ünde Etambutol (E), 41 (%50.6)'inde ise Streptomisin (S) direnci, 24 örneğin (%29.6) ilk seçenek ilaçların tamamına dirençli olduklarını bildirilmiştir.⁴⁴

Tablo 4: Tekli ve Çoklu İlaç Direnç Dağılımı⁴²

Direnç Durumu	Yeni Olgular		Önceden Tedavi Görmüş Olgular		Toplam	
	n= 5031		n= 452		n= 5483	
	Sayı	%**	Sayı	%**	Sayı	%**
H Dirençli	289	5,7	39	8,6	328	6,0
R Dirençli	30	0,6	7	1,5	37	0,7
E Dirençli	43	0,9	3	0,7	46	0,8
S Dirençli	236	4,7	21	4,6	257	4,7
Toplam Tek İlaç	598	11,9	70	15,5	668	12,2
HR Dirençli	29	0,6	10	2,2	39	0,7
HS Dirençli	136	2,7	19	4,2	155	2,8
HE Dirençli	14	0,3	1	0,2	15	0,3
RS Dirençli	5	0,1	1	0,2	6	0,1
RE Dirençli	5	0,1	1	0,2	6	0,1
ES Dirençli	7	0,1	1	0,2	8	0,1
Toplam İki İlaç	196	3,9	33	7,3	229	4,2
HRS Dirençli	48	1,0	14	3,1	62	1,1
HRE Dirençli	6	0,1	5	1,1	11	0,2
HSE Dirençli	14	0,3	4	0,9	18	0,3
RSE Dirençli	1	0,0	-	-	1	0,0
Toplam Üç İlaç	69	1,4	23	5,1	92	1,7
HRSE Dirençli	48	1,0	15	3,3	63	1,1
Toplam Duyarlı	4.117	81,8	310	68,6	4.427	80,7
Toplam Dirençli	912	18,1	142	31,4	1.054	19,2

SONUÇ

Gerek yerel gerekse de uluslararası sağlık örgütlerinin verileri incelendiğinde yaşın ilerlemesi ile birlikte tüberküloz görülme sıklığının arttığı görülmektedir.^{13,16,42} Sosyalleşen dünyada mesafeler görece olarak ortadan kalkmakta ve kalabalıklar içinde yaşam süreleri uzamaktadır. Bu durum başta tüberküloz gibi solunum yolu ile bulaşan enfeksiyonların dağılımı için müsait şartları ortaya koymaktadır. Teknolojik gelişmeler ile tüberkülozun hızlı ve kesin tanısı daha hızlı yapılabilmektedir. Ancak, tanı sonrasında ilaçların düzenli kullanılmaması nedeniyle dirençli vakaların sayısında artış görülmektedir.^{43,44} Hasta bireylerin ilaç kullanırken gözetim altında tutulmaları direnç gelişimlerinin önüne geçilmesine yardımcı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları

Fikir: DŞ, Veri Toplama ve İşlenmesi: AA, Denetleme: DŞ,
YN, Yazım: AA

Finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Bansal LK, Gupta S, Gupta AK, Chaudhary P. Thyroid tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2021 Apr;68(2):272-278. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.09.006. Epub 2020 Sep 12. PMID: 33845964.
- Baylan O. Çok ilaca dirençli tüberkülozdan sonra yaygın ilaca dirençli ve tüm ilaçlara dirençli tüberküloz formları: Eski hastalığın yeni yüzleri. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1): 181-95
- Bektöre B, Haznedaroğlu T, Baylan O, Ozyurt M, Ozkütük N, Satana D, et al. Çok İlaça Dirençli Tüberküloz İzolatlarında Yaygın İlaç Direncinin Araştırılması [Investigation of extensive drug resistance in multidrug resistance tuberculosis isolates]. *Mikrobiyol Bul.* 2013 Jan;47(1):59-70. Turkish. doi: 10.5578/mb.4229. PMID: 23390903
- Beyrer C, Shisana O, Baral SD, Milsana K, Mayer KH, Pozniak A, et al. The science of Durban, AIDS 2016. *J Int AIDS Soc.* 2017 Jun 30;20(1):21781. doi: 10.7448/IAS.20.1.21781. PMID: 28692209; PMCID: PMC5515038.
- Boere MJ, Diacon AH, Dawson R, Narunsky K, Du Bois J, Venter A, et al. PanACEA Consortium. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 May 1;191(9):1058-65. doi: 10.1164/rccm.201407-1264OC. PMID: 25654354.
- Boere MJ, Heinrich N, Aarmoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jan;17(1):39-49. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30274-2. Epub 2016 Oct 26. PMID: 28100438; PMCID: PMC5159618.
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017 May 21;49(5):2093-2101. doi: 10.1183/13993003.00387-2017. PMID: 28529205.
- Chapman JS, Dyerly MD. Social and Other Factors In Intrafamilial Transmission Of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1964 Jul;90:48-60. Doi: 10.1164/Arrd.1964.90.1.48. Pmid: 14178626.
- Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustonjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 2017 Nov 3;216(suppl_6):S629-S635. doi: 10.1093/infdis/jix362. PMID: 29112747; PMCID: PMC5791742.
- D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J Thorac Dis.* 2017 Jul;9(7):2093-2101. doi: 10.21037/jtd.2017.06.16. PMID: 28840010; PMCID: PMC5542985.
- Dheda K, Barry CE 3rd, Maertens G. Tuberculosis. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1211-26. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8. Epub 2015 Sep 13. Erratum in: *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1162. Erratum in: *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1162. Erratum in: *Lancet.* 2016 May 21;387(10033):2092. PMID: 26377143.
- Dobbs TE, Kimmmerling ME. *Mycobacterium tuberculosis.* In *AIDS Therapy E-Book.* 2008, Philadelphia, PA: Elsevier
- European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 – 2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Erişim: 10.01.2022
- Fong I.W., Emerging and difficult to treat nontuberculous mycobacteria infections. *Current Trends and Concerns in Infectious Diseases. Emerging Infectious Diseases of the 21st Century.* Springer, Cham, 2020, p.289-317
- Forrellad MA, Klepp LI, Giffre A, Sabio y Garcia J, Morbidoni HR, et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence.* 2013 Jan 1;4(1):3-66. doi: 10.4161/viru.22329. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23076359; PMCID: PMC3544749.
- Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019 Apr 20;393(10181):1642-1656. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30904262.
- Githinji LN, Gray DM, Zar HJ. Lung function in HIV-infected children and adolescents. *Pneumonia (Nathan).* 2018 Jun 25;10:6. doi: 10.1186/s41479-018-0050-9. PMID: 29984134; PMCID: PMC6016126.
- Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *medRxiv* 2020.04.28.20079582; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20079582>
- Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, Erişim: 10.01.2022
- Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016 Oct 25;13(10):e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152. PMID: 27780211; PMCID: PMC5079585
- Influenza Raporu. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü https://grip.gov.tr/depo/influenzaraporu/2022/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2021_51_Hafta_431b4.pdf Erişim: 10.01.2022
- Jaganath D, Lamichhane G, Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 Nov;20(11):1436-1447. doi: 10.5588/ijtld.16.0498. PMID: 27776583.
- Jha SK, Rathish B. Genitourinary Tuberculosis. 2022 Jan 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32491490.
- o KW, Yoo JW, Hong Y, Lee JS, Lee SD, Kim WS, et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med.* 2014 Apr;108(4):654-9. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.010. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24518046.
- Lawn SD, Zumla A.I. Tuberculosis. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):57-72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420161.
- Low M. The tuberculosis treatment pipeline: a breakthrough year for the treatment of XDR-TB. July 2017. <http://www.pipeline-report.org/2017/tbtx>. Erişim 10.01.2022.
- MacPherson P, Lebina L, Motsomi K, Bosch Z, Milovanovic M, Ratsela A, et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among household contacts of index cases in two South African provinces: Analysis of baseline data from a cluster-randomised trial. *PLoS One.* 2020 Mar 17;15(3):e0230376. doi: 10.1371/journal.pone.0230376. PMID: 32182274; PMCID: PMC7077873.
- Mbuagbaw L. A review of available evidence on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: data analysis report. 2017. http://www.who.int/tuberculosis/publications/2017/Appendix_GDG-Report_Bedaquiline.pdf. Erişim: 10.01.2022
- Milstein M, Lecca L, Peloquin C, Mitchison D, Seung K, Pagano M, et al. Evaluation of high-dose rifampin in patients with new, smear-positive tuberculosis (HIRIF): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 27;16(1):453. doi: 10.1186/s12879-016-1790-x. PMID: 27567500; PMCID: PMC5002098.
- Nathavitharana RR, Friedland JS. A tale of two global emergencies: tuberculosis control efforts can learn from the Ebola outbreak. *Eur Respir J.* 2015 Aug;46(2):293-6. doi: 10.1183/13993003.00436-2015. PMID: 26232473.
- Ndijeka N, Conradie F, Schnippel K, Hughes J, Bantubani N, Ferreira H, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Aug;19(8):979-85. doi: 10.5588/ijtld.14.0944. PMID: 26162365.
- Neuhouser AJ, Sallam A. Ocular Tuberculosis. 2021 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32644729.
- Nigsch A, Glawischmig W, Bagó Z, Greber N. *Mycobacterium caprae* Infection of Red Deer in Western Austria-Optimized Use of Pathology Data to Infer Infection Dynamics. *Front Vet Sci.* 2019 Jan 21;5:350. doi: 10.3389/fvets.2018.00350. PMID: 30719435; PMCID: PMC6348259.
- Pala K, Gerçek H, Taş TA, Çakır R, Özgüç S, Yıldız T. 30 Years Retrospective Review of Tuberculosis Cases in a Tuberculosis Dispensary in Bursa/Niüfer, Turkey (1985-2014): Changes of Epidemics. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016 Nov 1;8(1):e2016059. doi: 10.4084/MJHID.2016.059. PMID: 27872739; PMCID: PMC5115538.
- Pfyffer GE. *Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection, and staining procedures. Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition.* American Society of Microbiology, 2015, p 536-569
- Reis-de-Carvalho C, Monteiro J, Calhaz-Jorge C. Genital tuberculosis role in female infertility in Portugal. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Sep;304(3):809-814. doi: 10.1007/s00404-020-05956-x. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33426568
- Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. 1959. *Am J Epidemiol.* 1995 Jul 1;142(1):3-14. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117542. PMID: 7785671.
- Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis.* 1962 Apr;85:51-25. doi: 10.1164/arrd.1962.85.4.511. PMID: 14492300.
- Riley RL, O'Grady F. Airborne infection: transmission and control. 1961, New York, NY: Macmillan,
- Saini D, Hopkins GW, Seay SA, Chen CJ, Perley CC, Click EM, et al. Ultra-low dose of *Mycobacterium tuberculosis* aerosol creates partial infection in mice. *Tuberculosis (Edinb).* 2012 Mar;92(2):160-5. doi: 10.1016/j.tube.2011.11.007. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22197183; PMCID: PMC3288716.
- Santos NCS, Scodro RBL, Leal DC, do Prado SM, Micheletti DF, Sampiron EG, et al. Determination of minimum bactericidal concentration, in single or combination drugs, against *Mycobacterium tuberculosis*. *Future Microbiol.* 2020 Jan;15:107-114. doi: 10.2217/fmb-2019-0050. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32064924.
- Satana D, Erköse-Genc G, Tamay Z, Uzun M, Gulen N, Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014 Aug 13;13:28. doi: 10.1186/1476-0711-13-28. PMID: 25123237; PMCID: PMC4236507.
- Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Jan;4(1):68-79. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30337-2. Epub 2019 Nov 18. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Nov 27; PMID: 31753806; PMCID: PMC7291359.
- Şengül A, Ogun N, Aydemir Y. Extrapulmonary Tuberculosis: A Retrospective Review of 331 Cases at Kocaeli Tuberculosis Dispensary. *Med J Kocaeli* 2015; 4: 4-9.
- Trends in Tuberculosis 2020, Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/statistics/tbtrends.htm> Erişim 10.01.2022
- Türkiyede Verem Savası 2020 Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 1205, Ankara, 2021
- Velásquez GE, Brooks MB, Coit JM, Pertinez H, Vargas Vásquez D, Sánchez Garavito E, et al. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):657-666. doi: 10.1164/rccm.201712-2524OC. PMID: 29954183; PMCID: PMC6118011.
- Wells WF. On air-borne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei. *Am J Hyg.* 1934:611-8
- World Health Organization, The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf?sequence=1(Erişim 10.01.2022)
- Young DB, Gideon HP, Wilkinson RJ. Eliminating latent tuberculosis. *Trends Microbiol.* 2009 May;17(5):183-8. doi: 10.1016/j.tim.2009.02.005. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19375916.